



Cilt 10 Sayı 1 Mart 2023

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ DERGİSİ
MCBÜ-SBED

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ DERGİSİ ***MCBÜ-SBED***

2023 Cilt 10, Sayı 1
e-ISSN 2147-9607
<http://dergipark.gov.tr/cbusbed>

Baş Editör

Prof. Dr. Ömer TETİK

Editör

Doç. Dr. Funda YILDIRIM
Doç. Dr. Süheyla RAHMAN
Doç. Dr. Seda SABAH ÖZCAN
Dr. Öğr. Görevlisi Dilşad AMANVERMEZ ŞENARSLAN

Alan Editörü

Doç. Dr. Nurten DİNÇ
Doç. Dr. Selma ŞEN
Dr. Öğr. Üyesi Aslı KARAKUŞ
Araş. Gör. Cemre BOLGÜN
Dr. Öğr. Üyesi Murat AKSU

İstatistik Editörü

Dr. Öğr. Üyesi Funda Seher ÖZALP ATEŞ

Dil Editörü

Doç. Dr. Seda Sabah ÖZCAN
Öğr. Gör. Ali CEYLAN

Mizanpaj Editörü

Dr. Öğr. Görevlisi Dilşad AMANVERMEZ ŞENARSLAN

Sekreter

Çisem TUTAN

Danışma Kurulu

Dr. Ömer TETİK Manisa Celal Bayar Üniversitesi

Dr. Bilal-i Habeş GÜMÜŞ

Dr. Ahmet DİRİCAN

Dr. Beyhan ÖZYURT

Dr. Cengiz KURTMAN

Dr. Cüneyt GÜNŞAR

Dr. Duygu ILGIN

Dr. Elmas KASAP

Dr. Emel KURT

Dr. Emre YANIKKEREM

Dr. Erol OZAN

Dr. Fatih ÖZCAN

Dr. Fatih ŞAHİN

Dr. Kemal GÖRAL

Dr. Murat TAŞ

Dr. Osman YILMAZ

Dr. Mustafa CERRAHOĞLU

Dr. Naci Kemal KUŞÇU

Dr. Betül ERSOY

Dr. Evren DURAK

Dr. Mehmet BOĞA

Dr. Muharrem İsmail BADAĞ

Dr. Osman Tansel DARÇIN

Dr. Özgür AKGÜL

Dr. Lale CERRAHOĞLU

Dr. Funda YILDIRIM

Dr. Dilşad AMANVERMEZ ŞENARSLAN

Dr. Mehmet BOĞA

Dr. Muharrem İsmail BADAĞ

Dr. Murat ÇAKIR

Dr. Levent ELMAS

Manisa Celal Bayar Üniversitesi

Manisa Celal Bayar Üniversitesi

Manisa Celal Bayar Üniversitesi

Manisa Celal Bayar Üniversitesi

Ankara Üniversitesi

Manisa Celal Bayar Üniversitesi

Manisa Celal Bayar Üniversitesi

Manisa Celal Bayar Üniversitesi

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi

Manisa Celal Bayar Üniversitesi

Manisa Celal Bayar Üniversitesi

Manisa Celal Bayar Üniversitesi

Manisa Celal Bayar Üniversitesi

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi

Manisa Celal Bayar Üniversitesi

Dokuz Eylül Üniversitesi

Manisa Celal Bayar Üniversitesi

Manisa Celal Bayar Üniversitesi

Manisa Celal Bayar Üniversitesi

İKÇ Üniversitesi Atatürk Eğitim Arş.

Adnan Menderes Üniversitesi

Adnan Menderes Üniversitesi

Antalya Eğitim ve Araştırma Hast.

Manisa Celal Bayar Üniversitesi

Manisa Celal Bayar Üniversitesi

Manisa Celal Bayar Üniversitesi

Adnan Menderes Üniversitesi

Adnan Menderes Üniversitesi

Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi

Bakırçay Üniversitesi Tıp Fakültesi

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.



Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi “MCBÜ-SBED” internet ortamında yayınlanan, ulusal, hakemli bir dergi olup (İngilizce-Türkçe) 3 ay aralıklarla yılda 4 sayı halinde yayınlanmaktadır. Dergimiz 2018 yılı itibari ile TÜBİTAK-ULAKBİM TR-DİZİN tarafından indekslenmektedir. Yayınlanan makalelere CrossRef aracılığıyla DOI numarası verilmektedir. Sağlık bilimleri alanında güncel gelişmeler, cerrahi yenilikler ve bilim dünyasına katkıda bulunacak temel ve klinik ile deneysel çalışmaların ulusal ve uluslararası literatürde paylaşımını sağlayıp bilime hizmet eden tüm araştırmacı ve okuyucuların yararlanması hedeflenmektedir. Dergi yayın kurallarına uygun olarak gönderilen yayınlar, alanında uzman en az iki hakem tarafından orijinal bilgi, fikir, kullanılan yöntem ve bilime katkı açısından değerlendirilmektedir. Dergimizin 7 araştırma makalesi, 3 derleme, 1 olgu sunumu bulunan 10.cilt 1. sayısını ekte sunulmuştur.

Bilime hizmet eden tüm araştırmacı ve okuyucuların yararlanması dileğiyle ...

Baş Editör
Prof. Dr. Ömer TETİK

ARAŞTIRMA MAKALESİ/ RESEARCH ARTICLE

- Platelet/Lenfosit ve Nötrofil/Lenfosit Oranlarının Akut Batın Tanısındaki Belirleyiciliğinin Değerlendirilmesi** 1-6
Murat Mercan, Ekim Sağlam Gürmen
- COVID-19 Tanılı Klinik ve Yoğun Bakım Hastalarında ABO ve Rh Kan Grup Antijenlerinin Mortalite ile İlişkisi: Bir Pandemi Hastanesi Deneyimi** 7-14
Serra Topal, Gülbahar Çalışkan, Ayça Sayan, Nermin Kelebek Girgin
- Serum Lipoprotein (a) Düzeyleri ile İlk Akut Koroner Sendromun Klinik Prezantasyonu Arasındaki İlişki** 15-20
Nurullah Çetin, İbrahim Halil Özdemir, Eren Ozan Bakır, Bekir Serhat Yıldız, Yeşim Güvenç Demirağci, Özgür Bayturan
- NF1 Gene Variant Spectrum with Neurofibromatosis Type 1 patients: Single Center Experience** 21-25
Hamide Betül Gerik-Çelebi, Hilmi Bolat, İpek Dokurel-Çetin, , Meliha Demiral,, Fethi Sırrı Çam
- Hastalarda Perioperatif Hemşirelik Bakımı Kalitesi ve Etkileyen Faktörler** 26-32
Zeynep Kızılcık Özkan, Figen Dığın, Işıl Dinlegör Sekmen
- Use of Customized Thickness Anterolateral Thigh Flap in Head and Neck Reconstruction** 33-39
Merve Özkaya Ünsal, Yavuz Tuluy, Zülfükar Ulaş Bali, Aziz Parspancı
- Hipogonadotropik Hipogonadizimli Erkek Hastalarda Hipofiz Manyetik Rezonans Görüntüleme: Tek Merkez Deneyimi** 40-44
Can Akçura, Sedat Can Güney, Samet Alkan, Nilüfer Özdemir, Zeliha Hekimsoy

DERLEME/REVIEW

- Öğrenme, Problem Çözme ve Karar Vermenin Sinir Bilimi** 45-53
Hilal Uzunlar, Derya Özer Kaya
- Besin Kaynağı Olarak Yenilebilir Böcekler** 54-59
Şeyma Nurcan Kaldırım, Alev Keser
- Yeni Küçük Kodlamayan RNA Sınıfı: tiRNA** 60-66
Deniz Özdemir, Can Ali Ağca

OLGU SUNUMU/CASE REPORT

- Belirsizlik Kuramına Göre Çocukluktan Gençliğe Multiple Skleroz Hastası Olmak: Olgu Sunumu** 67-70
Didem Yüksel Yılmaz



ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2023, 10(1): 1-6

Platelet/Lenfosit ve Nötrofil/Lenfosit Oranlarının Akut Batın Tanısındaki Belirleyiciliğinin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Determination of Platelet/Lymphocyte and Neutrophil/Lymphocyte Ratios in the Diagnosis of Acute Abdomen

Murat Mercan¹, Ekim Sağlam Gürmen^{1*}

¹Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Tıp Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye.

e-mail: mrtmrcn5@gmail.com, ekimdr@hotmail.com

Orcid: 0000-0002-2547-1234

Orcid: 0000-0002-8672-6181

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Ekim Sağlam Gürmen

Gönderim Tarihi / Received:28.03.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 13.06.2022

DOI: 10.34087/cbusbed. 1094453

Öz

Giriş ve Amaç: Acil servise karın ağrısı ile başvuran hastalarda hastanede kalış süresini kısaltma ve mortalite, morbitide oranlarının azaltılmasında biyobelirteçlerin önemi büyüktür. Bu çalışmada karın ağrısı ile başvuran hastaların başvuru şikayetlerinin ciddiyetini belirleyebilmede platelet lenfosit oranı (PLO), nötrofil lenfosit oranının (NLO) önemi, hastalığın ciddiyeti arasındaki ilişkisi ve akut karını göstermede beyaz küre (WBC), PLO ve NLO'nun birbirine üstünlükleri değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma 3. Basamak Üniversite Hastanesi Acil Tıp Kliniğine karın ağrısı şikayetiyle başvuran ve radyolojik olarak "akut batın" tanısı konan 200 hasta ve sağlıklı 100 kontrol grubu üzerinde prospektif olarak yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 200'ü hasta grubu, 100'ü kontrol grubu olmak üzere toplam 300 olgu dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol grubunu ayırt etmede WBC duyarlılığı %79, özgüllüğü %79, PKD düzeyi %88,3, NKD düzeyi %65,3, NLO duyarlılığı %85, özgüllüğü %83, PKD düzeyi %90,9, NKD düzeyi %73,5 ve PLO duyarlılığı %69, özgüllüğü %68, PKD düzeyi %81,2, NKD düzeyi %52,3 olarak saptanmıştır. Olguların NLO değerleri ile WBC değerleri arasında pozitif yönde 0.510 düzeyinde, PLO değerleri ile WBC değerleri arasında pozitif yönde 0.115 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır.

Sonuç: WBC, NLO ve PLO değerleri akut inflamasyonu gösteren belirteçlerden olup NLO'nun karın ağrısı ile başvuran hastalarda kritik hastaları tanımlamak, ileri görüntüleme sayısının azaltılmasını sağlamak ve primer sonlanımı öngörmede klinisyene yol göstereceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Acil Servis, Beyaz Küre, Nötrofil Lenfosit Oranı, Platelet Lenfosit Oranı, Tam Kan Sayımı

Abstract

Objective: Biomarkers are of great importance in shortening the length of hospital stay and reducing the rates of mortality and morbidity in patients who present to the emergency department with abdominal pain. In this study, the importance of platelet lymphocyte ratio (PLR), neutrophil lymphocyte ratio (NLR) in determining the severity of the complaints of patients presenting with abdominal pain, the relationship between the severity of the disease and the superiority of white blood cell (WBC), PLR and NLR over each other in showing acute abdomen were evaluated.

Materials and Methods: This study was conducted prospectively on 200 patients who applied to the 3rd Level University Hospital Emergency Medicine Clinic with the complaint of abdominal pain and were diagnosed with "acute abdomen" radiologically and 100 healthy control groups.

Results: A total of 300 cases, 200 patient group and 100 control group were included in our study. WBC sensitivity 79%, specificity 79%, PKD level 88.3%, NKD level 65.3%, NLR sensitivity 85%, specificity 83%, PKD level 90.9%, NKD level 73.5%, PLO sensitivity 69%, specificity in differentiating patient and control groups 68%, PKD level was 81.2%, NKD level was 52.3%. It was determined that there was a positive correlation of 0.510 between the NLR

values and WBC values of the cases, and a statistically significant correlation of 0.115 in the positive direction between the PLO values and the WBC values.

Conclusion: WBC, NLR, and PLR values are markers of acute inflammation, and we think that NLR will guide the clinician in identifying critical patients presenting with abdominal pain, reducing the number of advanced imaging, and predicting the primary outcome.

Keywords: Complete Blood Cell, Emergency Service, Neutrophil Lymphocyte Ratio, Platelet Lymphocyte Ratio, White Blood Cell

1.Giriş

Karın ağrısı acil servise başvuruların yaklaşık olarak %10'unu oluşturmaktadır ve acil başvuru nedenleri arasında ilk sırada gelmektedir [1]. Karın ağrısı nedenleri; nonspesifik ya da kendini sınırlayan hafif semptomlardan, acil cerrahi girişim gerektiren, hayatı tehdit eden durumlara kadar geniş bir yelpazede görülmektedir.

Erken ve doğru tanı oldukça iyi klinik sonuçları sağlamaktadır. Günümüzde tanı anamnez, fizik muayene, laboratuvar parametreleri ve görüntüleme yöntemlerine dayalıdır. Görüntüleme yöntemleri kullanımı yıllar içinde artmaktadır [1]. Görüntüleme yöntemlerinin kullanımda artma kontrast nefropati ve iyonize radyasyona maruz kalma riskini de arttırmaktadır. Bu sebepler görüntüleme yöntemlerinin kullanılabilirliğini kısıtlamakta ve yeni belirteç arayışına neden olmaktadır. Ucuz ve kolay erişilebilen Tam Kan Sayımı (CBC) tetkiki kullanılarak elde edilen beyaz küre (WBC), platelet lenfosit oranı (PLO), nötrofil lenfosit oranı (NLO) sistemik inflamasyonu gösteren belirteçlerdendir [2-9].

PLO ve NLO sistemik inflamatuvar hastalıkların prognozuyla korelasyon gösteren ucuz ve kolay hesaplanabilen belirteçlerdir. Akut koroner sendrom, ülseratif kolit, diyabet, obstrüktif uyku apne sendromu ve inflamatuvar aktivitenin baskın olduğu Sjögren ve sistemik lupus eritematosus gibi hastalıkların prognostik takibinde anlamlı bulunmuştur [10,11]. Günümüzde NLO, hem akut inflamasyona işaret eden nötrofil artışı, hem de fizyolojik stresi yansıtan lenfosit düşüklüğünün olumsuz etkilerini gösteren bir parametre olarak kullanılmaktadır [12].

Çalışmamızda acil servise karın ağrısı ile başvuran hastaların, hastanede kalış süresini kısaltma ve mortalite, morbitide oranlarının azaltılması amacıyla başvuru şikayetlerinin ciddiyetini belirleyebilmede PLO, NLO değerlerinin önemi, hastalığın ciddiyeti arasındaki ilişkisi ve akut karını göstermede WBC, PLO ve NLO'nun birbirine üstünlükleri değerlendirilmiştir.

2.Materyal ve Metot

Çalışma 15.01.2020-15.01.2021 tarihleri arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hafsa Sultan Hastanesi Acil servisine karın ağrısı şikayetiyle başvuran ve radyolojik olarak "akut batın" tanısı konan 200 hasta ve sağlıklı 100 kontrol grubu üzerinde

prospektif olarak yapılmıştır. Çalışmaya 18 yaş ve üzeri olan, bilinen hematolojik hastalığı olmayan, son 24 saatte başlayan karın ağrısı şikayetiyle başvuran, ağrısı nedeniyle ağrı kesici ve antibiyotik tedavisi almamış ve radyolojik olarak "akut batın" tanısı konan hastalar dahil edilmiştir. Travma nedeniyle başvuran ve bilinen tam kan sayımını bozabilecek aktif hematolojik hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Kontrol grubuna aktif şikayeti olmayan, komorbiditesi olmayan, kronik ilaç kullanımı olmayan sağlıklı gönüllüler dahil edilmiştir. Mindray B-6800 marka Tam Kan Sayımı cihazı ile tam kan sayımları çalışılmıştır. Hemogram parametrelerinden beyaz küre, platelet, lenfosit ve nötrofil değerleri değerlendirilmiş ve "Platelet/Lenfosit, Nötrofil/Lenfosit oranları hesaplanmıştır. İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) Statistical Software (Utah, USA) programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, standart sapma, medyan, birinci çeyreklik, üçüncü çeyreklik, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Bağımsız gruplar t testi kullanılmıştır. Nicel değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon analizi ve Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. Parametreler için kestirim değeri belirlemede tanı tarama testleri (duyarlılık, özgüllük, PKD, NKD, doğruluk) ve ROC analizi kullanıldı. ROC analizleri sonucunda elde edilen eğriler altında kalan alanlar DeLong metodu kullanılarak kıyaslanmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir. Çalışma ile ilgili etik kurul onayı, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığında (Karar no: 667 20,478,486/667) alınmıştır.

3.Bulgular ve Tartışma

3.1. Bulgular

Çalışmaya 15.01.2020 - 15.01.2021 tarihleri arasında karın ağrısı şikayetiyle başvuran ve radyolojik olarak "akut batın" tanısı konan 200 hasta ve sağlıklı 100 kontrol grubu dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen 300 olgunun 136'sı (%45,3) kadın ve 164'ü (%54,7) erkekti ve yaş ortalaması 49.86 ± 17.71 idi. Olguların %66,7'sini (n=200) hasta ve %33,3'ini (n=100) kontrol grubu oluşturmaktadır. Hasta grubunun tanımlayıcı özellikleri Tablo 1' de verilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Hasta Grubunun Tanımlayıcı Özelliklerinin Dağılımı

	N	Min-Max (Medyan)	Ort±ss
SKB	200	75-184 (123)	122.83±19.10
DKB	200	50-110 (72)	71.19±9.64
Nabız	200	55-177 (85)	87.7±18.17
Ateş	200	36-38,2 (37.3)	37.3±0.56
ALT	200	5-2004 (21)	94.9±204.07
AST	200	11-1425 (24)	98.91±195.92
Amilaz	200	6-53440 (60)	555.7±3825.12
Lipaz	200	0-108129 (23)	1160.79±7858.24

Hastaların triaj kodlarına baktığımız da 187 hastanın sarı, 13 hastanın kırmızı triyaj kodu ile başvurduğunu ve bu hastaların 87'sinin ameliyata alındığı saptandı. Karın ağrısı ile acil servise başvuran hastaların sonlanım şekilleri incelendiğinde %83,5 oranla servis yatışı ile sonuçlandığı görüldü. Hastaların sonlanım tanılarına baktığımızda en sık akut apandisit (%27,5), ikinci sıklıkla da akut pankreatit (%22,5) olduğu görülmüştür. %4,5 sıklıkla diğer karın ağrısı nedenleri olan batın içi abse, volvulus, mezenter iskemi, ektopik gebelik en az saptanan tanıları oluşturmaktaydı (Tablo 2).

Tablo 2. Triaj, Ameliyat, Sonlanım Şekli ve Tanılarının Dağılımı

	N	n	%
Triaj	200		
Sarı		187	93.5
Kırmızı		13	6.5
Ameliyat	200		
Var		87	43.5
Yok		113	56.5
Sonlanım şekli	200		
Taburcu		11	5.5
Servis yatış		167	83.5
Yoğun bakım yatış		22	11.0
Sonlanım tanısı	200		
Akut apandisit		55	27.5
Akut pankreatit		45	22.5
Akut kolesistit		26	13.0
Kolanjit		12	6.0
İleus		32	16.0
GİS perforasyonu		12	6.0
Divertükülit		9	4.5
Diğer		9	4.5

Hasta ve kontrol grubu arasında WBC, NLO ve PLO değerleri incelenmiş, hasta grubunda kontrol grubundan daha büyük olduğu saptanmıştır (sırasıyla, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$). Yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımlarında gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 3). Hasta ve kontrol grubunu ayırt etmede WBC, NLO ve PLO değerlerinin kullanılabilirliğini test etmek amacıyla ROC analizleri gerçekleştirilmiştir. Yapılan değerlendirmeler sonucunda; WBC değeri için; ROC analizinin

istatistiksel olarak anlamlı sonuç verdiği ve eğri altında kalan alanın 0.856 olduğu saptanmıştır [AuROC (95% (Güven aralığı, GA) = 0.856 (0.814, 0.898), $p<0.001$]. Kestirim değeri >8640 olarak kabul edildiğinde, duyarlılık düzeyinin %79, özgüllük düzeyinin %79, PKD düzeyinin %88,3, NKD düzeyinin %65,3 olduğu saptanmıştır. NLO değeri için; ROC analizinin istatistiksel olarak anlamlı sonuç verdiği ve eğri altında kalan alanın 0.904 olduğu saptanmıştır [AuROC (95% GA) = 0.904 (0.865, 0.935), $p<0.001$].

Tablo 3. Gruplar Arasında WBC, NLO ve PLO Değerlerinin Kıyaslanması

	Hasta	Kontrol	^a p
	Ort±ss	Ort±ss	
Yaş (yıl)	51.06±19.82	47.47±12,20	0.098
WBC	13407,70±7059,02	7306,50±1612,177	<0.001*
NLO	9.16±8.64	2.33±1.65	<0.001*
PLO	205.76±138.81	117.00±53.41	<0.001*
	n (%)	n (%)	
Cinsiyet			^b 0,367
Erkek	113 (56,5)	51 (51,0)	
Kadın	87 (43,5)	49 (49,0)	

^aBağımsız gruplar t testi ^bPearson ki kare test

*p<0.05

Kestirim değeri >2.877 olarak kabul edildiğinde, duyarlılık düzeyinin %85, özgüllük düzeyinin %83, PKD düzeyinin %90.9, NKD düzeyinin %73.5 olduğu saptanmıştır.

PLO değeri için; ROC analizinin istatistiksel olarak anlamlı sonuç verdiği ve eğri altında kalan alanın

0.742 olduğu saptanmıştır [AuROC (95% GA) = 0.742 (0.689, 0.791), p<0.001]. Kestirim değeri >129.787 olarak kabul edildiğinde, duyarlılık düzeyinin %69, özgüllük düzeyinin %68, PKD düzeyinin %81.2, NKD düzeyinin %52.3 olduğu saptanmıştır (Tablo 4).

Tablo 4. WBC, NLO ve PLO Değerleri İçin Gerçekleştirilen ROC Analizi Sonuçları

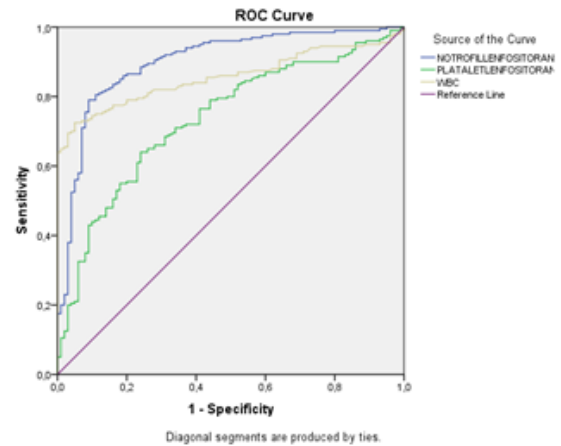
	WBC	NLO	PLO
AuROC (95% GA)	0,856 (0,814,0898)	0.904 (0.865, 0.935)	0.742 (0.689, 0.791)
^a p	<0.001*	<0.001*	<0.001*
Kestirim değeri	>8640	>2.877	>129.787
Duyarlılık (95% GA)	79 (72,7-84,4)	85 (79.3 - 89.6)	69 (62.1 - 75.3)
Özgüllük (95% GA)	79 (69,7-86,5)	83 (74.2 - 89.8)	68 (57.9 - 77.0)
PKD (95% GA)	88,3(83,6-91,7)	90.9 (85.8 - 94.6)	81.2 (74.5 - 86.8)
NKD (95% GA)	65,3(58,5-71,5)	73.5 (64.3 - 81.3)	52.3 (43.4 - 61.1)

^aROC analizi

*p<0.05

ROC eğrileri altında kalan alanlar DeLong metodu kullanılarak kıyaslanmıştır. Buna göre PLO için elde edilen alanın NLO ve WBC için elde edilen alandan daha küçük olduğu saptanmıştır (sırasıyla, p<0.001, p=0.003). WBC için elde edilen alanın da NLO için elde edilen alandan daha küçük olduğu saptanmıştır (p<0.001) (Şekil 1).

Olguların NLO değerleri ile WBC değerleri arasında pozitif yönde 0.510 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır (r=0.510, p<0.001). Olguların PLO değerleri ile WBC değerleri arasında pozitif yönde 0.115 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır (r=0.115, p=0.046). NLO ve PLO değerleri ile ateş değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 5).

Şekil 1. WBC, NLO ve PLO Değerleri İçin Elde Edilen ROC Eğrileri

Tablo 5. WBC, NLO ve PLO Değerleri ile WBC ve Ateş Değerleri Arasındaki İlişki Düzeyleri

		LDH	NLR	PLR
WBC	r	0.197	0.510	0.115
	p	0.001*	<0.001*	0.046*
Ateş	r	-0.033	0.005	-0.040
	p	0.641	0.949	0.570

Pearson korelasyon analizi *p<0.05

3.2. Tartışma

Akut karın ağrısı, acil tanı, tedavi ve medikal takip gerektiren klinik patolojilerle seyreden, acil servislere en sık başvuru nedenlerinden biridir [13].

Karın ağrısı olan hastaların büyük bir kısmı acil servislere başvurur ve tedavilerine ilk olarak acil servislere başlanır. Tüm Dünyada olduğu gibi ülkemizde de acil servislerin artan iş yoğunluğu büyüyen bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır [14]. Artan iş yoğunluğu ve kalabalık akut karın ağrısı dahil tüm ağrı şikayeti ile başvuran hastaların müdahalesinde gecikmelere neden olur [15]. Acil servis iş yoğunluğunda ki artışın muayene için bekleme süresi, gelişebilecek yan etki sıklığı ve süresi, morbidite ve mortalite oranlarında artışa, acil serviste kalış zamanında uzama ve düşük sağlık bakımına neden olduğu birçok çalışmayla gösterilmiştir [14]. Tüm bu nedenler günümüzde karın ağrısı için uygun, kolay erişilebilir ve düşük maliyetli erken teşhis de kullanılabilir biyokimyasal tanı testlerinin arayışını doğurmuştur.

BT, tanısız doğruluk oranının yüksek olması nedeniyle karın ağrılı hastaların değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır [16]. BT çekimi her ne kadar acil servis kalabalığı ve iş yoğunluğunu azaltıp tanısız doğruluk oranını arttırsa da gerek radyasyon maruziyeti ve kontrast madde kullanımı, gerekse de artan maliyet açısından sakıncaları vardır. BT çekimi sonrası sonuçlanma zamanı uzun olabilmekte ve bu da hastaların tanı ve tedavisini geciktirmektedir. BT'de çıkabilecek kritik bir patolojiyi erken saptamaya yarayacak ve klinisyene erken dönemde yön verecek, hastanın sonlanımını veya cerrahi tedavi ihtiyacını belirlemede kullanılacak bir laboratuvar yönteminin varlığı, hem zaman hem radyasyon maruziyetinden uzaklaşma hem de maliyet açısından kazanımlar sağlayacağı aşikardır.

CRP, WBC, NLO ve PLO inflamatuvar belirteçlerdendir. Akut inflamasyonu göstermede maliyetinin düşük olması, kolay erişilebilir ve hesaplanır olması nedeniyle NLO ve PLO'nun tanısız belirteç olabirliği ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda NLO ve PLO'nun eşik değeri ve hasta tanıları farklı olsa da akut karında tanısız değerinin olduğu aşikardır [10,11,17,18,19,20]. Bu çalışmalara paralel olarak, biz de çalışmamızda BT'de akut karın patolojisi olan hastalarda, olmayanlara göre NLO değerini anlamlı olarak yüksek bulduk (sırasıyla

9.16, 2.33). Kontrol grubu ile kıyaslandığında akut karın ağrısında NLO değerinde anlamlı fark ortaya çıkmıştır.

Literatür incelendiğinde akut batın hastalarında akut inflamatuvar belirteç olarak kullanılan beyaz küre sayısının acil müdahale gerektiren hastalarda müdahale gerektirmeyene göre yüksekliği anlamlı saptanmıştır [21,22]. Bizde çalışmamızda yapılan çalışmalara benzer şekilde ortalama WBC oranını 11416 mm³ olarak bulduk. NLO ve PLO değerleri ile WBC değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptadık. Kontrol grubuyla akut batın tanısı kesinleşmiş hasta gruplarını karşılaştırdığımızda NLO cut off değerini 2.877 olarak aldığımızda duyarlılık %85 özgüllük %83, WBC cut off değerini 8565 olarak aldığımızda duyarlılığı 79 seçiciliği 77, PLO cut off değerini 129.787 olarak aldığımızda duyarlılığı %69 seçiciliği %68 olarak bulduk. Bu sonuçlar ışığında NLO'nun cut off değerinin karın ağrısı ile acil servise başvuran hastalarda karın ağrısı ciddiyetini gösterdiğini düşünmekteyiz. Ancak literatür de bu veriyi destekleyecek, acil servise karın ağrısı nedeniyle başvuran hastalarda karın ağrısının ciddiyetini belirlemede kullanılan bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Araştırmanın Sınırlılıkları

Çalışmanın tek merkezli yapılmış olması nedeniyle veriler tüm bölgeyi kapsamamaktadır. Çok merkezli, tüm bölgeyi kapsayan çalışmaların yapılması yararlı olacaktır.

4. Sonuç

WBC, NLO ve PLO değerleri akut inflamasyonu gösteren belirteçlerden olup NLO'nun karın ağrısı ile başvuran hastalarda kritik hastaları tanımlamak, ileri görüntüleme sayısının azaltılmasını sağlamak ve primer sonlanımı öngörmeye klinisyene yol göstereceğini düşünmekteyiz.

Referanslar

1. Gans, S.L, Pols, M.A, Stoker, J, Boermeester, M.A, expert steering group, Guideline for the diagnostic pathway in patients with acute abdominal pain, *Digestive surgery*, 2015, 32(1), 23-31.
2. Xu, Z.S, Zhang, F.P, Zhang, Y, Ou-Yang, Y.P, Yu, X.W, Wang, W.L et al, Prognostic role of the pre-treatment platelet-lymphocyte ratio in pancreatic cancer: a meta-analysis, *Oncotarget*, 2017, 8(58), 99003-99012.
3. Liaw, F.Y, Huang, C.F, Chen, W.L, Wu, L.W, Peng, T.C, Chang, Y.W et al, Higher Platelet-to-Lymphocyte Ratio Increased the Risk of Sarcopenia in the Community-Dwelling Older Adults, *Scientific reports*, 2017, 7(1), 16609.
4. Gao, Y, Wang, W.J, Zhi, Q, Shen, M, Jiang, M, Bian, X et al, Neutrophil/lymphocyte ratio is a more sensitive systemic inflammatory response biomarker than platelet/lymphocyte ratio in the prognosis evaluation of unresectable pancreatic cancer, *Oncotarget*, 2017,8(51),88835-88844.
5. Zheng, J, Cai, J, Li, H, Zeng, K, He, L, Fu, H et al, Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio as Prognostic Predictors for Hepatocellular Carcinoma Patients with Various Treatments: a Meta-Analysis and Systematic Review, *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2017, 44(3), 967-981.
6. Wang, L, Liang, D, Xu, X, Jin, J, Li, S, Tian, G et al, The prognostic value of neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios for patients with lung cancer, *Oncology Letters*, 2017, 14(6), 6449-6456.

7. İlhan, M, İlhan, G, Gök, A.F, Bademler, S, Verit Atmaca, F, Ertekin, C, Evaluation of neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and red blood cell distribution width-platelet ratio as early predictor of acute pancreatitis in pregnancy, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2016, 29(9),1 476-1480.
8. Demircan, A, Aygencel, G, Karamercan, M, Ergin, M, Yılmaz, T.U, Karamercan, A, Ultrasonographic findings and evaluation of white blood cell counts in patients undergoing laparotomy with the diagnosis of acute appendicitis, *Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery*, 2010, 16(3), 248-252.
9. Akıncı, E, Erbay, A, Çolpan, A, Bodur, H, Çevik, M.A, Eren, S.S, Yoğun Bakım İnfeksiyonlarının Tanısında Vücut Isısı, Beyaz Küre Sayısı ve C-Reaktif Proteinin Değeri: Prospektif Bir Çalışma, *Flora*, 2005, 10(3), 125-130.
10. De Jager, C.P, van Wijk, P.T, Mathoera, R.B, de Jongh-Leuvenink, J, van der Poll, T, Wever, PC, Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit, *Critical Care*, 2010, 14(5), 1-8.
11. Templeton, A.J, Ace, O, McNamara, M.G, Al-Mubarak, M, Vera-Badillo, F.E, Hermanns, T et al, Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis, *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 2014, 23(7), 1204-1212.
12. Kruip, M.J, Leclercq, M.G, Heul, C.V.D, Prins, M.H, Büller, H.R, Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. A systematic review, *Annals of internal medicine*, 2003, 138(12), 941-951.
13. Mills, A.M, Baumann, B.M, Chen, E.H, Zhang, K.Y, Glaspey, L.J, Hollander, J.E et al. The impact of crowding on time until abdominal CT interpretation in emergency department patients with acute abdominal pain, *Postgraduate Medicine*, 2010, 122(1), 75-81.
14. Di Somma, S, Paladino, L, Vaughan, L, Lalle, I, Magrini, L, Magnanti, M, Overcrowding in emergency department: an international issue, *Internal and Emergency Medicine*, 2015, 10(2), 171-5.
15. Pines, J.M, Hollander, J.E, Emergency department crowding is associated with poor care for patients with severe pain, *Annals of Emergency Medicine*, 2008, 51(1), 1-5.
16. O'Leary, M.R, Smith, M, Olmsted, W.W, Curtis, D.J, Physician assessments of practice patterns in emergency department radiograph interpretation, *Annals of Emergency Medicine*, 1988, 17(10), 1019-1023.
17. Kucuk, A, Erol, M.F, Senel, S, Eroler, E, Yumun, H.A, Uslu, A.U et al, The role of neutrophil lymphocyte ratio to leverage the differential diagnosis of familial Mediterranean fever attack and acute appendicitis, *The Korean journal of Internal Medicine*, 2016, 31(2), 386-391.
18. Jung, S.K, Rhee, D.Y, Lee, W.J, Woo, S.H, Seol, S.H, Kim, D.H et al, Neutrophil-to-lymphocyte count ratio is associated with perforated appendicitis in elderly patients of emergency department, *Aging Clinical And Experimental Research*, 2017, 29(3), 529-536.
19. Aktimur, R, Cetinkunar, S, Yildirim, K, Aktimur, S.H, Ugurlucan, M, Ozlem, N, Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a diagnostic biomarker for the diagnosis of acute mesenteric ischemia, *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*, 2016, 42(3), 363-368.
20. Tamhane, U.U, Aneja, S, Montgomery, D, Rogers, E.K, Eagle, K.A, Gurm, H.S, Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome, *The American Journal of Cardiology*, 2008, 102(6), 653-657.
21. Paolillo, C, Spallino, I, Can C-reactive protein and white blood cell count alone rule out an urgent condition in acute abdominal pain? *Internal And Emergency Medicine*, 2016, 11(1), 141-142.
22. Yeniocak, S, Turkmen, S, Uzun, O, Karaca, Y, Tatli, O, Turedi, S et al, Analysis of patients presenting to the emergency department with acute abdominal pain/Akut karin agrisiyla acil servise basvuran hastalarin analizi, *The Journal of Academic Emergency Medicine*, 2012, 212-216.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ

RESEARCH ARTICLE

CBU-SBED, 2023, 10(1): 7-14

COVID-19 Tanılı Klinik ve Yoğun Bakım Hastalarında ABO ve Rh Kan Grup Antijenlerinin Mortalite ile İlişkisi: Bir Pandemi Hastanesi Deneyimi

The Relationship of ABO and Rh Blood Group Antigens with Mortality in Clinical and Intensive Care Patients with a Diagnosis of COVID-19: A Pandemic Hospital Experience

Serra Topal^{1*}, Gülbahar Çalışkan², Ayça Sayan¹, Nermin Kelebek Girgin²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Tıp Fakültesi, Bursa Şehir Hastanesi, Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Kliniği, Bursa, Türkiye.

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Tıp Fakültesi, Bursa Şehir Hastanesi, Yoğun Bakım Kliniği, Bursa, Türkiye.

e-mail: dr.serra@msn.com, alkanbahar@yahoo.com, aycasayan@yahoo.com, nerminkelebek@yahoo.com

ORCID: 0000-0003-3431-0472

ORCID: 0000-0002-0053-9087

ORCID: 0000-0001-7047-5464

ORCID: 0000-0002-5882-1632

*Sorumlu yazar/ Corresponding Author: Serra Topal

Gönderim Tarihi / Received: 13.06.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 15.03.2023

DOI: 10.34087/cbusbed.1128848

Öz

Giriş ve Amaç: Coronavirus 2019 (COVID-19) tüm dünyada pek çok kişiyi etkileyen ve mortalitesi yüksek olan pandemiye neden olmuştur. ABO kan grupları vasküler, koroner kalp hastalıkları gibi birçok kronik hastalık yanında viral enfeksiyonlarla da ilişkilendirilmektedir. Bu çalışmada kan gruplarının COVID-19'a yatkınlık ve mortalite ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: 17 Mart 2020 ve 30 Kasım 2020 tarihleri arasında PCR pozitif COVID-19 tanısı ile hastanemizde yatırılarak tedavi edilen erişkin hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Demografik veriler, ABO ve Rh kan gruplarının dağılım oranları kaydedildi. Kan gruplarının mortaliteye etkisi incelendi. Hastalar serumlarında anti-A bulunması (B ve O kan grubu) ve bulunmamasına (A ve AB kan grubu) göre gruplandırılarak yaş, cinsiyet, yoğun bakıma (YB) yatış ve mortalite açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 3137 hasta dahil edildi. Hastaların 2231'i kliniğe, 906'sı YB'ye yatırılmıştı. Hastalar 55.17±17.90 yaşında olup, %51.2'si erkek idi. Hastaların A, B, AB ve O kan grubuna sahip olma oranları sırasıyla %47.5, %14.5, %8.3 ve %29.6 idi. Hastaların 530'nun tedavisi eksitus ile sonuçlanmıştı. Yaş, klinik ve YB hastalarında mortaliteyi etkilemişti (ikisi için p=0.000). Tüm hastalarda erkek cinsiyette mortalite (%61.9) anlamlı olarak yüksekti (p=0.000). Rh'in ve serumda anti-A izohemaglutininin bulunmasının mortalite ile ilişkisi yoktu (p=0.42, p=0.565). Multivariate lojistik regresyon analizi sonucu kan grubu mortalite ile ilişkili tespit edilmedi. Yaş, erkek cinsiyet ve mekanik ventilasyon gereksinimi mortalite için bağımsız risk faktörü olarak saptandı (sırasıyla OR.1.073p<0.001, OR.1.580p=0.001, OR.40.061p<0.001).

Sonuç: Çalışmamızda hem klinik hem YB'de takip edilen hastaların ABO kan grubu dağılımlarında fark saptanmadı. Mortalite, AB kan grubunda yüksekti. ABO kan grupları ile SARS-CoV-2 enfeksiyonu arasındaki ilişkinin gösterilmesi için gelecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: ABO kan grubu, COVID-19, Rh Kan grubu, Mortalite.

Abstract

Objective: Coronavirus 2019(COVID-19) has caused a pandemic that affects many people all over the world with high mortality.ABO blood groups are associated with many chronic diseases such as vascular and coronary heart

diseases, as well as viral infections. In this study, we aimed to investigate the relationship of blood groups with susceptibility to COVID-19 and mortality.

Materials and Methods: Between 17 March 2020 and 30 November 2020, the files of adult patients that were hospitalized with the diagnosis of PCR positive COVID-19 in our hospital were reviewed retrospectively. Demographic data, distribution rates of ABO and Rh blood groups were recorded. The effect of blood groups on mortality was analyzed. The patients were grouped according to the presence of anti-A (B and O blood groups) or absence (A and AB blood groups) in their serum and compared in terms of age, gender, intensive care unit (ICU) admission, and mortality.

Results: 3137 patients were included in the study. Of the patients, 2231 were hospitalized in the wards and 906 in the ICU. The patients were median 57 years old, 51.2% of them were male. Most of ICU patients were male gender ($p < 0.001$). The rates of having A, B, AB, and O blood groups of the patients were respectively 47.5%, 14.5%, 8.3%, and 29.6%. Treatment of 530 patients resulted in death. Age affected mortality in clinical and ICU patients ($p = 0.000$ for both). While male gender mortality (61.9%) was significantly higher in all patients ($p < 0.001$). The presence of Rh and anti-A isohemagglutinin in the serum was not associated with mortality ($p = 0.42, p = 0.565$). As a result of multivariate logistic regression analysis, blood group was not found to be associated with mortality. Age, male gender, and need for mechanical ventilation were found to be independent risk factors for mortality (Respectively. 1.073 $p < 0.001$, OR. 1.580 $p = 0.001$, OR. 40.061 $p < 0.001$).

Conclusion: In our study, no difference was found in the ABO blood group distributions of the patients followed both clinic and in the ICU. Mortality was higher in the AB blood group. Future studies are needed to show the relationship between ABO blood groups and SARS-CoV-2 infection.

Keywords: ABO blood group, COVID-19, Rh blood group, Mortality.

1. Giriş

Aralık 2019'da Çin'den yeni bir koronavirüsün neden olduğu atipik bir pnömoni salgını bildirildi. Dünya Sağlık Örgütü tarafından bu virüs; şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) ve bu virüsün meydana getirdiği enfeksiyon ise Koronavirüs Hastalığı-2019 (COVID-19) olarak adlandırıldı. COVID-19 enfeksiyonunun şiddetinde, havayolu epitelinde ACE-2 ekspresyonunda duyarlılıkta değişkenlik gibi çeşitli moleküler etkenlerin rolü olduğu ileri sürülmektedir [1,2]. İleri yaşta kişilerde ve/veya diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, malignite gibi yandaş hastalıkları olanlarda hastalığın daha ağır seyrettiği, bu durumun yoğun bakım (YB) yatışı ve mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [1].

ABO, kan transfüzyonunda en önemli kan grubu sistemidir. Temel olarak A ve B antijenlerini ve bunlara karşılık gelen antikorları içerir. Landstainer'in ABO kan gruplarının karbonhidrat bölümlerinin genetik olarak kalıtsal olduğu bilinmektedir. Antijenleri kodlayan gen, kromozom 9q34.1-34.2 üzerinde lokalize olup A, B ve O alellerinden oluşur ve dört fenotipi vardır (A, B, O ve AB kan grupları) [3,4]. Yüzeyde A antijeni varsa A kan grubu, B antijeni varsa B, A ve B antijenleri varsa AB kan grubu, hiç antijen yoksa O kan grubu oluşur. Ek olarak eritrositlerin üzerinde 5 ana Rh antijeni bulunur. Bu antijenlerden en önemlisi RhD grubudur. D antijeni varsa Rh pozitif (Rh +), yoksa negatif (Rh -) olarak ifade edilir [5]. Kan grupları; vasküler, koroner kalp hastalıkları ve tümör oluşumu gibi birçok kronik hastalıkla ilişkilendirilmiştir [2]. Ayrıca kan gruplarının viral enfeksiyonlarla ilişkisi de araştırılmış ve 2005 yılında Cheng ve ark. O kan grubundaki kişilerin SARS-CoV-1 ile daha az enfekte olduklarını saptamışlardır [6]. Günümüzdeki SARS-CoV-2 pandemisi sırasında Amerika Birleşik Devletleri'nden yapılan başka bir çalışmada COVID-19 enfeksiyonu tanısı alanların %45,5'inin O grubuna, %34,2'sinin A kan grubuna sahip

kişiler olduğu saptanmıştır [2]. Yazarlar ABO kan grupları ile COVID-19'un ciddiyetini ifade ettikleri endotrakeal entübasyon ve ölüm arasında anlamlı ilişki bulunmadığını ifade etmişlerdir. Çin'den yapılan başka bir çalışmada ise COVID-19 enfeksiyonu tanılı 2173 hastanın ABO kan grubu dağılımı incelenmiş, A kan grubu ile mortalite arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu, O kan grubunda ise mortalitenin daha düşük olduğu bildirilmiştir [7].

COVID-19 tanılı bireylerin tanımlanması, risk altındaki kişilerin tanınması ve koruyucu önlemlerin alınması mortalitenin azaltılmasında oldukça önemlidir. Ülkemizde COVID-19 tanılı hastalarda kan grupları ve mortalite ilişkisi hakkındaki çalışmalarda A kan grubunun daha fazla COVID-19 ile enfekte olduğu saptanmıştır. Ayrıca Rh pozitifliğinin tüm olgularda daha fazla görülmeyle birlikte YB yatışı ve mortalite ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir. Ancak bu çalışmalara hem kısıtlı sayıda hasta alınmış hem de ya klinik ya da yoğun bakım hastaları dahil edilmiştir [4,8,9]. Ayrıca COVID-19 açısından A kan grubunu risk faktörü ve O grubunu ise hastalığa karşı dirençli olarak bulan ilk çalışmaların sonuçlarına karşılık, bazıları bu değerlendirmelerin tek başına kan grubu ile ilgili değil, anti-A ile ilgili olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Yazarlar, SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı bu değişken duyarlılığın, virüs-hücre yapışma sürecini engelleyebilen dolaşımdaki anti-A antikorlarıyla bağlantılı olabileceğini savunmuşlardır [7,10].

Biz bu çalışmada hastanemizde hem klinik ve hem de YB'lerde takip ettiğimiz COVID-19 enfeksiyonu tanılı erişkin hastalarda ABO kan gruplarının ve anti-A izohemagglütininin SARS-CoV-2 enfeksiyonuna yatkınlık ve mortalite ile ilişkili olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

2. Materyal ve Metot

Çalışmamızda Bursa Şehir Hastanesi Etik komisyonununun 2020-10/8 numaralı izni sonrası 17 Mart 2020 ve 30 Kasım 2020 tarihleri arasında RT-PCR testi pozitif olan COVID-19 tanısı ile klinik ve yoğun bakımlarda tedavi edilen 18 yaş ve üstü erişkin hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastane bilgi-işlem sisteminden hasta verileri tarandı. Kan grubu verileri eksik ve/veya 18 yaş altındaki hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet), ABO ve Rh kan gruplarının tipi, tedavi edildikleri yer (klinik ya da yoğun bakım) ve tedavi sonuçları (ölüm, yaşam) kaydedildi. Demografik verilere göre kan grup tiplerinin dağılımı, kan gruplarının klinik ve YB yatışları, YB’de mekanik ventilasyon (MV) gereksinimi ile mortaliteye etkisi incelendi.

Hastalar serumlarında anti-A bulunması (B ve O kan grubu) ve bulunmamasına (A ve AB kangrubu) göre gruplandırılarak yaş, cinsiyet, YB yatış ve mortalite açısından karşılaştırıldı.

Çalışmamızdaki hastaların ABO kan grubu dağılımları Bursa Hastanesi Kan Bankası’na COVID-19 enfeksiyonu sırasında ve öncesinde başvuran donörlerin kan grubu dağılımları ile karşılaştırıldı (Kontrol grubu 1: 2019-2020 yılları, n=124 533; Kontrol grubu 2: 1984-1999 yılları, n=105 559) [11,12].

2.1. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS 26.0 (SPSS, Chicago, IL) programı ile yapıldı. Frekans ve tanımlayıcı istatistikler hesaplandı. Tanımlayıcı istatistiklerde sürekli değişkenler medyan (min-max), kategorik değişkenler yüzde olarak sunuldu. Gruplar arasında sürekli değişkenleri karşılaştırmak için Mann Whitney-U testi kullanıldı. Bu test yapılmadan önce verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak araştırıldı. Kategorik değişkenleri gruplar arasında karşılaştırmak için Ki-Kare testi kullanıldı. Mortalite üzerinde etkili olabilecek risk faktörlerini saptamak için multivariate lojistik regresyon analizi yapıldı. P değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. Bulgular ve Tartışma

3.1. Bulgular

Çalışma süresi içinde hastanemizde 3137 erişkin hasta, COVID-19 enfeksiyonu tanısı ile yatırılarak tedavi edilmişti. Hastaların 2231’i kliniğe, 906’sı yoğun bakıma yatırılmıştı. Hastalar medyan 57 yaşında olup, %51,2 (n=1606)’si erkek idi. Hastaların A, B, AB ve O kan grubuna sahip olma oranları sırasıyla %47,5, %14,5, %8,3 ve %29,6 saptandı. Klinik hastaları medyan 50, YB hastaları 67 yaşında idi (p<0,001). YB’a kabul edilen hastalarda erkek cinsiyet anlamlı olarak fazlaydı (p<0,001). Hastaların demografik verileri Tablo 1’de görülmektedir.

Tablo 1. Hastaların demografik ve kan grubu verileri

	Tüm Hastalar (n = 3137)	Klinik (n = 2231)	YB (n = 906)	P
Yaş (yıl), Medyan(min-maks)	57 (18-96)	50 (18-95)	67 (19-96)	<0,001
Cinsiyet (n, %)				<0,001
Kadın	1531 (48,8)	1194 (53,5)	337 (37,2)	
Erkek	1606 (51,2)	1037 (46,5)	569 (62,8)	
Kan grupları (n, %)				0,851
A	1491 (47,5)	1068 (47,9)	423 (46,7)	
B	456 (14,5)	324 (14,5)	132 (14,6)	
AB	261 (8,3)	180 (8,1)	81 (8,9)	
O	929 (29,6)	659 (29,5)	270 (29,8)	
Rh (n, %)				0,766
Pozitif	2744 (87,5)	1954 (87,6)	790 (87,2)	
Negatif	393 (12,5)	277 (12,4)	116 (12,8)	

* YB: Yoğun bakım, Min: Minimum, Maks: Maksimum

3.2. Tartışma

Hastaların ABO kan grubu dağılımları, Kontrol grubu 1'dekiler ile benzerdi ($p=0,71$). Ancak Kontrol grubu 2'deki sağlıklı bireylerin kan grubu dağılımı ile karşılaştırdığımızda COVID-19 hasta grubunda A ve B

kan grup oranları yüksek, O ve AB kan grubu oranları düşük saptandı ($p<0,001$). Kontrol gruplarını kendi arasında karşılaştırdığımızda ise Kontrol grubu 1'de A kan grubu oranı yüksek iken O kan grubu oranı düşüktü ($p<0,001$) (Tablo 2).

Tablo 2. COVID-19 tanısı olan ve olmayan bireylerin kan grubu dağılımları

Kan grubu (n, %)	COVID-19 hastaları (n=3137)*+	Kontrol grubu 1 ^{1,1} (n=124 533)‡	Kontrol grubu 2 ^{1,2} (n=105 559)
A	1 491 (47,5)	57 160 (45,9)	46 273 (43,8)
B	456 (14,5)	18 556 (7,7)	16 653 (7,4)
AB	261 (8,3)	9 589 (14,9)	7 800 (15,8)
O	929 (29,6)	39 228 (31,5)	34 833 (33)

* Kontrol grubu 1'e göre ($p=0,71$), + Kontrol grubu 2'ye göre ($p<0,001$), ‡ Kontrol grubu 2'ye göre ($p<0,001$)

COVID-19 tanısı ile tedavi ettiğimiz hastalardan 530'nun tedavisi eksitus ile sonuçlanmıştı. Yaş, hem klinik hem de YB hastalarında mortaliteyi etkilemişti (ikisi için $p<0,001$). Tüm hastalarda erkek cinsiyette mortalite (%61,9) anlamlı olarak yüksek ($p<0,001$) iken hastanın tedavi edildiği yere göre cinsiyet ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmadı (klinik: $p = 0,91$, YB: $p = 0,81$) (Tablo III). YB hastalarında MV ihtiyacı A, B, AB, O kan gruplarına göre sırasıyla %46,4 (n=155), %13,8 (n=46), %10,2 (n=34), %29,6 (n=99) idi. Mekanik ventilasyon ihtiyacı ile ABO kan grupları arasında ilişki saptanmadı ($p=0,764$). Ancak MV gereksinimi mortalite ile ilişkiliydi (yaşayanlar, n=69, %17,4; ölenler: n=265, %52,1; $p<0,001$).

Klinik hastalarında ABO kan grupları arasında mortalite açısından fark bulunmadı. Yoğun bakımda ise AB kan grubu oranı ölen hasta grubunda anlamlı olarak yüksekti ($p = 0,01$). Hastaların tümünde Rh'in mortalite ile ilişkisi yoktu ($p = 0,42$) (Tablo 3).

Hastaları serumlarında anti-A izohemaglutinin bulunmasına göre gruplayıp karşılaştırdığımızda yaş, cinsiyet, YB yatış oranı, MV gereksinimi ve mortalitede anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p = 0,981$, $p = 0,663$, $p = 0,874$, $p = 0,829$ $p = 0,565$) (Tablo 4).

Yoğun bakımda takip edilen hastalarda mortalite üzerine etkili olabilecek risk faktörlerini tespit etmek için yaptığımız multivariate lojistik regresyon analizi sonucunda ABO kan grubu mortalite ile ilişkili bulunmadı. Yaş mortalite ile ilişkili olup her 1 yaş artışı mortaliteyi 1.073 kat artırmaktaydı ($p < 0,001$). Erkek cinsiyet mortaliteyi 1.5 kat artırırken, MV ihtiyacı mortalite ile yüksek korelasyon göstermekte idi ve mortalitede 40 kat artışa neden olduğu tespit edildi (Tablo 5).

PCR (+) COVID-19 tanısıyla hem klinik hem de YB'de tedavi edilen hastaların kan grubu dağılımlarını incelediğimiz çalışmamızda, A kan grubu oranının yüksek olduğunu saptadık. Hastalar en düşük AB kan grubuna oranına sahip olmakla birlikte, mortalite bu grupta yüksekti. Multivariate lojistik regresyon analizi sonucu ABO kan grubu mortalite ile ilişkili bulunmadı. Kan grupları ile hem bulaşıcı hem de bulaşıcı olmayan hastalıklar arasında ilişki olduğu yıllardır ifade edilmektedir [2,13,14]. Kan grubu antijen ekspresyonundaki farklılıklar, birçok enfeksiyona karşı konak duyarlılığını artırabilir ya da azaltabilir [4]. Kan grubu antijenleri; mikroorganizmalar, parazitler ve virüsler için reseptör ve/veya kofaktör olarak görev yaparak enfeksiyonda doğrudan rol oynayabilirler ve enfeksiyona karşı doğal bağışıklık tepkisini değiştirebilirler [4,15]. Bu bilgiler ışığında SARS-CoV-2 enfeksiyonuna yatkınlık açısından kişiye özel risk faktörlerine ilgi artmış, demografik ve epidemiyolojik faktörlerin yanında biyolojik belirteçlerin rolü de incelenmeye başlanmıştır. Daha önceki ilk SARS enfeksiyonu sırasında O kan grubundaki kişilerin enfekte olma olasılıklarının daha düşük olduğu ortaya konmuştur [6]. Günümüz pandemisinde de COVID-19 enfeksiyonu ile kan grupları arasında ilişki olduğunu söyleyen çalışmalar mevcuttur [2,4,7-9,16-20]. SARS-1 enfeksiyonuna benzer şekilde SARS-COV-2'de başlıca solunum yolu hastalıklarına neden olur ve enfeksiyöz viral partiküller üst havayolu epitel hücrelerinden salınır. Bu hücreler, konağın sekretuar durumuna bağlı olan ABH antijenleri ile ifade edilir. A ya da B salgılayan bireyler tarafından üretilen viral partiküller daha sonra sırasıyla A veya B karbonhidrat epitoplari ile etiketlenmiş olması beklenir.

Tablo 3. Hastaların tedavi edildiği bölüm ve klinik sonuçlarına göre demografik ve kan grubu dağılımları

	Klinik			Yoğun Bakım			Tüm hastalar		
	Eksitus (n, %)	Yaşayan (n, %)	P değeri	Eksitus (n, %)	Yaşayan (n, %)	P değeri	Eksitus (n, %)	Yaşayan (n, %)	P değeri
Yaş (yıl) Medyan (min- maks)	73(42- 90)	50(18-95)	<0,001	70(21-96)	64(19-96)	<0,001	70(21-96)	53(18-96)	<0,001
Cinsiyet (n, %) Kadın Erkek	11 (52,4) 10 (47,6)	1183 (53,5) 1027 (46,5)	0,916	191 (37,5) 318 (62,5)	146 (36,8) 251 (63,2)	0,81	202 (38,1) 328 (61,9)	1329 (51) 1278 (49)	<0,001
Kan grubu			0.552			0.010			0.021
A	10(47,6)	1058 (47,9)		220(43,2)	203(51,1)		230 (43,4)	1261 (48,4)	
B	1(4,8)	323(14,6)		74(14,5)	58(14,6)		75 (14,2)	381 (14,6)	
AB	2(9,5)	178(8,1)		58(11,4)	23(5,8)		60 (11,3)	201 (7,7)	
O	8(38,1)	651(29,5)		157(30,8)	113(28,5)		165 (31,1)	764 (29,3)	
Rh			0,738			0,44			0,420
(+)	18 (85,7)	1936 (87,6)		440 (86,4)	350 (88,2)		458 (86,4)	2286 (87,7)	
(-)	3 (14,3)	274 (12,4)		69 (13,6)	47 (11,8)		72 (13,6)	321 (12,3)	
Toplam	21 (0,9)	2208 (99,1)		509 (56,2)	397 (43,8)		530 (16,9)	2607 (83,1)	

Tablo 4. Hastaların serumlarında Anti-A antikorlarının varlığına göre verilerinin karşılaştırılması

	Anti-A pozitif n=1752	Anti-A negatif n=1385	P değeri
Yaş (yıl) Medyan(min-maks)	57(18-96)	57(18-96)	0,815
Cinsiyet, Erkek, n (%)	903 (51,5)	703 (50,8)	0,663
YB yatış, n (%)	504 (28,8)	402 (29,0)	0,874
MV, n (%)	194 (11,1)	150 (10,8)	0,829
Mortalite, n (%)	290 (16,6)	240 (17,3)	0,565

YB:Yoğun bakım, MV: Mekanik ventilasyon.

Tablo 5.Mortalite ile ilişkili risk faktörlerinin multivariate lojistik regresyon analizi

	O.R.	%95 CI	P değeri
Yaş, yıl	1.073	1.063-1.083	<0.001
Cinsiyet Erkek	1.580	1.216-2.053	0.001
MV	40.061	28.853-55.622	<0.001
Kan grubu (Referans kategori:O kan grubu)			
A	0.885	0.657-1.191	0.419
B	0.906	0.599-1.370	0.639
AB	1.282	0.806-2.041	0.294

R2 Nagelkerke: 0.535.MV:Mekanik ventilasyon, OR: odds ratio, CI: confidence interval

Bu durum, doğal anti-A ve anti-B izohemaglutininlerinin SARS-CoV'a karşı koruyucu bir rol oynayabileceği hipotezine yol açar [16]. Zhao ve ark. tarafından Çin'den yapılan bir çalışmada A kan grubuna sahip kişilerin COVID-19 ile enfekte olma olasılıklarının diğer gruplara göre daha yüksek olduğu, O grubunun ise daha az enfeksiyona yakalandığı saptanmıştır [7]. Ancak daha sonra yapılan yayınlarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. İran'da yapılan bir çalışmada SARS-CoV-2 enfeksiyonu olanlarda AB kan grubunun daha yaygın görüldüğü bildirilmiştir [17]. Gérard ve ark. ise daha önce Wuhan, Çin'den yayınlanan verileri kullanarak anti-A antikorlarının durumunu analiz etmişler ve anti-A (kan grubu B ve O) olanların COVID-19'a yakalanma olasılığının daha düşük olduğunu bildirmişlerdir [10]. Kan grubu O olanların SARS-CoV-2 enfeksiyonuna yakalanma riskinin düşük olduğunu bildiren başka yazarlarda bulunmaktadır [2,7,21]. Bu koruma, yine kan grubu O olanlarda, anti-A antikorlarına bağlanmıştır. B kan grubuna sahip kişilerde de aynı O kan grubundakiler gibi anti-A antikorları bulunduğu için, anti-A

antikorlarındaki immünooglobulin alt sınıfındaki farklılıkların koruyucu davranışta rol oynadığı düşünülmektedir [10,21]. Pakistan'dan farklı etnik kökenlerin yoğun olduğu Peşaver'de yapılan bir çalışmada ise B grubunun COVID-19 enfeksiyonuna daha yatkın olduğu, A ve O grupları ile enfeksiyon arasında bir ilişki olmadığı saptanmıştır [21]. Bu çalışmada COVID-19 grubuna göre kontrol grubunda AB kan grubunun daha fazla olmasına rağmen SARS-CoV-2'ye eğiliminin düşük olduğu bildirilmiştir. Yazarlar bu farklı bulgunun nedenlerini etnik ve genetik temel dışında açıklayamadıklarını ifade etmişlerdir. Ülkemizde bu konudaki çalışmadan biri Solmaz ve ark. tarafından yapılmıştır [4]. Yazarlar PCR testi pozitif olan 1667 klinik hastasını incelediklerinde A kan grubu oranının en fazla olduğunu, bunu O grubunun takip ettiğini saptamışlardır. Bu çalışmada COVID-19 ile enfekte olmayan sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırma da yapılmış; A ve AB kan grubunda COVID-19 enfeksiyonuna yakalanma oranının anlamlı olarak arttığı, O grubunda ise düştüğü bildirilmiştir. Göker ve

Yaylacı'nın çalışmalarında da benzer olarak COVID-19 ile enfekte olanlar arasında A kan grubuna sahip olanlar daha fazla idi [8,9]. Bizim çalışmamızda, klinik ve YB'de tedavi edilen tüm COVID-19 tanılı hastalarda A kan grubu en yüksek, AB kan grubu ise en düşük orana sahipti. Bu sonuçlarımızı bölgemizin 2019-2020 yıllarındaki donörler ile karşılaştırdığımızda kan grubu dağılımları benzer olmasına rağmen, 1984-1999 yılları arasındaki donörlerin kan grubu verileri arasında fark vardı. COVID-19 hasta grubumuzda A ve B kan grubu oranı yüksek, AB kan grubu oranı daha düşüktü. Türkiye İstatistik Kurumu'nun yıllara göre illerin nüfus artış hızı ve nüfus yoğunluğu değişimi verileri incelendiğinde Bursa ili için hem nüfus artış hızı hem de nüfus yoğunluğunda belirgin bir artış mevcuttur [22]. Söz konusu değişimin Bursa ilinin etnik yapısını çeşitlendirdiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda çok değişkenli analiz sonucu, kan grupları entübasyon ve mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmadı. Yoğun bakım hastalarında ABO kan grubu dağılımına ve hastaların serumunda anti-A izohemoglobülünün bulunması göre MV gereksinimi benzerdi. Ancak çok değişkenli analizde yaş, erkek cinsiyet ve MV gereksiniminin mortalite için risk faktörleri olduğu tespit edildi. Latz ve ark. da çalışmalarında kan grubu ile hastalık ciddiyeti ve mortalitenin ilişkili olmadığını bildirmişlerdir [2]. Ülkemizden bildirilen bir çalışmada da sonuçlarımızla benzer şekilde kan grubu yoğun bakıma kabul ve hastalık şiddeti ile ilişkili bulunmamıştır [9]. Diğer taraftan Zietz ve ark. da çalışmalarında entübasyon ve mortalite oranının AB kan grubunda yüksek olduğunu ve özellikle ırk ve etnik yapı dikkate alınarak düzeltme yapıldıktan sonra risk oranının arttığını ifade etmişlerdir [23].

Anti-A antikorlarının SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı koruyuculuğunu bildiren çalışmalara [10,16,21] karşılık, çalışmamızda hastalığa yakalanma ve mortalite ile anti-A bulunması arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Eritrosit yüzeyinde bulunan Rh faktörünün COVID-19'a yatkınlığa etkisi de araştırılan bir konudur. Latz ve ark. Rh pozitif hastaların PCR pozitif olma olasılıklarının daha yüksek olduğunu saptamışlardır [2]. Başka bir çalışmada ise Rh kan grubu ile SARS-CoV-2'ye duyarlılık arasında bir ilişki gözlemlenmediği bildirilmiştir [17]. Zietz ve ark. yaptıkları çalışmada da Rh negatif kan gruplarının COVID-19 enfeksiyonuna yakalanma, entübasyon ve ölüm oranlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir [23]. Oysa Rahim ve ark. çalışmasında kontrol grubunda, COVID-19 grubuna göre daha yüksek Rh-pozitifliği saptanmış ve Rh pozitif kan gruplarının SARS-CoV-2 PCR pozitif olma olasılığının 0,75 olduğu bildirilmiştir [21]. Bizde çalışmamızda COVID-19 enfeksiyonlu hastaların büyük çoğunluğunun Rh pozitif olduğunu saptadık. Hem ABO hem de Rh durumunun COVID-19 ile ilgisini araştırılan yayınlarda en sık gözlenen kan grupları farklı saptansa da etnik köken, toplumda normal popülasyondaki kan gruplarının dağılımları ve çalışmalardaki hasta sayıları sonuçlar üzerinde etkili olabilir.

Çalışmalarda; hasta sayıları, hastaların tedavi edildikleri yerler (klinik - yoğun bakım) ya da etnik kökenleri farklı olsa da aslında hedeflenen COVID-19 enfeksiyonunda hangi hastaların risk altında olduğunu saptamaktır. Zhao ve ark. tarafından ifade edildiği gibi çalışmalar sonunda elde edilen bilgiler ile kan grubuna göre riskli kişilerde enfeksiyon olasılığını azaltmak için özellikle güçlendirilmiş kişisel koruma önlemleri alınabilir ve kan grubu riskli olup SARS CoV-2 ile enfekte hastaların daha dikkatli gözlenmesi ya da tedavi edilmesi sağlanabilir [7]. Literatürde ABO kan grubunun enfeksiyona yakalanma riski ile ilişkili sonuçlar farklılık gösterse de genel görüş O kan grubunun SARS-CoV-2 enfeksiyonuna yakalanma riskini azalttığı yönündedir. Diğer taraftan ABO kan grubu ile COVID-19 hastalığının şiddeti, YB kabul, MV gereksinimi ve mortalite arasındaki ilişkiye ilişkin daha az veri bulunmaktadır. ABO ve Rh kan gruplarının prognoz üzerindeki etkilerini netleştirmek için daha fazla hasta içeren çok merkezli araştırmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızın kısıtlılıkları: tek merkezli olması ve hem enfeksiyon gelişimi hem de hastalığın şiddetini etkileyebilen kronik yandaş hastalıkların verilememesidir. Ayrıca kontrol gruplarımızın kan grubu dağılımlarını çalışmamızda sunmuş olsak da demografik özelliklerini ve yandaş hastalıklarını veremedik. Bu nedenle hem COVID-19 tanılı hem de COVID-19 enfeksiyonu olmayan kontrol grubumuzun demografik verilerini karşılaştıramamış olsak da yoğun bakım hastalarını içermesinden dolayı kan grubunun COVID-19 hastalık şiddeti ile ilişkisini göstermek adına literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

4. Sonuç

Bu çalışma ile kan grubunun mortalite için bağımsız risk faktörü olmadığını ve ABO kan grubu ile SARS-CoV-2'ye yatkınlık arasındaki potansiyel ilişkide etnik kökenlere dikkat edilmesi gerektiği kanısındayız. Ayrıca sadece enfeksiyon belirtisi gösterenlerde değil aseptomatik kişilerde de kan grupları ile COVID-19 enfeksiyonu arasındaki ilişkinin araştırılmasının da önemli sonuçlar ortaya koyabileceğini düşünmekteyiz.

Referanslar

1. Tsang, HF, Chan, LWC, et al., An update on COVID-19 pandemic: the epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment strategies, *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 2021, 19(7), 877-88.
2. Latz, CA, DeCarlo, C, et al., Blood type and outcomes in patients with COVID-19, *Annals of Hematology*, 2020, 99(9), 2113-18.
3. Vasan, SK, Rostgaard, K, et al, ABO Blood Group and Risk of Thromboembolic and Arterial Disease: A Study of 1.5 Million Blood Donors, *Circulation*, 2016,133(15), 1449-57.
4. Solmaz, İ, Araç, S, ABO blood groups in COVID-19 patients; Cross-sectional study, *International Journal of Clinical Practice*, 2021,75(4).
5. Hosoi, E, Biological and clinical aspects of ABO blood group system, *The Journal of Medical Investigation*, 2008, 55(3-4), 174-82.
6. Cheng, Y, Cheng, G, et al., ABO blood group and susceptibility to severe acute respiratory syndrome, *JAMA*, 2005, 293(12), 1450-1.
7. Zhao, J, Yang, Y, et al., Relationship between the ABO Blood Group and the COVID-19 Susceptibility, *Clinical Infectious Diseases*, 2021, 73(2), 328-31.

8. Göker, H, Aladağ Karakulak, E, et al., The effects of blood group types on the risk of COVID-19 infection and its clinical outcome, *Turkish Journal of Medical Sciences*, 2020, 50(4), 679-83.
9. Yaylacı, S, Dheir, H, et al., The effect of abo and rh blood group antigens on admission to intensive care unit and mortality in patients with COVID-19 infection, *Revista da Associação Médica Brasileira*, 2020, 66Suppl 2, 86-90.
10. Gérard, C, Maggipinto, G, Minon, JM, COVID-19 and ABO blood group: another viewpoint, *British Journal of Haematology*, 2020 190(2), e93-e94
11. Bursa Uludağ Üniversitesi Kan Merkezi, 2019-2020 yılı yayınlanmamış kan grubu verileri.
12. Heper,, Y, Yılmaz E, Akalın, H, Türe, O, Bursa bölgesinde kan gruplarını dağılımı, 1.Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbi Kongresi 24-29 Eylül 2000, Kapadokya.
13. Jing, W, Zhao, S, Liu, J, Liu, M, ABO blood groups and hepatitis B virus infection: a systematic review and metaanalysis, *BMJ Open*, 2020,10, e034114.
14. He, M, Wolpin, B, et al, ABO blood group and risk of coronary heart disease in two prospective cohort studies, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2012, 32(9), 2314-20.
15. Cooling L, Blood Groups in Infection and Host Susceptibility, *Clinical Microbiology Reviews*, 2015, 28(3), 801-70.
16. Deleers M, Breiman A, Daubie V, et al, Covid-19 and blood groups: ABO antibody levels may also matter, *International Journal of Infectious Diseases*, 2021, 104, 242-49.
17. Abdollahi, A, Mahmoudi-Aliabadi, M, Mehrtash, V, Jafarzadeh, B, Salehi, M, The Novel Coronavirus SARS-CoV-2 Vulnerability Association with ABO/Rh Blood Types, *Iranian Journal of Pathology*, 2020,15(3),156-60.
18. Mathew, A, Vignesh Balaji, E, Pai, SRK, Kishore, A, Pai, V, Chandrashekar, KS, ABO phenotype and SARS-CoV-2 infection: Is there any correlation? *Infection, Genetics and Evolution*, 2021, 90, 104751.
19. Mahmud, R, Rassel, MA, Monayem, FB, et al, Association of ABO blood groups with presentation and outcomes of confirmed SARS CoV-2 infection: A prospective study in the largest COVID-19 dedicated hospital in Bangladesh, *PLOS ONE*, 2021, 16(4), e0249252.
20. Wu, BB, Gu, DZ, Yu, JN, Yang, J, Shen, WQ, Association between ABO blood groups and COVID-19 infection, severity and demise: A systematic review and meta-analysis, *Infection, Genetics and Evolution*, 2020, 84, 104485.
21. Rahim, F, Amin, S, Bahadur, S, Noor, M, Mahmood, A, Gul, H, ABO / Rh-D Blood types and susceptibility to Corona Virus Disease-19 in Peshawar, Pakistan, *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 2021, 37(1), 4-8.
22. Türkiye İstatistik Kurumu.İstatistik Veri Portal, Available from :[https://data.tuik.gov.tr/ Kategori/ GetKategori?p=Nufus-ve-Demografi- 109 / Available date:17/01/2022](https://data.tuik.gov.tr/Kategori/GetKategori?p=Nufus-ve-Demografi-109).
23. Zietz, M, Zucker, J, Tatonetti, NP, Associations between blood type and COVID-19 infection, intubation, and death, *Nature Communications* ,2020, 11(1), 5761.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2023, 10 (1): 15-20

Serum Lipoprotein (a) Düzeyleri ile İlk Akut Koroner Sendromun Klinik Prezantasyonu Arasındaki İlişki

The Relationship Between Serum Lipoprotein (a) Levels and the Clinical Presentation of the First Acute Coronary Syndrome

Nurullah Çetin^{1*}, İbrahim Halil Özdemir², Eren Ozan Bakır³, Bekir Serhat Yıldız¹, Yeşim Güvenç Demirağci⁴, Özgür Bayturan¹

¹Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

²Manisa Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Manisa, Türkiye

³Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

e-mail: nurullah.cetin@cbu.edu.tr, dr.ibrahimhalilozdemir@gmail.com, eren.ozan.bakir@gmail.com, bserhatyildiz@yahoo.com, yesim.guven@cbu.edu.tr, bayturanoz@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-4158-5469

ORCID: 0000-0003-3953-4387

ORCID: 0000-0001-7168-9157

ORCID: 0000-0001-7810-0624

ORCID: 0000-0001-5640-0079

ORCID: 0000-0003-2500-9629

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Nurullah Çetin

Gönderim Tarihi / Received:04.12.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 27.12.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.1214478

Öz

Giriş ve Amaç: Yüksek Lipoprotein (a) [Lp (a)] düzeylerinin artmış koroner arter hastalığı riski ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda ilk kez akut koroner sendrom tanısı ile başvuran hastalarda, serum Lp (a) seviyesi ile klinik prezantasyon arasındaki ilişkiyi araştırmayı planladık.

Gereç ve Yöntemler: İlk kez akut koroner sendrom tablosu ile başvuran hastalar prospektif olarak çalışmamıza dahil edildi. Hastalara ait demografik veriler dosya kayıtlarından toplandı. Lp (a) ve diğer lipid parametrelerinin ölçümü başvuru sonrası en az sekiz saatlik açlığı takiben alınan venöz kandan yapıldı.

Bulgular: 105 ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMI), 132 ST segment elevasyonu olmayan miyokard infarktüsü (NSTEMI) hastası olmak üzere toplam 237 hasta çalışmaya dahil edildi. Yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. Serum Lp (a) seviyeleri STEMI hastalarında daha yüksek saptansa da iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu [10.2 (19.7) mg/dl vs. 8.5 (12.7) mg/dl, p: 0.393]. Lp (a) \geq 30 mg/dl olup, LDL \geq 100 mg/dl olanlar, LDL $<$ 100 mg/dl olanlara göre 4,95 kat daha fazla STEMI kliniği ile prezente olmakta idiler (odds oranı:4.95, %95 güven aralığı:1.31-16.5, p:0.027). Diğer taraftan LDL \geq 100 mg/dl olup, Lp (a) \geq 30 mg/dl olanların, Lp (a) $<$ 30 mg/dl olanlara göre 2.45 kat daha fazla STEMI kliniği ile prezente olduklarını saptadık (odds oranı:2.45, % 95 güven aralığı:1.04-5.6, p:0.039).

Sonuç: Lp (a) \geq 30 mg/dl ve LDL \geq 100 mg/dl olan hastaların akut koroner sendrom klinik prezantasyonlarının STEMI lehine olduğunu saptadık. Bu hasta grubunda daha erken ve etkin yaşam tarzı değişikliklerine ihtiyaç gözükmektedir.

Anahtar kelimeler: Akut koroner sendrom, Lipoprotein (a), ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü, ST segment elevasyonu olmayan miyokard infarktüsü

Abstract

Objective: It is known that high Lipoprotein (a) [Lp (a)] levels are associated with an increased risk of coronary artery disease. In our study, we planned to investigate the relationship between serum Lp (a) level and clinical presentation in patients admitted for the first time with the diagnosis of acute coronary syndrome.

Materials and Methods: Patients presenting with acute coronary syndrome for the first time were included in our study prospectively. Demographic data of the patients were collected from file records. Measurement of Lp (a) and other lipid parameters was made from venous blood taken after at least eight hours of fasting after hospitalization.

Results: A total of 237 patients, including 105 patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and 132 patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI), were included in the study. There was no significant difference between the groups in terms of age and gender. Although serum Lp (a) levels were found to be higher in STEMI patients, there was no significant difference between the two groups [10.2 (19.7) mg/dl vs. 8.5 (12.7) mg/dl, p: 0.393]. Patients with Lp(a) \geq 30 mg/dl and LDL \geq 100 mg/dl are 4.95 times more likely to present to a STEMI clinic than those with LDL $<$ 100 mg/dl (odds ratio: 4.95, 95% confidence interval: 1.31- 16.5, p:0.027). On the other hand, we found that patients with LDL \geq 100 mg/dl and Lp(a) \geq 30 mg/dl presented with STEMI clinics 2.45 times more than those with Lp(a) $<$ 30 mg/dl (odds ratio: 2.45, 95% confidence interval: 1.04-5.6, p:0.039).

Conclusion: We found that the clinical presentations of acute coronary syndrome in patients with Lp (a) \geq 30 mg/dl and LDL \geq 100 mg/dl were in favor of STEMI. Earlier and more effective lifestyle changes seem to be needed in this patient group.

Keywords: Acute coronary syndrome, Lipoprotein (a), Non-ST segment elevation myocardial infarction, ST segment elevation myocardial infarction.

1. Giriş

Akut koroner sendromlar tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de ölümün en sık nedenleri arasındadır [1]. Ülkemizde yayınlanmış olan Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması verilerine bakıldığında yıllık meydana gelen koroner olayların %42'sinin yeni akut koroner sendrom olarak karşımıza çıktığı gözlemlenmiştir [2]. Akut koroner sendromlar karşımıza elektrokardiyografide (EKG) ST segment yükselmesinin olduğu ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMI) veya EKG'de ST yükselmesinin eşlik etmediği fakat klinik ile birlikte kardiyak enzim yüksekliğinin izlendiği ST yüksekliliği olmayan miyokard infarktüsü (NSTEMI) şeklinde çıkabilir. Lipoprotein (a) [Lp(a)], plazminojen benzeri glikoprotein apo (a)'ya kovalent olarak bağlı, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) benzeri parçacık içeren bir apolipoprotein B'den oluşmaktadır [3]. Lp (a), proaterojenik, proinflatuar ve potansiyel olarak antifibrinolitik olarak kabul edilmektedir [4]. Artan kanıtlar, serum Lp (a) düzeylerinin genetik olarak belirlendiğini, belirli bir kişide yıllarca değişmeden kaldığını ve diyet veya egzersizden etkilenmediğini göstermektedir [5]. Hem birincil hem de ikincil koruma popülasyonlarındaki epidemiyolojik ve klinik analizlerden elde edilen kanıtlar, Lp (a) ile kardiyovasküler hastalık ve ölüm riski arasında bağımsız bir ilişki olduğunu göstermektedir [6, 7]. Biz de çalışmamızda ilk kez akut koroner sendrom ile başvuran hastalarda, serum Lp (a) seviyesi ile klinik prezentasyon arasındaki ilişkiyi araştırmayı planladık.

2. Materyel ve Metod

Çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine bağlı olarak gerçekleştirildi ve Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 12/11/2019 tarih ve E.96058 sayılı kararı ile onaylandı. Hastalardan aydınlatılmış yazılı onam formları alındı.

Çalışmamıza ilk kez akut koroner sendrom tablosu ile acil servise başvuran, kliniğimize yatırılıp yapılan hastalar prospektif olarak dahil edildi. Hastalar miyokard enfarktüsünün dördüncü evrensel tanımlamasına göre STEMI ve NSTEMI olmak üzere iki grupta değerlendirildi. Diyabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, periferik arter hastalığı, karotid arter hastalığı gibi koroner arter hastalığı eş değeri hastalığı olanlar çalışma dışında bırakılmıştır. Yaş, cinsiyet, boy, kilo ve komorbiditeleri içeren klinik parametreler hastalara ait dosya kayıtlarından toplandı. Vücut kitle indeksi (VKİ), kilogram cinsinden ağırlığın m² cinsinden boyuna bölünmesiyle hesaplandı. Hipertansiyon (HT), sistolik kan basıncının \geq 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının \geq 90 mmHg olması veya halihazırda antihipertansif ajanlar kullanılması olarak tanımlandı.

Lp (a) düzeyleri ve diğer lipid parametreleri için gece boyunca istenen en az sekiz saatlik açlıktan sonra, tüm çalışma deneklerinden sabah saatlerinde antekubital fossadaki büyük bir damardan oturur pozisyonda kan alındı. Hastalara ait venöz kan örnekleri antikoagülan içermeyen pıhtılaşma aktivatörlü tüplere alınmıştır. Kan örnekleri 3000 devirde 15 dakika santrifüj edilerek serumları ayrılmış ve analiz edilinceye kadar -80°C'de saklanmıştır. Serum örneklerinde Lp (a) analizleri; Sentinel Diagnostics Lp (a) Ultra kiti ile AU5800 (Beckman Coulter, Miami Florida, ABD) biyokimya otoanalizörü ile immüntürbidimetrik yöntem kullanılarak yapılmıştır. Kit ölçüm aralığı 3-130 mg/dL'dir. Level 1 (21,91 mg/dL) için intra-assay CV %2,0, level 2 (54,67 mg/dL) için intra-assay CV %1,26'dir.

İstatistiksel analizler, SPSS Statistics sürüm 26.0 (IBM Corp. Released 2019. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp) kullanılarak yapıldı. Şekiller, Windows için GraphPad Prism sürüm 8.0.0 (GraphPad Software,

San Diego, California, ABD, www.graphpad.com) kullanılarak oluşturulmuştur. Sürekli değişkenler, çeyrekler arası aralığa sahip medyan olarak gösterildi. Gruplar arasında sürekli değişkenlerdeki farklılıkları belirlemek için Mann-Whitney U-testi kullanıldı. Kategorik değişkenler yüzde ile frekans olarak ifade edildi ve Ki-kare testleri ile analiz edildi.

3. Bulgular ve Tartışma

3.1. Bulgular

Çalışmamıza ilk kez akut koroner sendrom tanısı konulan, 105'i STEMI ve 132'si NSTEMI olmak üzere toplam 237 hasta dahil edildi. Hastalara ait bazal demografik-klinik özellikler ve laboratuvar bulguları Tablo 1'de sunulmuştur. Çalışma popülasyonumuzda medyan yaş 60 olup, olguların %78,9'u erkekti. Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. Hipertansiyon NSTEMI grubunda anlamlı olarak daha fazla iken (%44,69 vs.%28,57,

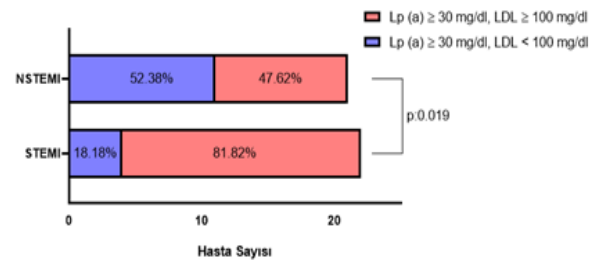
p:0.011), sigara kullanımı ve aile öyküsü açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Hastaların başvuru anında alınan kan örnekleri değerlendirildiğinde beklenildiği üzere, glukoz [113 (15) mg/dl vs. 107.5 (23) mg/dl, p:0.007], aspartat transaminaz [58.5 (124.8) u/l vs. 27 (36) u/l, p<0.001], alanin transaminaz [24 (18.5) u/l vs. 18 (13.5) u/l, p:0.015] ve lökosit [8420 (3730) 103/μL vs. 5865 (3453) 103/μL, p<0.001] değerleri STEMI grubunda NSTEMI grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. En az sekiz saatlik açlık sonrası alınan kan örneklerine göre ise iki grup arasında total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) açısından anlamlı bir fark yoktu. Trigliserit seviyeleri ise NSTEMI grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Serum Lp (a) seviyeleri STEMI hastalarında daha yüksek saptansa da iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu [10.2 (19.7) mg/dl vs. 8.5 (12.7) mg/dl, p: 0.393].

Tablo 1. Hastaların bazal demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları

	Toplam (n:237)	STEMI (n:105)	NSTEMI (n:132)	p değeri
Yaş, yıl	60 (17)	60 (16)	60 (17.5)	0.946
Cinsiyet (Erkek), n (%)	187 (%78.90)	84 (%80.00)	103 (%78.03)	0.712
VKİ, kg/m ²	27.34 (4.60)	27.31 (4.29)	27.44 (4.88)	0.263
HT	89 (%37.55)	30 (%28.57)	59 (%44.69)	0.011
Sigara	152 (%64.13)	69 (%65.71)	83 (%62.87)	0.651
Aile öyküsü	78 (%32.91)	31 (%29.52)	47 (%35.60)	0.322
Glukoz, mg/dl	112 (20)	113 (15)	107.5 (23)	0.007
Kreatinin, mg/dl	0.82 (0.25)	0.81 (0.22)	0.83 (0.25)	0.293
AST, u/l	33 (70)	58.5 (124.8)	27 (36)	<0.001
ALT, u/l	20 (17)	24 (18.5)	18 (13.5)	0.015
Lökosit, 10 ³ /μL	7040 (4137)	8420 (3730)	5865 (3453)	<0.001
Hg, g/dl	13.8 (2.40)	13.8 (2.52)	13.75 (2.22)	0.904
CRP, mg/dl	3.52 (7.67)	3.89 (8.06)	3.30 (7.03)	0.718
T. Kol., mg/dl	186.5 (49)	185 (43.5)	190 (53.5)	0.339
LDL, mg/dl	130 (47)	128 (48)	130 (49)	0.474
HDL, mg/dl	41 (12)	41 (13.5)	42 (12)	0.709
TG, mg/dl	127.5 (93.75)	119 (83)	135 (108)	0.036
Lp (a), mg/dl	8.7 (14.1)	10.2 (19.7)	8.5 (12.7)	0.393

STEMI: ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü, NSTEMI: ST segment yükselmez miyokard infarktüsü, VKİ: vücut kitle indeksi, HT: hipertansiyon, AST: aspartat transaminaz, ALT: alanin transaminaz, Hg: hemoglobin, CRP: C reaktif protein, T. Kol: total kolesterol, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein, TG: trigliserid, Lp (a): lipoprotein a

Hastalar serum Lp (a) düzeyleri 30 mg/dl altı ve üstünde olmak üzere iki grup şeklinde değerlendirildiğinde, Lp (a) <30 mg/dl altında olduğunda LDL düzeyinin 100 mg/dl'nin altında veya üstünde olmasının akut koroner sendrom klinik prezentasyonu üzerine etkisi olmadığı görüldü. Diğer taraftan Lp (a) ≥ 30 mg/dl olan hastalarda, LDL ≥ 100 mg/dl olanların %64,29 STEMI, % 35,71 NSTEMI kliniği ile, LDL <100 mg/dl olanların ise %26.67 STEMI, %73.33 NSTEMI kliniği ile başvurduğunu gözlemledik (Tablo 2, Şekil 1).



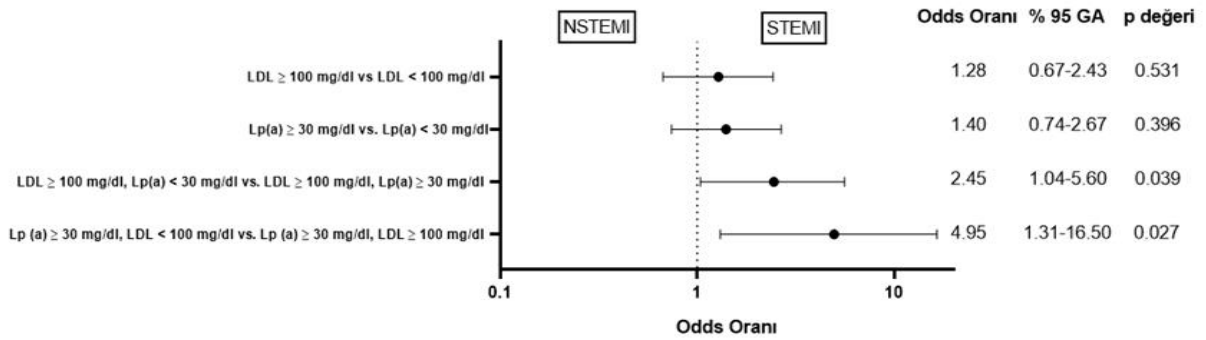
Şekil 1. Lp (a) ≥ 30 mg/dl olan hastaların dağılımı (Lp (a): lipoprotein (a))

Tablo 2. Lp (a) düzeyi 30 mg/dl altı ve üstü olan olgularda, LDL düzeyine göre akut koroner sendrom kliniğinin karşılaştırılması

		STEMI (n:105)	NSTEMI (n:132)	p değeri
Lp (a) < 30 mg/dl	LDL < 100 mg/dl	17 (%44.74)	21 (%55.26)	0.786
	LDL ≥ 100 mg/dl	66 (%42.31)	90 (%57.69)	
Lp (a) ≥ 30 mg/dl	LDL < 100 mg/dl	4 (%26.67)	11 (%73.33)	0.019
	LDL ≥ 100 mg/dl	18 (%64.29)	10 (%35.71)	

Lp (a): lipoprotein (a), LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, STEMI: ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü, NSTEMI: ST segment yükselmez miyokard infarktüsü, mg/dl: miligram/desilitre.

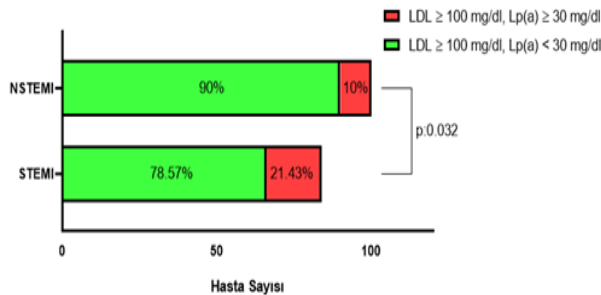
Lp (a) ≥ 30 mg/dl olup, LDL ≥ 100 mg/dl olanlar, LDL <100 mg/dl olanlara göre 4,95 kat daha fazla STEMI kliniği ile prezente olmakta idiler (odds oranı:4.95, %95 güven aralığı:1.31-16.5, p:0.027) (Şekil 2).



Şekil 2. Dislipidemi paternlerinin akut koroner sendrom klinik prezentasyonu ile ilişkisi

(GA: Güven aralığı, Lp (a): lipoprotein (a), LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, STEMI: ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü, NSTEMI: ST segment yükselmez miyokard infarktüsü)

Diğer taraftan hastalar serum LDL düzeyleri 100 mg/dl altı ve üstü olmak üzere iki grup şeklinde değerlendirildiğinde, LDL <100 mg/dl olduğunda Lp (a) düzeyinin 30 mg/dl'nin altında veya üstünde olmasının akut koroner sendrom klinik prezentasyonu üzerine etkisi olmadığı görüldü. LDL ≥100 mg/dl olan hastalarda ise, Lp (a) ≥ 30 mg/dl olanların %64,29 STEMI, %35,71 NSTEMI, Lp (a) <30 mg/dl olanların ise %42,31 STEMI, %57,69 NSTEMI kliniği ile başvurduğunu gözlemledik (Tablo 3, Şekil 3).



Şekil 3. LDL ≥ 30 mg/dl olan hastaların dağılımı (LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein)

LDL ≥ 100 mg/dl olup, Lp (a) ≥ 30 mg/dl olanların, Lp (a) <30 mg/dl olanlara göre 2,45 kat daha fazla STEMI kliniği ile prezente olduklarını saptadık (odds oranı:2.45, %95 güven aralığı:1.04-5.6, p:0.039) (Şekil 2). Tek başına LP(a)'nın 30 mg/dl'nin altında veya üstünde olmasının veya LDL'nin 100 mg/dl altında veya üstünde olmasının klinik prezentasyon üzerine etkisi olmadığı görüldü (Şekil 2).

3.2. Tartışma

İlk kez akut koroner sendrom atağı ile başvuran hastaların yer aldığı çalışmamızda, Lp (a) ≥ 30 mg/dl olup, LDL de ≥ 100 mg/dl ise klinik prezentasyonun anlamlı şekilde STEMI lehine olduğunu saptadık. Diğer taraftan tek başına Lp (a) veya LDL'nin klinik prezentasyon üzerine etkisi olmadığını gözlemledik. Literatüre baktığımızda Lp (a) düzeyi ile akut koroner sendrom klinik prezentasyon şeklini inceleyen bir çalışma olmasa da özellikle genç yaşta akut koroner sendrom ile başvuran hastaların büyük çoğunluğunun 30 mg/dL'ye eşdeğer bir kesme noktasının üzerinde Lp(a) seviyelerine sahip olduğu belirtilmiştir [8].

Tablo 3. LDL düzeyi 100 mg/dl altı ve üstü olan olgularda, Lp (a) düzeyine göre akut koroner sendrom kliniğinin karşılaştırılması

		STEMI (n:105)	NSTEMI (n:132)	p değeri
LDL < 100 mg/dl	Lp (a) < 30 mg/dl	17 (%44,74)	21 (%55,26)	0,226
	Lp (a) ≥ 30 mg/dl	4 (%26,67)	11 (%73,33)	
LDL ≥ 100 mg/dl	Lp (a) < 30 mg/dl	66 (%42,31)	90 (%57,69)	0,032
	Lp (a) ≥ 30 mg/dl	18 (%64,29)	10 (%35,71)	

Lp: Lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein, STEMI: ST yükseklikli MI, NSTEMI: Non-ST yükseklikli MI, mg/dl: Miligram/desilitre.

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riski, doz bağımlı taraftan fibrinolizi inhibe ederek antifibrinolitik etki de bir şekilde, Lp (a) seviyeleri 30 mg/dl üzerine çıktıkça artış göstermektedir.

göstermektedir. 17 yıl boyunca izlenen Kopenhag Kalp STEMI, epikardiyal bir koroner kan damarının tam ve uzun Çalışmasındaki 7524 kişi arasında, Lp (a) konsantrasyonu süreli tıkanmasından kaynaklanır ve EKG kriterlerine göre 30 ila 76 mg/dL arasında olan kişilerin miyokard infarktüsü tanımlanır. NSTEMI ise genellikle ciddi koroner arter için 1,7 kat artmış bir risk oranına sahip oldukları daralması, geçici tıkanma veya trombus ve/veya ateromatöz saptanmıştır [9]. Kanada Kardiyovasküler Derneği'nin materyalin mikroembolizasyonundan kaynaklanır. dislipidemi yönetimine yönelik kılavuzunda, Lp (a)'nın orta NSTEMI, ST elevasyonu yokluğunda kardiyak düzeyde Framingham riski taşıyan veya ailesinde erken biyobelirteçlerin yükselmesiyle tanımlanır [14]. STEMI, koroner arter hastalığı (KAH) öyküsü olan kişilerde risk enfarktle ilişkili arterin tamamen trombotik oklüzyonundan değerlendirmesine yardımcı olabileceği, özellikle Lp (a) kaynaklanan, yaşamı tehdit eden ve zamana duyarlı bir acil seviyeleri >30 mg/dL olan ve kardiyovasküler hastalık durumudur; bu hastalar genellikle şiddetli göğüs ağrısı ve riskinin yaklaşık iki kat arttığı bireylere özel dikkat geniş miyokardiyal risk alanları ile başvururlar. Koroner gösterilmesi gerektiği vurgulanmıştır [10]. revaskülarizasyon stratejilerine hızlı erişim bu hastalar için

Lp (a)'nın fizyolojik rolü henüz tam olarak anlaşılmamıştır. elzemdir. Perkütan koroner girişim, STEMI tedavisinde ilk Bununla birlikte, yüksek Lp (a) düzeylerinin, artmış KAH seçenek olarak tercih edilen etkili ve güvenilir bir tedavi riski ile bağımsız olarak ilişkili olduğu bilinmektedir. Lp yöntemi haline gelmiştir [15]. NSTEMI hastalarına kıyasla (a)'nın, proaterosklerotik, protrombotik ve proinflamatuvar STEMI hastalarında anlamlı derecede daha yüksek hastane rolleri içeren birçok olası fonksiyona sahip olduğuna içi mortalite bildirmiştir [16]. STEMI patofizyolojisinin inanılmaktadır [11]. Lp (a) esas olarak bir apolipoprotein a altında yatan temel neden neredeyse her zaman bir koroner [apo (a)], LDL benzeri bir partikül ve fosfolipitten oluşur. arteri tıkayan tromboz oluşumuyla sonuçlanan koroner plak Enflamasyonun uyarılması altında, LDL ve fosfolipid yırtılmasıdır. Hem Lp (a) hem de LDL'nin proaterojenik, vasküler endotele girer ve ateroskleroz sürecinde kritik olan protrombotik ve antifibrinolitik etkileri göz önünde oksitlenmiş LDL ve oksitlenmiş fosfolipitlere dönüşür. Lp bulundurulduğunda, çalışmamızda hem Lp (a) ≥ 30 mg/dl, (a), LDL bileşenlerinin ötesinde aterotrombozu hem de LDL ≥ 100 mg/dl olan hastaların daha fazla STEMI indükleyebilir ve hızlandırabilir, aterosklerozu kliniği ile başvurmaları hastalığın patofizyolojisi ile de indüklemeye LDL'den daha etkilidir.

Lp (a), antifibrinolitik rolü nedeniyle fibrinoliz Lp (a)'nın rutin olarak ölçümü kılavuzlar tarafından düzenlenmesindeki reaksiyonlara müdahale ederek önerilmemektedir ve ulaşılabilirliği de kısıtlıdır. Bunun protrombotik özellikler sergiler. Lp (a)'nın trombojenik yanısıra hem avrupa hem de kanada primer korunma ve özellikleri, Apo (a) ve plazminojen arasındaki homolojinin dislipidemi kılavuzları ilk lipit taramasının bir parçası bir sonucudur. Lp (a), fibrinolizi inhibe eden ve olarak Lp(a) seviyesinin kişinin yaşamı boyunca bir kez intravasküler trombozu teşvik eden endotel hücreleri ölçülmesini önermektedirler [10, 17].

üzerindeki bağlanma bölgeleri için plazminojen ile rekabet

eder. Apo (a) plazminojenin endotel hücrelere, **4. Sonuç**

monositlere ve makrofajlara bağlanmasını etkileyerek Çalışmamız bulguları ışığında hem Lp (a) ≥ 30 mg/dl, mural trombus lizininin bozulmasına neden olur [12]. Lp hem de LDL ≥ 100 mg/dl olan hastaların akut koroner (a), plazminojenin fibrine bağlanamaması nedeniyle sendrom klinik prezentasyonlarının STEMI lehine antifibrinolitik etkilere de sahip olabilir. İn vitro çalışmalar olduğunu saptadık. Yaşam boyunca en az bir kez Lp (a) da, Lp (a)'nın apo (a) bileşeninin, doku plazminojen ölçümü yapılması, özellikle Lp (a) ≥ 30 mg/dl ve LDL ≥ akivatörü aracılı plazminojen aktivasyonuna müdahale 100 mg/dl olan birincil korunma ortamındaki tüm ederek fibrin pıhtı lizini zayıflattığını göstermiştir [13]. hastalar için, daha erken ve daha yoğun yaşam tarzı (Lp (a) bir yandan proaterotrombotik etki gösterirken diğer değişikliği ile diğer kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin etkin yönetimi önerilmelidir.

5. Teşekkür ve Bilgilendirme

Bu çalışma Manisa Celal Bayar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje Numarası: 2020-024.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıf-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

Referanslar

1. Ozkan, A.A. Acute coronary syndromes: epidemiology. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 2013, 41, 1-3.
2. Onat, A, Yüksel, M, et al., Turkish Adult Risk Factor Study survey 2012: overall and coronary mortality and trends in the prevalence of metabolic syndrome. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 2013, 41, 373-378.
3. Nordestgaard, B.G. , Langsted, A, Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology, *Journal of Lipid Research*, 2016, 57, 1953-1975.
4. Tsimikas, S, A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies, *Journal of the American Collage of Cardiology*, 2017, 69, 692-711.
5. Seed, M, Ayres, K.L, et al., Lipoprotein (a) as a predictor of myocardial infarction in middle-aged men, *The American Journal of Medicine*, 2001, 110, 22-27.
6. Willeit, P, Kiechl, S, et al., Discrimination and net reclassification of cardiovascular risk with lipoprotein(a): prospective 15-year outcomes in the Bruneck Study, *Journal of the American Collage of Cardiology*, 2014, 64, 851-860.
7. O'Donoghue, M.L, D.A. Morrow, et al., Lipoprotein(a) for risk assessment in patients with established coronary artery disease, *Journal of the American Collage of Cardiology*, 2014, 63, 520-527.
8. Jubran, A, Zetser, A, Zafir, B, Lipoprotein(a) screening in young and middle-aged patients presenting with acute coronary syndrome. *Cardiology Journal*, 2019, 26, 511-518.
9. Kamstrup, P.R, Tybjaerg-Hansen, A, et al., Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction, *Journal of the American Medical Association*, 2009, 301, 2331-2339.
10. Pearson, G.J, Thanassoulis, G, et al., 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults, *The Canadian Journal of Cardiology*, 2021, 37, 1129-1150.
11. Rawther, T, Tabet, F, Biology, pathophysiology and current therapies that affect lipoprotein (a) levels. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2019, 131, 1-11.
12. Hajjar, K.A, Gavish, D, et al., Lipoprotein(a) modulation of endothelial cell surface fibrinolysis and its potential role in atherosclerosis, *Nature*, 1989, 339(6222), 303-305.
13. Sangrar, W., Bajzar, L, et al., Antifibrinolytic effect of recombinant apolipoprotein(a) in vitro is primarily due to attenuation of tPA-mediated Glu-plasminogen activation, *Biochemistry*, 1995, 34(15), 5151-5157.
14. Daga, L.C, Kaul, U and Mansoor, A, Approach to STEMI and NSTEMI, *The Journal of the Association of Physicians of India*, 2011, 59, 19-25.
15. Senoz, O, Yurdam, F, The effect of postdilatation on coronary blood flow and inhospital mortality after stent implantation in st-segment elevation myocardial infarction patients, *International Journal of the Cardiovascular Academy*, 2021, 7, 132-139.
16. Zahn, R., Schweppe, F, et al., Reperfusion therapy for acute ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction: what can be achieved in daily clinical practice in unselected patients at an interventional center? *Acute Cardiac Care*, 2009, 11, 92-98.
17. Visseren, F.L.J, Mach, F, et al., 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies with the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC), *Revista Espanola de Cardiologia (English edition)*, 2022, 75, 429.





ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2023, 10 (1): 21-25

Nörofibromatozis Tip1’li Olgularda *NF1* Geni Varyant Spektrumu: Tek Merkez Deneyimi

NF1 Gene Variant Spectrum with Neurofibromatosis Type 1 patients: Single Center Experience

Hamide Betül Gerik-Çelebi ^{1*}, Hilmi Bolat², İpek Dokurel-Çetin³, Meliha Demiral⁴, Fethi Sırrı Çam⁵,

¹Tıbbi Genetik Kliniği, Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Balıkesir, Türkiye
²Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir, Türkiye
³Çocuk Nöroloji Kliniği, Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Balıkesir, Türkiye
⁴Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Balıkesir, Türkiye
⁵Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Manisa, Türkiye

e-mail: drbetulgerik07@gmail.com, hilmi_bolat@hotmail.com, balikesircocuknorooloji@gmail.com,
drmelihad@hotmail.com, sirricam@gmail.com

ORCID Numarası: 0000-0001-5218-7880

ORCID Numarası: 0000-0001-6574-8149

ORCID Numarası: 0000-0002-1820-8980

ORCID Numarası: 0000-0002-0535-4954

ORCID Numarası: 0000-0002-0972-8896

*Sorumlu yazar: Hamide Betül Gerik-Çelebi

Gönderim Tarihi / Received:12.08.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 23.03.2023

DOI: 10.34087/cbusbed.1161317

Öz

Giriş ve Amaç: Nörofibromatozis tip 1 başlıca café au lait lekeleri, Lisch nodülleri ve nörofibromlarla karakterize otozomal dominant kalıtmımlı bir rasopatidir. Bu çalışmada amacımız, *NF1* ön tanısıyla başvuran hastaların genotipik verilerini sunmaktır.

Gereç ve Yöntemler: 2018 Haziran–2022 Haziran tarihleri arasında yaş ortalaması 8,1 yaş (2 ay-28 yaş aralığında) olan 22 olgu *NF1* ön tanısıyla değerlendirildi. Hastalara *NF1* geni dizi analizi yapıldı.

Bulgular: *NF1* geni dizi analizi yöntemiyle tanı oranı %90,9 idi. 16 farklı *NF1* geni varyantından 13 (%81,25) ü patojenik/muhtemel patojenik iken, 3 (%18,75)ü ise klinik önemi bilinmeyen varyantlardı.

Sonuç: *NF1* ön tanısıyla başvuran hastalardaki genetik tanı oranı ve klinik bulguları literatür verileri eşliğinde tartışıldı. 4 yeni *NF1* geni varyantı saptandı.

Anahtar kelimeler: Nörofibromatozis tip 1, Yeni nesil DNA dizileme, *NF1* geni, Yeni varyantlar

Abstract

Objective: Neurofibromatosis type 1 is an autosomal dominant inherited rasopathy mainly characterized by café au lait macules, Lisch nodules and neurofibromas. In this study, our aim is to present the genotypic data of patients evaluated with a pre-diagnosis of *NF1*.

Materials and Methods: Between June 2018 and June 2022, 22 cases with a mean age of 8.1 years (range 2 months to 28 years) were evaluated with a pre-diagnosis of *NF1*. *NF1* gene sequence analysis was performed on the patients.

Results: The diagnosis rate was 90.9% by *NF1* gene sequence analysis. Out of a total of 16 *NF1* gene variations, 13 (81,25%) were pathogenic/likely pathogenic, while 3 (18,75%) were variants of uncertain significance.

Conclusion: The rate of genetic diagnosis and clinical findings in patients presenting with a pre-diagnosis of *NF1* were discussed in the light of literature data. 4 novel *NF1* gene variants were identified.

Keywords: Neurofibromatosis type 1, Next generation DNA sequencing, *NF1* gene, Novel variants.

1. Giriş

Nörofibromatozis 1 (NF1 [OMIM no: 162200]) multipl cafe au lait makülleri (CALMs), multipl kutanöz nörofibromlar, axiller/inguinal çillenme, pleksiform nörofibrom ve iriste Lisch nodülü ile karakterize bir nörokutanöz hastalıktır. 17q11.2 kromozom bölgesinde bulunan nörofibromin 1 (NF1 [OMIM no: 613113]) genindeki mutasyonlar sonucu görülür. Prevelansı yaklaşık olarak 1/3000 olarak bildirilmektedir [1]. Öğrenme güçlüğü, plexiform nörofibrom, optik sinir ve diğer santral sinir sistemi gliomaları, malign periferik sinir kılıfı tümörleri, skolyoz, tibial displazi ve vaskülopatiler ise eşlik edebilen diğer klinik bulgulardır [2]. Hastalığın sık görülen bulgularını içeren Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) NF1 tanı kriterlerine göre klinik tanı almaktadır [3].

Bu çalışma ile NF1 ön tanısı ile başvuran hastaların moleküler genetik sonuçlarının klinik bulguları eşliğinde değerlendirilmesi ve ebeveynlerin taşıyıcılığını belirlemek amaçlanmıştır.

2. Materyal ve Metot

2.1 Örneklem

Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik polikliniğine 01/06/2018 – 01/06/2022 tarihleri arasında yaş aralığı ve cinsiyet farkı gözetmeksizin NF1 ön-tanısı ile başvuran hastaların NF1 geni dizi analizi çalışmaya dahil edilecektir. Bilgi işlem merkezinden alınan bilgiler anonim hale getirilerek analiz edilecektir.

Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) NF1 tanı kriterleri arasında bulunan CALMs, aksiller/inguinal çillenme, nörofibromlar, optik gliom ve iki ya da daha fazla Lisch nodülleri bulgularından herhangi birine sahip olan tüm olguların demografik verileri, başvuru bulguları, NF1 geni dizi analizi sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Bu retrospektif çalışmamıza Nörofibromatozis Tip 2, Noonan Sendromu gibi diğer rasopatiler dahil edilmedi.

2.2 Araştırma izni

Bu çalışma için Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığından etik kurul onamı alınmıştır (2022/49-30/03/2022)

2.3 Genetik Analiz

2.3.1 NF1 geni dizi analizi

Hastalardan 2 ml periferik venöz kan EDTA'lı tüpe alındı. Periferik venöz kan örneklerinden genomik DNA (gDNA), QIAamp Blood&Tissue kit protokolüne (Qiagen, Hilden, Almanya) göre izole edildi. NF1 geni ekzon-intron bağlantı bölgeleriyle birlikte tüm kodlama ekzonları, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile çoğaltıldı. Tüm kodlayan bölgeler ve ekzon-intron bölgelerini içeren NF1 geni dizi analizi MiSeq platformu (Illumina, San Diego, California, United States) kullanılarak yapıldı.

2.3.2 Yeni nesil DNA dizileme verilerinin analizi

Klinik özelliklerle ilişkili patojenik varyantlar sırasıyla ilerleyen adımlara göre filtrelendi: 1) tüm yanlış anlamlı, anlamsız, çerçeve kayması, çerçeve ve sinonim varyantlar, 2) popülasyon çalışmalarında minör allel

frekansı <%1,0 olan varyantlar [1000 Genom (1000G), ESP, ExAC ve Genom Toplama Veritabanı (gnomAD)]. HGMD® ve ClinVar (<http://ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>) veritabanlarındaki yeni varyantlar kontrol edildi. Yeni varyantların Amerika Tıbbi Genetik ve Genomik Topluluğu (American College of Medical Genetics and Genomics; ACMG) kriterlerine göre patojenite skorlaması yapıldı [4].

3. Bulgular ve Tartışma

3.1 Bulgular

Yaş ortalaması 8,1 yaş (2 ay-28 yaş aralığında) olan 22 hasta (17 farklı aile) bu çalışmaya dahil edildi. Hastaların 10 (%45,5) tanesi erkek, 12 (%54,5) tanesi kadındı. Aralarında akrabalık bulunmayan 3 farklı aileden ikişer kardeş vardı. En sık başvuru bulgusu, hastaların tümünde ortak olarak görülen, multipl cafe au lait makülleri idi. NF1 ön tanılı hastalardaki genetik yatkınlığı retrospektif olarak değerlendirdiğimiz bu çalışmamızda %90,9 (20/22) oranında NF1 geni varyantı saptanmıştır. Patojenik (n=10) ve olası patojenik (n=3) varyantlar %81,25 (n=13) di. Toplam 5 olguda (2 farklı akraba olmayan aileden ikişer farklı kardeş+1 diğer olgu) ise %18,75 (n=3) oranında klinik önemi bilinmeyen değişim tespit edildi. Varyant saptanan olguların demografik, genetik ve klinik verileri Tablo 1'de gösterilmiştir.

3.2 Tartışma

Multisistemik tutulum gösteren hastalıklarda genotip-fenotip korelasyonunu sağlamak zordur. Bu nedenle bilinen genetik varyantlarla ilişkili klinik bilgilerin artması ve yeni genetik varyantların saptanması önem taşımaktadır. Yeni nesil DNA dizileme yöntemleri, saptanan genetik varyantların artmasını sağlamıştır. Bu çalışmada NF1 geni dizi analizi yöntemiyle 5'i yeni olmak üzere toplam 16 farklı NF1 gen varyantı saptadık. Bu varyantların 4 tanesi (c.760dup, c.1255_1260del, c.1326dup, c.2698del) daha önce herhangi bir veri tabanında bildirilmemiş novel varyantlardır.

Çalışmamızda saptanan 16 farklı varyanttan 6'sı çerçeve kayması (frameshift), 5'i yanlış anlamlı (missense), 4'i stop kodon oluşturan (nonsense), 1'i ise çerçeve içi (in-frame) mutasyon idi. Bizim çalışmamızda en sık çerçeve kayması (frameshift) mutasyonlar gözlenirken, önceki çalışmalarda en sık missense mutasyonlar bildirilmiştir [5].

NF1 hastalarında zihinsel yetersizlik, öğrenme güçlükleri, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ve diğer psikiyatrik eş tanılar genel popülasyona göre daha sık görülmektedir. Beyinde nörofibromin ekspresyonundaki değişikliğin bilişsel bozulmaya sebep olduğu öne sürülmüştür [6,7]. Gresham ve arkadaşlarının çalışmasında, 152 NF1 olgusunun %75'inde öğrenme güçlüğü rapor edilmiştir [8]. Ülkemizde yapılan bir diğer çalışmada ise NF1 olgularının %21'inde nörogelişimsel bozukluklar saptanmış ve hastalar pediatrik nöroloji ve psikiyatri tarafından takibe alınmıştır [9]. Bizim çalışmamızda ise NF1 geni varyantı saptadığımız olguların %30'unda (n=6) nörogelişimsel bozukluk mevcuttu.

Tablo 1. *NF1* geni varyantı saptanan tüm olguların demografik, genetik ve klinik verileri

Has ta	Yaş	Cinsi yet	Varyant	Mutasyon türü	Lokasyo nu	ACMG sınıflamas ı	Klinik bulgular	Aile öykü sü
1	8	K	c.581T>G (p.Leu194Arg)	missense	Ekzon 5	Patojenik	CALMs, Lisch nodülü	na
2	1	K	c.760dup (p.Asp254GlyfsTer5)	frameshift	Ekzon 8	Olası Patojenik (PVS1, PM2)	CALMs	M
3	7	E	c.910C>T (p.Arg304Ter)	nonsense	Ekzon 9	Patojenik	CALMs, makrosefali, nörogelişimsel bozukluk	M
4	15	K					CALMs, Lisch nodülü, nörogelişimsel bozukluk	
5	23	E	c.1255_1260del (p.Thr419_Asn420del)	inframe mutation	Ekzon 11	Klinik önemi bilinmeyen değişim (PM2, PM4)	CALMs, beyinde hamartomatöz lezyon	na
6	1,5	E	c.1326dup (p.Phe443ValfsTer3)	frameshift	Ekzon 12	Olası patojenik (PVS1, PM2)	CALMs, nörogelişimsel bozukluk, akut lösemi	De-nova
7	1	K	c.2033dup (p.Ile679AspfsTer21)	frameshift	Ekzon 18	Patojenik	CALMs, büyümede yetersizlik	De-nova
8	15	K	c.2509T>G (p.Trp837Gly)	missense	Ekzon 21	Patojenik	CALMs, nörofibrom, dismorfik yüz bulguları, nörogelişimsel bozukluk	De-nova
9	8	E	c.2698del (p.Ser900ProfsTer2)	frameshift	Ekzon 21	Olası patojenik (PVS1, PM2)	CALMs, skolyoz, beyinde hamartomatöz lezyon	na
10	2 aylık	K	c.3143G>A (p.Trp1048Ter)	nonsense	Ekzon 24	Patojenik	CALMs	De-nova
11	3	K	c.3447G>A (p.Met1149Ile)	missense	Ekzon 26	Patojenik	CALMs, kısa boy, büyümede yetersizlik	na
12	28	K	c.3457_3460del (p.Leu1153MetfsTer4)	frameshift	Ekzon 26	Patojenik	CALMs	na
13	4	E	c.3721C>T (p.Arg1241Ter)	nonsense	Ekzon 28	Patojenik	CALMs, sağ talamik ve bilateral dentat nukleusta hamartom, kısa boy, nörogelişimsel bozukluk	na
14	14 yaş	K	c.3976T>A (p.Leu1326Ile)	missense	Ekzon 30	Klinik önemi	CALMs, kısa boy, dismorfik yüz bulguları	P

15	14 yaş	K				bilinmeyen değişim	CALMs	
16	10 yaş	K	c.4430G>C (p.Arg1477Thr)	missense	Ekzon 32	Klinik önemi bilinmeyen değişim	CALMs, axiller çillenme, büyümede yetersizlik	P
17	8 yaş	E					CALMs	
18	4 yaş	E	c.5839C>T (p.Arg1947Thr)	nonsense	Ekzon 39	Patojenik	CALMs, sol axiller çillenme	P
19	3 ay	E	c.5839C>T (p.Arg1947Thr)	nonsense	Ekzon 39	Patojenik	CALMs, bilateral pyelektazi	M
20	4 yaş	E	c.7442del (p.Gly2481AspfsTer21)	frameshift	Ekzon 50	Patojenik	CALMs, büyümede yetersizlik, nörogelişimsel bozukluk	De-nova

feokromositoma ve çocukluk çağı lenfositik lösemi

E: Erkek, K: Kadın, CALMs: Multipl cafe au lait makülleri, M: Maternal kalıtlı/Anne geçişli, P: Paternal kalıtlı/Baba geçişli, na: tespit edilemedi*Tüm varyantlar *NF1* geni NM_000267.3 transkriptine göre adlandırılmıştır. Novel varyantlar koyu renkle gösterilmiştir. (3-4, 14-15, 16-17 no'lu hastalar aralarında akrabalık bulunmayan farklı ailelerden kardeş bireylerdir.)

Bu olguların 3'ü çerçeve kayması, 2'si stop kodon ve 1'i missense mutasyon taşımaktaydı. Ayrıca, çerçeve kayması mutasyonlarının gelişimsel gerilik, zihinsel yetersizlik ya da öğrenme güçlükleri ile diğer mutasyon çeşitlerine göre daha fazla ilişkili olabileceği de vurgulanmıştır [10]. Bizim çalışmamızın bulguları da bu ilişkiyi desteklemekteydi. *NF1* vakalarının %50'sinde aile öyküsü varken %50'si de-nova'dır. Bizim çalışmamızda literatürle benzer şekilde ailesel segregasyon çalışması yapılan 11 farklı aileden 6'inde (%54,5) uni-parental kalıtım saptanırken, 5 (%45,5) tanesinin de-novo olduğu görüldü. Daha önce yapılan çalışmalarda da de-novo olduğu saptanan mutasyonlar tüm olguların %50'sini oluşturmaktadır [11, 12]. Abdel-Aziz ve arkadaşlarının yaptığı güncel bir çalışmada ise de-novo mutasyonlar için daha yüksek bir oran (%68) belirtilmiştir [5].

Cafe au lait makülleri *NF1*'de en sık görülen ve en erken dönemde ortaya çıkan bulgudur. Sayıları yaşla birlikte artar. Kutanoz nörofibromlar, Lisch nodülü, axiller ve inguinal çillenmeler ise genellikle ilerleyen yaşlarda görülmeye başlar [3]. *NF1* tanısı alan olguların yaş ortalaması 8,1 olan çalışmamızda literatürle uyumlu olarak en sık (%100), tüm hastalarda ortak başvuru sebebi, gördüğümüz bulgu multipl cafe au lait makülleri idi. Nörogelişimsel bozukluk (n=6), büyümede yetersizlik (n=4), nörofibrom/ hamartomatöz lezyonlar (n=4) ve kısa boy (n=3) *NF1* varyantı taşıyan hastalarımızın yaklaşık %15-30'unda gözlemlendiğimiz bulgulardandı.

Malign tümörler, *NF1* hastalarında sağlıklı popülasyona göre 4 kat daha sık görülmektedir [9]. Düşük dereceli gliomalar, nörofibrosarkom,

sıklığı artmıştır [12, 13, 14]. Bizim hastalarımızın yaş ortalaması oldukça genç olmasına rağmen 1.5 yaş olan bir olguda, hasta 6, tanı sürecinde B-hücreli akut lenfoblastik lösemi geliştiği öğrenildi. Ek olarak, multipl cafe au lait makülleri, gelişme geriliği ve akut lösemisi olan bu olguda yapılan *NF1* dizi analizi sonucunda literatürde daha önce bildirilmemiş bir mutasyon olan çerçeve kayması (frameshift) mutasyonu c.1326dup (p.Phe443ValfsTer3) saptadık.

4. Sonuç

Sonuç olarak; *NF1* klinik tanı alsada, yüksek bir mutasyon tespit oranına sahip *NF1* geninin moleküler genetik analizi ile faydalı bir tanı yaklaşımı sunulmuştur. Bu nedenle, *NF1*'de yeterli genotip-fenotip analizi, daha iyi klinik yönetim ve uygun genetik danışmanlık için, ortaya çıkan komplikasyonların erken teşhisini ve semptomatik tedavisini amaçlayan klinik belirtilerin yaşa bağlı olarak izlendiği, uzunlamasına, hasta merkezli bir modele ihtiyaç duyulmaktadır.

Referanslar

1. Stella, A, Lastella, P, et al., Clinical presentation and genetic analyses of neurofibromatosis type 1 in independent patients with monoallelic double de novo closely spaced mutations in the *NF1* gene, *Human Mutation*, 2022.
2. Üstün, C, Arslan, M, Nörofibromatozis Tip 1 Tanısı ile İzlenen Hastaların Klinik Özellikleri: Tek Merkez Deneyimi, *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 2022, 1-5.
3. Legius E, Messiaen L, et al., International Consensus Group on Neurofibromatosis Diagnostic Criteria (I-NF-DC), Huson SM, Evans DG, Plotkin SR. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genetics in Medicine*, 2021, 23(8), 1506-1513.

4. Richards, S, Aziz, N, et al., Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology, *Genetics in Medicine*, 2015, 17(5), 405–423.
5. Abdel-Aziz, N.Y, El-Kamah, G, et al., Mutational spectrum of NF1 gene in 24 unrelated Egyptian families with neurofibromatosis type 1. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 2021, 9(12), e1631.
6. Torres N, Velez, M.M, Van Meerbeke, A, et al., Cognitive and Behavioral Disorders in Children with Neurofibromatosis Type 1, *Frontiers in Pediatrics*, 2017, 5, 227.
7. Acosta, M.T, Bearden C.E, et al., The learning disabilities network (LeaDNet): using neurofibromatosis type 1 (NF1) as a paradigm for translational research, *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 2012, 158A, 2225-2232.
8. Gresham, F.M, MacMillan, D.L, Bocian, K.M, Learning disabilities, low achievement, and mild mental retardation: more a like than different? *Journal of Learning Disabilities*, 1996, 29(6), 570–581.
9. Gonca Kaçar, A, Kılınc Oktay, B, et al., Neurofibromatosis Type 1 in Children: A Single-Center Experience, *Turkish Archives Pediatrics*, 2021, 56(4), 339-343.
10. Napolitano, F, Dell'Aquila, M, et al, Genotype-Phenotype Correlations in Neurofibromatosis Type 1: Identification of Novel and Recurrent NF1 Gene Variants and Correlations with Neurocognitive Phenotype, *Genes (Basel)*, 2022, 13(7), 1130.
11. Valero, M.C, Martin, Y, et al, A highly sensitive genetic protocol to detect NF1 mutations, *The Journal of Molecular Diagnostics*, 2011, 13(2), 113–122.
12. Peltonen, S, Kallionpää, R.A, et al. Pediatric malignancies in neurofibromatosis type 1: a population-based cohort study, *International Journal of Cancer*. 2019, 145, 2926-2932.
13. Anderson, J.L, Gutmann, D.H, Neurofibromatosis type 1, *Handbook of clinical neurology*, 2015, 132, 75–86.
14. Ly, K.I, Blakeley, J.O, The Diagnosis and Management of Neurofibromatosis Type 1, *The Medical Clinics of North America*, 2019, 103(6), 1035–1054.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır





ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2023, 10 (1): 26-32

Hastalarda Perioperatif Hemşirelik Bakımı Kalitesi ve Etkileyen Faktörler

Perioperative Nursing Care Quality in Patients and Affecting Factors

Zeynep Kızılcık Özkan^{1*}, Figen Dığın², Işıl Dinlegör Sekmen³

¹Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Edirne, Turkey

²Kırklareli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Kırklareli, Turkey

³Bilim Uzm., Edirne Sultan I. Murat Devlet Hastanesi, Edirne, Turkey

e-mail: zeynepkizilcik26@hotmail.com, fgndgn2013@gmail.com, isilaydnlgr@hotmail.com

ORCID: 0000-0003-1892-241X

ORCID: 0000-0003-1861-0221

ORCID: 0000-0003-4926-013X

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Zeynep Kızılcık Özkan

Gönderim Tarihi / Received:22.07.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 23.03.2023

DOI: 10.34087/cbusbed.1147163

Öz

Giriş ve Amaç: Hastaların perioperatif hemşirelik bakımı kalite algısının belirlenmesi, sunulan sağlık hizmetinin kalitesinin devamlılığının sağlanmasında önemlidir. Bu çalışmanın amacı cerrahi hastalarında perioperatif bakım kalitesini ve etkileyen faktörleri belirlemektir.

Gereç ve Yöntemler: Tanımlayıcı tipteki bu araştırma Haziran 2021-Mayıs 2022 tarihleri arasında bir kamu hastanesinde genel cerrahi ya da ortopedik cerrahi uygulanan 100 hastanın katılımıyla gerçekleştirildi. Araştırmada veri toplama aracı olarak "Hasta Tanıtım Formu" ve "Kaliteli Perioperatif Hemşirelik Bakım Skalası" kullanıldı.

Bulgular: Hastaların Kaliteli Perioperatif Hemşirelik Bakım Skalası puan ortalamaları 140,0±16,9 olarak bulundu. En yüksek alt boyut puan ortalaması saygı ve en düşük alt boyut puan ortalaması destek olarak bulundu. Uygulanan ameliyatın Hastaların Kaliteli Perioperatif Hemşirelik Bakım Skalası toplam puan ortalamalarını (p=0,008), bilgi verme (p=0,0019), destek (p=0,013), saygı (p=0,000), personel karakterleri (p=0,006), çevre (p=0,017) ve hemşirelik süreci (p=0,028) alt boyut puan ortalamalarını etkilediği bulundu.

Sonuç: Cerrahi uygulanan hastaların perioperatif hemşirelik bakımını kaliteli olarak algıladıkları belirlendi.

Anahtar kelimeler: Bakım kalitesi, Cerrahi, Perioperatif hemşirelik.

Abstract

Objective: Determining the patients' perception of perioperative nursing care quality is important in ensuring the continuity of the quality of the health service provided. The aim of this study is to determine the quality of perioperative care in surgical patients and the factors affecting them.

Materials and Methods: This descriptive study was conducted with the participation of 100 patients who underwent general surgery or orthopedic surgery in a public hospital between June 2021 and May 2022. "Patient Information Form" and "Good Perioperative of Nursing Care Scale Quality" were used as data collection tools in the study.

Results: The patients' Good Perioperative of Nursing Care Scale Quality mean score was found to be 140.0±16.9. The highest sub-dimension mean score was found to be respect, and the lowest sub-dimension mean score was found as support. The patients' Good Perioperative of Nursing Care Scale Quality total score averages (p=0.008), information (p = 0.019), support (p=0.013), respect (p=0.000), personnel characteristics (p=0.006), environment (p=0.001) and nursing process (p = 0.017) of the surgery performed were found to affect sub-dimension mean scores.

Conclusion: It was determined that patients who underwent surgery perceived perioperative nursing care as high quality.

1. Giriş

Kalite yaşamın tüm aşamalarında vazgeçilmez bir talep haline gelmiştir [1]. Karmaşık ve çok boyutlu bir kavram olan kalitenin, sağlık hizmetlerinde tanımlanması oldukça zordur [2]. Sağlık hizmetlerinde kalite, uluslararası standartlara uygun tanı, tedavi ve bakımın yanı sıra, hizmetin hasta ihtiyaçlarına uygun sunulması olarak tanımlanmaktadır [3]. Kalite için hasta memnuniyeti ayrılmaz bir parçadır [4,5]. Hasta yatış süresi ve maliyet azalması ile hasta memnuniyeti artarken, hastanın sağlık kurumuna olan bağlılığı desteklenmektedir [6]. Sağlık hizmetlerinin kalitesi ve hasta memnuniyeti için hastaya sunulan bakım hizmetlerinin kalitesi de önemlidir [1]. Hastaya uygulanan bireyselleştirilmiş ve kanıta dayalı hemşirelik bakımı uygulamaları sağlık hizmetinin kalitesinde büyük bir paya sahiptir [7].

Cerrahi prosedürler tıbbi tedavi ile sağlığına kavuşamayan hastalara uygulanan, hastayı fizyolojik, psikolojik ve sosyal olarak etkileyen kontrollü bir travmadır [8]. Cerrahi süreç kişinin hayatında önemli bir an olmakla birlikte, farklı ihtiyaçları, duyguları ve korkuları tetikleyebilmektedir [9]. Cerrahi prosedürler, hastaların bağımsızlıklarının azalmasına, beden imajının bozulmasına, cerrahiye bağlı ağrı ve çeşitli komplikasyonlar yaşamasına neden olmaktadır [10,11]. Yaşanan bu olumsuzlukların önlenmesi için tüm cerrahi süreçlerde hemşirelik bakımı önemlidir [12]. Hastaların duygularını, inançlarını ve korkularını anlayarak yapılan perioperatif hemşirelik bakımı, hastaların memnuniyetini arttırmaktadır [9]. Perioperatif dönemde hastaların fizyolojik, psikolojik ve sosyolojik ihtiyaçlarını karşılayabilmek ve sağlıklarını yeniden kazanmasını sağlamak için bireyselleştirilmiş hemşirelik bakımı uygulanmalıdır [11,13]. Hemşireliğin özünü oluşturan hasta bakımı, cerrahi nedeniyle kaybedilen özerkliğin yeniden hastaya kazandırılmasını amaçlamaktadır [13].

Günümüzde sağlık bakım hizmetlerinin kalite değerlendirmesinde mortalite ve komplikasyon oranlarının takibi gibi geleneksel uygulamalar yerine, daha bütüncül uygulamalar kabul görmektedir ki [14] bu noktada sağlık hizmetlerinde bakımın kalitesinin değerlendirilmesinde hastaların geribildirimleri gündeme gelmiştir [9,13]. Ancak her geçen gün artan ameliyat sayısına rağmen, perioperatif bakım hizmetlerinin kalite değerlendirmesinde hastaların deneyimleri düzenli olarak ölçülmemektedir [15]. Hastaların perioperatif hemşirelik bakımı kalite algısının belirlenmesi, sunulan sağlık hizmetinin kalitesinin devamlılığının sağlanmasında önemlidir [1,16]. Cerrahi hastalarının kendilerine sunulan bakımı farklı zamanlarda geçerli ve güvenilir ölçüm araçları ile düzenli olarak değerlendirilmesi gerektiği belirtilmektedir [10,13]. Bu çalışmanın amacı cerrahi hastalarında

perioperatif bakım kalitesini ve etkileyen faktörleri belirlemektir.

2. Materyal ve Metot

2.1. Araştırmanın Tipi

Tanımlayıcı tipteki bu araştırma Haziran 2021-Mayıs 2022 tarihleri arasında bir kamu hastanesinde genel cerrahi ya da ortopedik cerrahi uygulanan 100 hastanın katılımıyla gerçekleştirildi.

2.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmanın evrenini genel ya da ortopedik cerrahi işlem uygulanan hastalar oluşturdu. Şahin ve Başak'ın (2018) yılında yaptıkları çalışmadaki (Perioperatif hemşirelik bakımının hemşire ve hastalar tarafından değerlendirilmesi) [17]. bulguların dahilinde Kaliteli Perioperatif Hemşirelik Bakım Skalası (KPBHS) değeri baz alınarak (etki büyüklüğü=0.3236082) %95 güven düzeyinde ve %80 güç oranı öngörerek G * Power 3.1.9.4 programı ile örnekleme alınması gereken en az kişi sayısı 81 olarak bulundu. Çalışma kapsamında toplam 100 hastaya ulaşıldı.

Genel ya da ortopedik cerrahi işlem uygulanan, ameliyat sonrası genel ya da ortopedi cerrahi kliniğinde takip edilen, ameliyatının üzerinden en az 24 saat geçmiş olan, nörolojik ve psikiyatrik hastalık tanısı olmayan, Türkçe iletişim kurabilen 18 yaş üstü ve araştırmaya katılmaya gönüllü olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Ameliyat sonrası yoğun bakım ünitesine kabul edilen, postoperatif deliryumda olan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

2.3. Veri Toplama Araçları

Araştırmada veri toplama aracı olarak "Hasta Tanıtım Formu" ve "Kaliteli Perioperatif Hemşirelik Bakım Skalası" kullanıldı.

2.3.1. Hasta Tanıtım Formu

Araştırmacılar tarafından literatüre [15,17] dayalı hazırlanan formda sosyodemografik özellikleri (yaş, cinsiyet, eğitim durumu, çalışma durumu, sigara tüketimi, alkol kullanımı, kronik hastalık varlığı) ve ameliyata ilişkin özellikleri (uygulanan cerrahi işlem, ameliyat deneyimi, postoperatif analjezik ilaç uygulanma durumu) sorgulayan 10 adet soru bulunmaktadır.

2.3.2. Kaliteli Perioperatif Hemşirelik Bakım Skalası (KPHBS)

Skala, Leinonen ve Leino-Kilpi tarafından geliştirilip [18] geçerlik ve güvenilirliği yapılmış, Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Dönmez ve Özbayır [11] tarafından gerçekleştirilmiştir. Skala 32 madde ve fiziksel bakım, bilgi verme, destek, saygı, personel karakterleri, çevre ve hemşirelik süreci olmak üzere toplam 7 alt boyut içermektedir. Cevaplar 5'li likert olarak (tamamen katılıyorum = 5 puan ile tamamen katılmıyorum = 1 puan) puanlandırılmaktadır. Hastalar çeşitli sebeplerle değerlendirme yapamadıkları maddeleri "0" puanla "Bu yönü değerlendiremedim" olarak

puanlandırmaktadır. Ölçekte ters madde bulunmamakta ve maddeler toplanarak ölçek puanları elde edilmektedir. Ölçekten alınabilecek puan 32-160 arasında değişmektedir. Ölçeğin orijinalinde Cronbach alfa değeri 0,94 olarak bildirilirken, [11] bu çalışma için değeri 0,91 olarak bulundu.

2.4. Veri Toplama

Genel cerrahi ve ortopedi servislerinde farklı endikasyonlarla ameliyat sonrası takip edilen hastalara araştırmacı çalışma hakkında bilgilendirme yaptı. Dahil edilme kriterlerini taşıyan hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü olurları yazılı olarak alındı. Postoperatif 1.-2. günde hasta odasında hastalarla yüz yüze görüşülerek veri toplama formlarındaki sorulara yanıt vermeleri istendi. Tüm sorulara yanıt alındıktan sonra veri toplama süreci tamamlandı.

2.5. Verilerin Analizi

Veriler ortalama, standart sapma, frekans ve yüzde tanımlayıcı istatistikler ile ifade edildi. Verilerin analizinde IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 22.0 paket programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğunu değerlendirmede Shapiro Wilk testinden yararlanıldı. İstatistik analizlerde Mann Whitney U testi, Kruskal Wallis testi ve Spearman Korelasyon analizlerinden yararlanılarak, istatistiksel anlamlılık değeri $p < 0,05$ olarak belirlendi.

2.6. Araştırmanın Etik Boyutu

Araştırmada Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulama Kılavuzlarının gereklilikleri dikkate alındı. Araştırma öncesinde bir üniversitenin Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulundan (Tarih: 29.03.2021, protokol kodu 2021/163, karar no: 08/18) ve çalışmanın yürütüldüğü kamu kurumundan (Tarih 28.06.2021, E97526123-604.02) gerekli yazılı izinler alındı. Hastalara araştırma hakkında sözlü bilgi verildi ve araştırmaya katılmaya gönüllü olanlardan yazılı izinleri alındı. Hastalara verdikleri bilgilerin sadece araştırma amacıyla kullanılacağı ve gizliliklerinin korunacağı bilgisi verildi.

3. Bulgular ve Tartışma

3.1. Bulgular

Hastaların yaş ortalamasının 52,8±15,8 (19-84) yılı olduğu, %63,0'ının kadın ve %60,0'inin ilköğretim mezunu olduğu belirlendi. Hastaların %84'ünün ameliyat deneyimi olduğu ve %54,0'üne abdominal cerrahi uygulandığı bulundu (Tablo 1).

Hastaların KPHBS puan ortalamaları 140,0±16,9 olarak bulundu. En yüksek alt boyut puan ortalaması saygı (14,3±1,3) ve en düşük alt boyut puan ortalaması destek (13,2±3,9) olarak bulundu (Tablo 2).

Hastaların KPHBS puan ortalamalarının uygulanan ameliyata ($p=0,043$), göre istatistiksel olarak farklılık gösterdiği belirlendi. Uygulanan ameliyatın destek ($p=0,011$), saygı ($p=0,002$), personel karakterleri ($p=0,017$), çevre ($p=0,003$) ve

hemşirelik süreci ($p=0,028$) alt boyut puan ortalamalarını etkilediği bulundu (Tablo 3).

3.2. Tartışma

Çalışmada hastaların yüksek KPHBS puan ortalamaları (140,0±16,9) ile ameliyathanede sunulan hemşirelik bakımının kalitesinden memnun kaldıkları bulundu. KPHBS puan ortalamaları Aktaş ve Karabulut'un [15] nöroşirurji hastalarıyla gerçekleştirdiği çalışmasında orta derecede iyi (113,0±21,4), Şahin ve Başak'ın [17] çalışmasında yüksek (129,49±13,84), Yılmaz ve ark. [19] çalışmasında iyi (111,19±21,38), Özpekin ve Erdim'in [20] çalışmasında yüksek (126,28±29,62) ve Eyi ve ark. [10] çalışmasında yüksek (124,79±25,96) olarak bulunmuştur. Hertel-Joergensen ve ark. [21] ortopedik cerrahi uygulanan hastaların katılımıyla gerçekleştirdikleri çalışmalarında KPHBS puan ortalamalarını 146,6±14,0 ile yüksek bulmuşlardır. Sillero ve Zabalegui [22] hastaların perioperatif hemşirelik bakımından yüksek düzeyde memnun kaldıklarını belirlemişlerdir. Çalışma sonuçları genel olarak hastaların perioperatif hemşirelik bakımı kalitesini iyi olarak değerlendirdiklerini ortaya koymaktadır.

Çalışmada en yüksek alt boyut puan ortalaması saygı olarak bulunurken, bu bulgu hastaların ameliyathanede mahremiyetlerine, onurlarına ve bireyselliklerine üst düzeyde saygı gösterildiğini ortaya koymaktadır. Eyi ve ark. [10] çalışmasında cerrahi hastalarının saygı alt boyut puan ortalamalarının en yüksek ortalamaya sahip olduğu belirlenmiştir. Literatürde cerrahi hastalarının %78,7- %88,7'sinin mahremiyete gösterilen saygıdan çok memnun ya da memnun kaldığı bildirilmiştir [23,24]. Dığın ve ark. [25] ortopedik cerrahi uygulanan hastaların mahremiyetlerinin korunmasına yönelik girişimlerden yüksek düzeyde memnuniyet duyduklarını belirlemişlerdir. Jones ve ark. [14] çalışmalarında da abdominal cerrahi uygulanan hastaların mahremiyetlerine gösterilen saygıdan memnun kaldıkları belirlenmiştir. Çalışma sonuçları hastaların ameliyathane ortamında kendilerine gösterilen saygıdan memnun kaldıklarını ortaya koymaktadır. En düşük alt boyut puan ortalaması destek olarak bulunurken, bu bulgu hastaların ameliyathanede psikolojik olarak yeterli düzeyde destek alamadıklarını göstermektedir. Tinnfalt ve ark. [26] kalitatif çalışmasında anevrizma tamiri uygulanan hastaların kaygılarının azaltılması konusunda yeteri kadar desteklenmedikleri belirlenmiştir. Başka bir kalitatif çalışmada [9] hastaların perioperatif süreçte korku ve endişelerinin giderilmesine yönelik beklenti içerisinde oldukları belirlenmiştir.

Tablo 1. Hastaların sosyodemografik değişkenleri (n=100)

Değişkenler		Sayı(%)
Yaş _{yıl} (Ort±SS)		52,8±15,8
Cinsiyet	Kadın	63(63,0)
	Erkek	37(37,0)
Eğitim durumu	İlköğretim	60(60,0)
	Ortaöğretim	17(17,0)
	Yükseköğretim	23(23,0)
Çalışma durumu	Evet	41(41,0)
	Hayır	59(59,0)
Sigara tüketimi	Evet	28(28,0)
	Hayır	72(72,0)
Alkol kullanımı	Evet	15(15,0)
	Hayır	85(85,0)
Kronik hastalık varlığı	Evet	39(39,0)
	Hayır	61(61,0)
Uygulanan cerrahi işlem	Ortopedik	45(45,0)
	Abdominal	54(54,0)
Ameliyat deneyimi	Evet	84(84,0)
	Hayır	16(16,0)
Postoperatif analjezik uygulama durumu	Hayır	37(37,0)
	Parasetamol	56(56,0)
	Opioid	7(7,0)

/: Yüzde, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma

Tablo 2. Hastaların Kaliteli Perioperatif Hemşirelik

Kaliteli Perioperatif Hemşirelik Bakım Skalası ve alt boyutları	Min-Max	Madde sayısı	Ort±SS	Min-Max
Fiziksel bakım	0-50	10	44,9±5,2	24-50
Bilgi verme	0-25	5	21,6±4,8	7-25
Destek	0-20	4	13,2±3,9	0-20
Saygı	0-15	3	14,3±1,3	8-15
Personel karakterleri	0-20	4	18,2±2,9	4-20
Çevre	0-20	4	18,6±2,2	8-20
Hemşirelik süreci	0-10	2	8,9±1,7	3-10
Toplam	0-160	32	140,0±16,9	81-158

Bakım Skalası ve alt boyut puan ortalamaları (n=100)

Min: Minimum, Max: Maksimum, SS: Standart sapma

Tablo 3. Hastaların sosyodemografik ve ameliyata ilişkin özelliklerine göre Kaliteli Perioperatif Hemşirelik Bakım Skalası puanları (n=100)

Değişkenler	Fiziksel bakım	Bilgi verme	Destek	Saygı	Personel karakterleri	Çevre	Hemşirelik süreci	Kaliteli Perioperatif Hemşirelik Bakım Skalası
	Ortanca, İstatistiksel değer							
Yaş	- p=0,626 r=0,049	- p=0,248 r=-0,117	- p=0,297 r=-0,105	- p=0,054 r=0,068	- p=0,609 r=-0,052	- p=0,804 r=-0,025	- p=0,693 r=0,040	- p=0,231 r=-0,121
Cinsiyet Kadın Erkek	47,94 54,85 p=0,246*	51,85 48,20 p=0,524*	54,32 44,00 p=0,073*	50,76 50,05 p=0,882*	51,57 51,08 p=0,578*	49,15 52,80 p=0,858*	51,02 49,62 p=0,816	51,02 49,62 p=0,816
Eğitim durumu İlköğretim Ortaöğretim Yükseköğretim	55,05 49,18 39,61 p=0,089**	52,90 41,12 51,17 p=0,297**	47,87 52,50 55,89 p=0,475**	53,19 51,00 43,11 p=0,199**	51,49 55,18 44,46 p=0,365**	53,32 53,53 40,91 p=0,109**	52,07 50,00 46,78 p=0,684**	50,96 51,21 48,78 p=0,948
Çalışma durumu Evet Hayır	49,56 51,15 p=0,786*	56,95 46,02 p=0,052*	55,71 46,88 p=0,119*	48,04 52,21 p=0,370*	51,74 46,94 p=0,680*	50,80 50,29 p=0,919*	56,99 45,99 p=0,062*	56,99 45,99 p=0,062
Sigara Evet Hayır	50,16 50,63 p=0,941*	50,29 50,58 p=0,961*	50,95 50,33 p=0,920*	51,57 50,08 p=0,771*	48,07 51,44 p=0,546*	50,45 50,52 p=0,989*	47,79 51,56 p=0,496*	49,61 50,85 p=0,847
Alkol Evet Hayır	43,73 51,69 p=0,323*	47,00 51,12 p=0,594*	47,20 51,08 p=0,618*	46,57 51,19 p=0,471*	45,93 51,31 p=0,445*	48,33 50,88 p=0,715*	51,63 50,30 p=0,848*	47,97 50,95 p=0,713
Kronik hastalık Evet Hayır	51,10 49,56 p=0,795*	48,80 53,15 p=0,442*	48,92 52,97 p=0,477*	49,26 52,44 p=0,500*	48,06 54,32 p=0,224	47,55 55,12 p=0,138	50,31 50,79 p=0,924	49,48 52,10 p=0,658
Ameliyat Ortopedik cerrahi Genel cerrahi	54,16 46,54 p=0,185*	57,08 44,10 p=0,019*	57,49 43,76 p=0,013*	59,21 42,32 p=0,000*	57,51 43,74 p=0,006*	59,36 42,20 p=0,001*	56,47 44,61 p=0,017*	58,41 42,99 p=0,008
Ameliyat deneyimi Evet Hayır	49,25 57,06 p=0,319*	48,91 58,84 p=0,187*	49,22 57,22 p=0,292*	49,49 55,78 p=0,315*	49,27 56,97 p=0,261*	50,14 52,41 p=0,738*	50,37 51,19 p=0,904*	48,90 58,88 p=0,207
Postoperatif analjezik uygulama durumu Hayır Parasetamol Opioid	49,54 51,44 48,07 p=0,928**	51,07 50,67 46,14 p=0,908**	49,23 50,24 59,29 p=0,677**	50,58 50,44 50,57 p=1,000**	51,59 50,33 46,07 p=0,865**	51,65 51,01 40,36 p=0,532**	54,62 49,51 36,64 p=0,194**	50,93 50,67 48,86 p=0,941

Yakın zamanda gerçekleştirilen çalışmalarda [24,27] hastaların ölüm korkusu yaşadığı (%17,7) ve korktukları (%20,3) ancak korku ve endişelerini hemşirelerle paylaşmakta çekingen davrandıkları (%70,9) belirlendiğinden hastaların memnuniyetini arttırmak için ameliyathanede hastaların duygularını paylaşmak için cesaretlendirilmeleri, korkularını yönetebilmeleri için psikolojik olarak desteklenmeleri gerektiği ön görülmektedir. Çalışma sonuçları hastaların ameliyathane ortamında cesaretlendirilme ve sakinleştirilme konusunda tam olarak desteklenmediklerini ortaya koymaktadır.

Hastaların KPHBS puan ortalamalarının uygulanan ameliyata (p=0,008) göre istatistiksel olarak farklılık gösterdiği belirlendi. Ortopedik cerrahi uygulanan hastaların abdominal cerrahi uygulanan hastalara göre daha fazla perioperatif bakımdan memnun kaldıkları belirlendi. Uygulanan ameliyatın bilgi (0,019), destek (p=0,013), saygı (p=0,000), personel karakterleri (p=0,006), çevre (p=0,001) ve hemşirelik süreci (p=0,017) alt boyut puan ortalamalarını etkilediği bulundu. Andemeskel ve ark. [4] çalışmasında ortopedik cerrahi uygulanan hastaların genel cerrahi uygulanan hastalara göre perioperatif bakımdan memnuniyeti daha yüksek bulunmuştur. Leser ve ark. [28] çalışmalarında ameliyat türünün hasta memnuniyeti üzerinde etkili bir faktör olduğu bildirilmiştir. Fetene ve ark. [29] uygulanan ameliyatın (üroloji, ortopedi, jinekoloji, genel, üroloji vb.) hastaların perioperatif bakımdan memnuniyetlerini etkilemediğini bulmuşlardır. Arslan ve Gürsoy'un [24] çalışmasında uygulanan ameliyatın, hastaların memnuniyetlerini etkilemediği belirlenmiştir. Memnuniyeti etkileyen faktörlerin multifaktöriyel olduğu göz önüne alındığında ve ameliyathane ortamı, ameliyat endikasyonu, bekleme süresi gibi birçok ekstra değişkenin memnuniyeti etkileyebileceği bilinmektedir [9]. Bu çalışmada ortopedik cerrahi uygulanan hastaların genel cerrahi uygulanan hastalara göre fiziksel bakım hariç tüm ölçek alt boyutlarından daha fazla memnun olduğu görülmektedir ki bu durum ortopedik cerrahi uygulanan hastaların daha fazla bilgilendirilmeden, destek görmekten, saygı duyulmasından, sağlık personelinin davranışlarından ve ameliyathane ortamından hoşnut kaldıklarını ortaya koymaktadır.

Sınırlılıklar

Veri toplama işleminin tek bir merkezde gerçekleştirilmiş olması ve nispeten küçük örneklem sayısına sahip olması çalışmanın en büyük kısıtlılıklarındandır. KHPBS ile değerlendirilen bakım kalitesinin anestezinin etkisi ortadan kalktıktan sonra değerlendirilmesi sonuçların güvenilirliğini artırmış olabilir. Hastaların perioperatif bakım deneyimlerinin ortaya çıkartılması için yeni çalışmalar gerçekleştirilmelidir.

4. Sonuç

Cerrahi uygulanan hastaların perioperatif hemşirelik bakımını kaliteli olarak algıladıkları belirlendi. Genel

olarak hastaların memnuniyet beklentilerinin çoğu karşılanmış olmasına rağmen destek alt boyutunda iyileştirilmeye ihtiyaç olduğu bulundu. Perioperatif hemşirelik bakımının kalitesini geliştirmek için hastaların cesaretlendirilme ve sakinleştirilme yönünden hemşireler tarafından desteklenmeleri gerekmektedir. Ek olarak hasta memnuniyetinin optimizasyonu ve optimizasyonun sürekliliği için periyodik olarak hasta geri bildirimlerinin alınması gerekmektedir.

Referanslar

1. Cerit, B, Coşkun, S. Hasta ve hemşirelerin hemşirelik bakım kalitesine ilişkin algıları, *Turkish Journal of Clinics and Laboratory*, 2018, 9(2), 103-109.
2. Donabedian, A, Evaluating the quality of medical care, *The Milbank Quarterly*, 2005, 83(4), 691-729.
3. Aksakal, T, Bilgili, N, Hemşirelik hizmetlerinden memnuniyetin değerlendirilmesi; jinekoloji servisi örneği, *Erciyes Tıp Dergisi*, 2008, 30, 242-249.
4. Andemeskel, Y.M, Elsholz, T, Gebreyohannes, G, Tesfamariam E, Patient satisfaction with peri-operative anesthesia care and associated factors at two National Referral Hospitals: a cross sectional study in Eritrea, *British Medical Council Health Services Research*, 2019, 19, 669.
5. Ghosh, S, An analytical study on patients satisfaction and medical facilities provided by public hospital: with special reference to Dhubri civil hospital, Jhagarpar, *International Journal of Healthcare Sciences*, 2014, 2(1), 107-115.
6. Taşhyan, M, Akyüz, M, Sağlık hizmetlerinde hasta memnuniyet araştırması: Malatya Devlet Hastanesi'nde bir alan çalışması, *Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Sosyal ve Ekonomik Araştırmalar Dergisi*, 2010, 12(19), 61-66.
7. Aiken, L.H, Sloane, D.M, Ball, J, Bruyneel, L, Rafferty, A.M, Griffiths, P, Patient satisfaction with hospital care and nurses in England: an observational study, *British Medical Journal Open*, 2018, 8, e019189
8. Aslan, F.E, Şahin, S.K, Secginli, S, Bülbüloğlu, S. Hastaların, ameliyat sonrası ağrı yönetimine ilişkin hemşirelik uygulamalarından memnuniyet düzeyleri: Bir sistematik derleme, *Ağrı Dergisi*, 2018, 30(3), 105-115.
9. Gobbo, M, Saldana, R, Rodriquez, M, Jimenez, J, Garcia-Vega, M, Pedro, J, et al., Patients' experience and needs during perioperative care: a focus group study, *Patient Preference and Adherence*, 2020, 14, 891-902.
10. Eyi, S, Kanan, N, Akyolcu, N, Levhi Akın, M, Acaroğlu, R, Ameliyat sırasında uygulanan hemşirelik bakımının hastalar tarafından değerlendirilmesi, *Turkish Armed Forces Preventive Medicine Bulletin*, 2016, 15(2), 159-170.
11. Dönmez, Y.C, Özbayır, T, "Kaliteli Perioperatif Hemşirelik Bakım Skalası (Good Perioperative of Nursing Care Scale)"nın Türk hemşire ve hastaları için geçerlik ve güvenilirliğinin incelenmesi, *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 2008, 24(2), 1-25.
12. Köseoğlu Ş, Seki, Z, Genel cerrahi servisinde yatan hastaların batın ameliyatı sonrası hemşirelik bakımına ilişkin memnuniyet düzeylerinin belirlenmesi, *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi*, 2020, 24(2), 121-133.
13. Forsberggim, A, Vikman, I, Wälivaara, B.M, Engström, Å. Patients' perceptions of quality of care during the perioperative procedure, *Journal of Perianesthesia Nursing*, 2015, 30(4), 280-289.
14. Jones, O'Neill, Harrison, E.M. Patient experience and overall satisfaction after emergency abdominal surgery, *British Medical Council Surgery*, 2017, 17, 76.
15. Aktaş, Y.Y, Karabulut, N, The association between quality of perioperative nursing care and comfort among neurosurgery patients, *Clinical and Experimental Health Sciences*, 2020, 10, 332-336.
16. Özcan, G, Kurşun, Ş, Cerrahi girişim geçiren yaşlı hastaların hemşirelik bakım kalitesini algılaması, *Journal of Current Nursing Research*, 2021, 1(3), 107-116.

17. Şahin, G, Başak, T, Perioperatif hemşirelik bakımının hemşire ve hastalar tarafından değerlendirilmesi, *Uluslararası Hakemli Hemşirelik Araştırmaları Dergisi*, 2018, 3, 82-103.
18. Leinonen, T, Leino-Kilpi, H, Stahlberg, M.R, Lertola, The quality of perioperative care: development of a tool for the perceptions of patients, *Journal of Advanced Nursing*, 2001, 35(2), 294-306.
19. Yılmaz, E, Çeçen, D, Toğaç, H, Mutlu, S, Kara, H, Aslan, A, Ameliyat sürecindeki hastaların konfor düzeyleri ve hemşirelik bakımları, *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2018, 5(1), 3-9.
20. Özpekin, Ö, Erdim, A, Ameliyathane hemşirelerinin mesleki yeterliliklerinin intraoperatif bakım kalitesine etkisinin değerlendirilmesi, *Türkiye Klinikleri Journal of Nursing Sciences*, 2016, 8(4), 277-287.
21. Hertel-Joergensen, M, Abrahamsen, C, Jensen, C, Translation, adaptation and psychometric validation of the Good Perioperative Nursing Care Scale (GPNCs) with surgical patients in perioperative care, *International Journal of Orthopaedic and Trauma Nursing*, 2018, 29, 41-48.
22. Sillero, A.S, Zabalegui, A, Satisfaction of surgical patients with perioperative nursing care in a Spanish tertiary care hospital, *SAGE Open Medicine*, 2018, 6, 1-9.
23. Özşaker, E, Nursing care perception and satisfaction levels of surgical patients, *Journal of Contemporary Medicine*, 2021, 11(2), 152-159.
24. Arslan, S, Gürsoy, A, Hastaların hemşirelik bakım memnuniyetleri: cerrahi hastaları örneği, *Ordu University Journal of Nursing Studies*, 2021, 4(1), 21-28.
25. Dığın, F, Kızılcık Özkan, Z, Fidan, G, Satisfaction of elderly patients undergoing orthopedic surgery in terms of nursing care and affecting factors, *Journal of Clinical Medicine Kazakhstan*, 2021, 18(6), 50-55.
26. Tinnfalt, I, Nilsson, U, Patients' experiences of intraoperative care during abdominal aortic aneurysm repair under local anesthesia, *Journal of Perianesthesia Nursing*, 2011, 26(2), 81-88.
27. Yeşilyaprak, T, Özşaker, E, Hastaların ameliyathane ortamına ilişkin görüşlerinin incelenmesi, *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi*, 2018, 11(4), 315-321.
28. Leser, C, Tan, Y.Y, Singer, C, Zeilinger, R, Fitzal, F, Lehrner J, et al., Patient satisfaction after breast cancer surgery, *Wiener Klinische Wochenschrift*, 2021, 33, 6-13.
29. Fetene, M.B, Bayable, S.D, Wendimu, E.S, Belehu, K.D, Almaw, A.A, Dula, P.K, et al., Perioperative patient satisfaction and its predictors following surgery and anesthesia services in North Shewa, Ethiopia, A multicenter prospective cross-sectional study, *Annals of Medical Surgery*, 2022, 76, 103478.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıf-GayriTicari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2023, 10 (1): 33-39

Use of Customized Thickness Anterolateral Thigh Flap in Head and Neck Reconstruction

Baş Boyun Rekonstrüksiyonunda Defekte Uygun Kalınlıkta Anterolateral Uyluk Flebi Kullanımı

Merve Özkaya Ünsal¹, Yavuz Tuluy^{2*}, Zülfükar Ulaş Bali³, Aziz Parspancı⁴

¹Private Practitioner, Department of Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery, İzmir, Turkey.

²Turgutlu State Hospital, Department of Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery, Manisa, Turkey.

³Private Practitioner, Department of Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery, İstanbul, Turkey.

⁴Department of Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery, Bayburt State Hospital, Bayburt, Turkey.

e-mail: merveozkaya@hotmail.com, dryavuztuluy@hotmail.com, zulasbali@gmail.com, aparspanci@gmail.com

ORCID: 0000-0002-0286-0149

ORCID: 0000-0002-5451-4459

ORCID: 0000-0001-6894-3900

ORCID: 0000-0002-7468-712X

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Yavuz Tuluy

Gönderim Tarihi / Received:15.08.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 03.11.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.1161917

Öz

Giriş ve Amaç: Bu çalışmada doku defektin kalınlığına göre farklı cerrahi planlarda eleve edilen anterolateral uyluk flebi (ALT) ile rekonstrüksiyon deneyimlerimizin paylaşılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Mart 2017'den Aralık 2020'ye kadar subfasyal, süper ince, suprafasyal, kimerik ve kompozit flepler dahil olmak üzere farklı ALT flebi cerrahi planları ile baş ve boyun defektlerinin rekonstrüksiyonu yapılan 25 hastada 26 flep içeren retrospektif bir çalışma yapıldı. Flep elevasyon planları, operasyon sırasında cetvel kullanılarak belirlenen defektin kalınlığına göre seçildi. Flep kalınlıkları, komplikasyonlar ve revizyon oranları değerlendirildi.

Bulgular: Süper ince fleplerden biri total nekroz oldu; başka flep kaybı olmadı. Postoperatif dönemde üç hasta öldü. Uygun flep elevasyon planı seçilmesine rağmen, 26 flepten 4'ünde revizyon cerrahisi yapıldı. Süper ince ALT flebi ile dudak rekonstrüksiyonu yapılan hastalardan birind postoperatif 6. ayda bulky bir görünüm mevcuttu ve subfasyal ALT flebi uygulanan 3 hastaya inceltme ameliyatı yapıldı.

Sonuç: ALT flep, baş boyun bölgesindeki defektin kalınlığına göre farklı planlarda eleve edilebilen güvenilir bir fleptir. Uygun kalınlıktaki ALT flep, revizyon ameliyatları olmadan tek aşamada rekonstrüksiyon sağlar ve optimal estetik sonuçlar alınabilir.

Anahtar kelimeler: Anterolateral uyluk flebi, Baş boyun rekonstrüksiyonu, Serbest flep.

Abstract

Objective: This study demonstrates different techniques of anterolateral thigh flap (ALT) with the appropriate surgical planes according to the thickness of the defect, which have not been previously found in the literature, with our reconstruction experiences.

Materials and Methods: A retrospective study was performed including 26 flaps in 25 patients who underwent reconstruction of head and neck defects with different surgical planes of ALT flap including subfascial, superthin, suprafascial, chimeric and composite flaps from March 2017 through December 2020. Flap planes were chosen according to the thickness of the defect, determined during surgery by using caliper. We evaluated the characteristics, flap thicknesses, complications and need of revision surgery in postoperative period.

Results: One of the superthin flaps was totally lost; there was not any other flap loss. Three patients died in postoperative period. Although appropriate plane of the flaps was chosen, 4 of all 26 flaps needed revision surgery. One of the patients who was performed lip reconstruction with superthin ALT flap had bulky appearance needed liposuction in postoperative 6 months and 3 patients who received subfascial ALT flaps were performed debulking surgeries.

Conclusion: ALT flap is a versatile, reliable flap which can be harvested in different planes according to the thickness of the defect in head and neck region. The ALT flap with convenient thickness provides definitive reconstruction in a single stage without revision surgeries and the most optimal aesthetic results can be obtained.

Keywords: Anterolateral thigh flap, Free flaps, Head and neck reconstruction.

1. Introduction

The anterolateral thigh flap (ALT) was first described by Song et al in 1984, and has gained popularity among surgeons¹. The adaptability for many clinical conditions, including versatility in design, low donor site morbidity, not sacrificing any major vascular structure, ability to 2-team approach without repositioning and consistent vascular anatomy makes this flap favored[2-9].

Head and neck region reconstruction is difficult due to limitation in local flaps, especially after damaged tissue due to radiotherapy for cancer treatment[10]. But also this region provides multiple recipient vessels, which is an advantage for free tissue transfers[2]. The volume of the ALT flap can be customized by choosing different surgical planes, and the pedicle can be positioned in the appropriate length and location, which makes it a suitable choice in head and neck defects[9,11]. Also, head and neck defect reconstruction demand a precise analyze since the defect is in a more visible area and any ill-formed tissue or bulky appearance may result in the necessity of repetitive surgeries such as liposuction or z-plasty. The majority of surgeons prefer the most common subfascial plane; however, the aforementioned reasons lead surgeons to study the variations of this flap. Fascia only flap, suprafascial plane or thinned flaps are some of the different techniques which have been performed to advance the outcomes [12-18].

In this study, we aimed to discuss different techniques of ALT flaps in head and neck defects and our planning technique for choosing the appropriate plan according to the thickness of the defects.

Methods

A retrospective study of 26 ALT flaps in 25 patients who underwent reconstruction of head and neck defects with ALT flaps was performed from March 2017 through December 2020. Due to the retrospective nature of this study, it was granted an exemption in writing by the University of Manisa Celal Bayar University Institutional Review Board. This research was conducted per the Declaration of Helsinki guidelines. All the patients have provided written informed consent for the surgery and photographs. The etiologies of defects were cancer ablation (20 patients), post-burn or post-radiotherapy scar contracture (3 patients) and trauma (3 patients), respectively. Defect sizes were ranged from 5x4cm to 20x14cm. Nine flaps were superthin, 9 were suprafascial, 6 were subfascial, one flap was chimeric,

and one flap was consistent of different fascial planes while the remainder of patients received subfascial flaps. The thicknesses of the defects were measured with a caliper and noted. After the first incision on thigh, subfascial, suprafascial and superthin plane thicknesses were measured with a caliper through the same access (Figure 1). The closer flap plane was chosen depending on the thickness of the defect.



Figure 1. Measurement of flap by using caliper (peroperative image)

2. Materials and Methods

2.1. Surgical technique

Preoperative markings of ALT perforators were made based on the anatomical landmarks described by Wei et al². Suprafascial flaps were harvested by elevating just above the deep fascia[2,19]. To maintain a super thin flap, a sharp incision to the level of superficial scarpal fascia, which is found between subdermal smaller fat tissue and deeper septate fatty lobules, was made and dissection continued with cautery up to 2 cm to the perforator. After this point, pedicle was followed using forceps and scissors with meticulous dissection under 2,5x magnification loop. In all patients, type 1 and type 2 perforators were found according to the perforator types described by Kimura et al[18]. If a type 3 perforator is encountered, it is skipped through the other perforators until type 1 or 2 pedicle is reached. Deep fascia was incised at the point of entering the muscle, and pedicle was dissected until the desired length is achieved.

If a superthin ALT was being harvested for lip reconstruction, a split from deep fascia was dissected as needed to make a static sling for lip. Chimeric flap

was designed according to the needs of a defect involving maxillary sinus; including a mass from vastus lateralis muscle based on an independent pedicle from the lateral circumflex femoral system. One patient, who had a full thickness malar defect due to malignancy, was operated with a composite flap consisted of different fascial layers. The flap was customized to obtain an easily formed flap with a similar thickness of the non-operated side. 5 cm of this flap was harvested in subfascial plane and 14 cm of the flap was elevated in suprafascial plane. The flap was shaped by folding it on itself. To facilitate the rotation of the flap and reduce the tension during folding, a 1 cm segment was de-epithelized in horizontal plane. Suprafascial plane was used to reconstruct the oral mucosa and subfascial plane for the outer part of cheek. Thus, both the oral mucosa and the skin were reconstructed in one session without the need for grafts. One artery and one vein were used as recipient vessels. First arterial anastomosis was performed. Then, the optimal caliber vein with a better blood flow in flap was explored. Temporal superficial artery and vein were used for scalp reconstruction and facial artery and vein were used for face and neck reconstruction. Intraoperative insufficient venous circulation occurred in 3 patients and external jugular vein was used as the second vein.

3. Results and Discussion

3.1. Results

The patient group was composed of 21 male and 4 female patients. The mean age of the patients was 57.08 (range, 17 to 80 years). Twenty-six flaps were included in the study; 9 flaps were superthin (34.6%) (Figure-2, 3), 9 were suprafascial (34.6%) (Figure-4, 5), 1 were chimeric (3.8%) and 1 was composite (3.8%), consistent of different fascial planes while the remainder of patients received subfascial flaps (n=6, 23.07%).



Figure 2. Preoperative image of a case with a malignant tumor in left preauricular region



Figure 3. Postoperative image of the patient in

The thickness of superthin flaps ranged between 3 mm to 9 mm (mean 6.55mm) whereas the thickness of suprafascial flaps was between 10mm to 22mm (mean 15.8mm) and subfascial flaps was between 15mm to 25mm (mean 22mm). There were two venous problems due to hematoma in concomitant neck dissection surgery, and one patient demonstrated arterial insufficiency in early postoperative period. Explorations were performed in all patients, while the flaps with hematoma totally recovered after drainage and hemostasis, the one with arterial insufficiency, which was a superthin flap, was totally lost due to the insufficient recipient artery. 3 patients with large width of flaps (12x10cm, 21x14cm, 20x13cm) required a skin graft for donor site reconstruction, others were closed primarily. The follow-up time varied from 6 to 45 months (mean 20.5 months, the flap which was totally lost was excluded). 3 patients died in postoperative period. One patient, who received a composite flap died because of cardiac problems in postoperative 27th day. Two of the patients were lost due to recurrence and metastasis of tumor on postoperative 10th and 11th months (Table 1). Fascia graft was used as a static sling in 5 patients who underwent lip reconstruction with superthin ALT flap. Although appropriate plane of the flaps was chosen, one patient who underwent lip reconstruction with a superthin ALT flap had bulky appearance postoperatively and needed liposuction in postoperative 6 months. 3 of the patients who were reconstructed with a subfascial ALT flap had a bulky appearance and debulking operations were performed postoperatively.



Figure 4. Preoperative image of a case with a post burn contracture of neck



Figure 5. Postoperative image of the patient in Figure 4, after reconstruction with suprafasial ALT flap

One patient had a minimally bulky appearance however revision was not requested by the patient and did not cause loss of function and re-operation was not deemed necessary. Comissuroplasty was performed on the 6th postoperative month in a patient who underwent lip reconstruction with a suprafasial ALT flap. In the late period, all other patients who were reconstructed with superthin or suprafasial flaps, the thicknesses were compatible with surrounding tissue.

3.2. Discussion

The ALT flap thickness can be adjusted for defect; suprafasial ALT, superthin ALT, using only adipofasial tissue of flap and defatting are commonly studied modifications in literature[2,5,7,14,15,20,21].

There are several studies defining techniques for performing trimming and thinning the ALT flap when there is an excessive deep layer fat inconvenient with the surrounding skin of the defect [14,21].

A thin ALT flap can be obtained by meticulous dissection by peeling off the fat lobules after harvesting the flap above or beneath the fascial plane[6,18]. However, simultaneously thinning the flap requires experience, has a risk of injuring the perforator during trimming and also may be time consuming[14-16,22]. As a result of prolonged time of surgery and time spent under microscope, the surgeon may become exhausted during the most crucial part of surgery. Moreover, thinning may impair blood circulation and increase the rate of complications[15,18,23,24]. The failure rate after thinning the flap varies from %6.9 to %75, which indicates thinning is not a very optimal modification on flap[6,14,15]. The literature from Eastern population tend to have less complication after thinning procedure than Western population, owing to Western population is likely to have more subcutaneous fat in thigh region, requiring more aggressive fat dissection[6,15,23]. If the ALT flap is elevated according to the appropriate thickness of the fascia plane, extensive fat dissection and relevant impaired blood circulation can be avoided. In the present study, by choosing the ALT flap plane compatible with the defect thickness, complication rate of %3.8 was acceptable compared to those studies with thinned flaps.

Buccal mucosa repair is crucial for successful repair of perioral and malar region. In one patient with a full-thickness defect involving the oral mucosa, an ALT flap consisting of two different fascia layers were harvested as a single chunk. The part of the flap to be folded in for the buccal mucosa was designed in the suprafasial plane, and the bulkier part to form the cheek was designed in the subfasial plane. We suggest that this technique provides an advantage by eliminating the need for grafts and avoiding the risks of lysis or graft failure. Besides, customizing the thickness according to the region of the defect prevented a dysfunctional bulky mass in oral cavity. Customizing the flap thickness according to the need of the region to be reconstructed is essential since bulky flaps may cause aesthetically unwanted appearance, especially in a visible area like head and neck and may limit the function of mobile areas such as oral cavity and neck[14,22] Besides, it is crucial that the flap thickness is compatible with the surrounding tissue so as not to be clogged, which may lead impaired circulation. Especially in overweight or obese populations and females, increased thickness of subcutaneous layer of thigh limits the use of a fibrofatty and bulky ALT flap and makes repetitive surgeries mandatory[14,16,25]. Measuring the cavity of the defect with a caliber and then choosing a fascial plane through the same incision according to the desired thickness while starting the ALT flap

Table 1. Data of the patients

G	Age	Etiology	Localization	Flap size (cm)	Type of flap	FT (mm)	Complication	Revision surgery	FU (month)
M	57	Ca	LL	6x5	SPT	3	N	None	6
M	68	Ca	LL	6x6	SPT	8	MB	Liposuction	18
F	40	Contracture	Neck	12x8	SPT	8	N	None	12
M	44	Ca	LL	5x4	SPT	7	H	None	6
M	62	Ca	LL	6x3	SPT	5	N	None	6
M	56	Ca	Tongue	8x6	SPT	9	N	None	14
M	76	Ca	Left cheek	10x9	SPT	9	N	None	12
M	62	Ca	LL	7x4	SPT	6	N	None	11 (ex)
M	31	Trauma	Mentum and LL	11x9	SPT	4	Necrosis	-	-
M	31	Trauma	Mentum and LL	11x9	SPF	14	N	Comissuroplasty	10
F	52	Ca	LL	6x5	SPF	10	N	None	9
M	66	Ca	Neck	12x10	SPF	15	N	None	20
M	17	Contracture	Neck	20x13	SPF	20	N	None	23
M	80	Ca	Parotid Gland	8x5	SPF	22	H	None	19
M	68	Ca	Scalp	12x8	SPF	15	N	None	17
M	54	Ca	Left Cheek	5x5	SPF	18	N	None	14
M	67	Ca	Left postauricular	12x10	SPF	15	N	None	34
M	66	Ca	LL	11x7	SPF	14	N	None	1 (ex)
M	52	Ca	Mentum and FM	21x14	SF	24	N	None	12(ex)
M	43	Contracture	Neck	18x9	SF	20	MB	None	40
F	50	Ca	Scalp	16x10	SF	20	B	Debulking	30
M	40	Ca	Scalp	9x6	SF	28	B	Debulking	38
M	41	Ca	Right Cheek	8x6	SF	25	B	Debulking	45
M	76	Ca	Left Temporal	12x8	SF	15	N	None	6

F	80	Ca	Right Cheek	19x1 0	CO	-	N	None	18
M	79	Ca	Left Cheek +Nasal Dorsum	10x6	CH	-	N	None	11

G, Gender; M, Male; F, Female FT, Flap Thickness; FU, Follow-up; Ca, Carcinoma; LL, Lower Lip; FM, Floor of the Mouth; SPT, Superthin; SPF, Suprafascial; SF, Subfascial; CO, Composite; CH, Chimeric; B, Bulky; MB, Minimal Bulky, H, Haematoma; Ex, Exitus; N, None

harvesting will reduce the need for revision surgery. Marucci et al reported that in 60 patients who underwent extremity reconstruction with subfascial and suprafascial ALT flaps, 21 patients (%35) needed debulking surgeries[13]. Even secondary surgeries may not result in %100 satisfactory outcomes. Huang et al performed recontouring via liposuction and reported over %85 improved results²⁶. In our study, we considered the patient's dissatisfaction with the bulky appearance of flap or functional loss as an indication for revision surgery and %84 of patients (n=21) did not need debulking procedures. One patient who was performed lip reconstruction with superthin ALT flap needed liposuction in postoperative 6 months and 3 out of 6 patients with subfascial flaps needed debulking procedures.

4. Conclusion

We suggest that ALT flap is a safe, reliable flap in soft tissue reconstruction in head and neck region and it can be harvested in the appropriate plan according to the thickness of the defect. One can measure the flap thicknesses in the beginning of the flap elevation and choose the flap to serve the best fit the defect. Appropriate thickness of flap provides appealing results without bulkiness and also contributes to the recovery of the function of the head and neck region. Moreover, using the ALT flap with convenient thickness provides definitive reconstruction with appealing aesthetic results in a single stage without revision surgeries; consequently, repetitive hospitalizations and costs decrease as well.

5. Acknowledgement and Disclosures

No potential conflicts of interest relevant to this article were reported.

In the study, we do not have any financial or material support.

The patients provided written informed consent for the publication and the use of their images.

References

1. Song, Y.G, Chen, G.Z, Song, Y.L, The free thigh flap: A new free flap concept based on the septocutaneous artery. *British Journal of Plastic Surgery*, 1984, 37, 149-159.
2. Wei, F.C, Vivek, J, Naci, C, Hung-chi, C, Chwei-Chin, Have we found an ideal soft-tissue flap An experience with 672 Anterolateral Thigh Flap, *Plastic Reconstructive Surgery*. 2002, 109(7), 2219-2226.

3. Gong, Z.J, Zhang, S, Ren, Z.H, Zhu, Z.F, Liu, J, Bin, Wu, H.J, Application of anteromedial thigh flap for the reconstruction of oral and maxillofacial defects. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, 2014, 72(6), 1212-1225.
4. Shieh, S.J, Chiu, H.Y, Yu, J.C, Pan, S.C, Tsai, S.T, Shen, C.L, Free anterolateral thigh flap for reconstruction of head and neck defects following cancer ablation, *Plastic Reconstructive Surgery*, 2000, 105(7), 2358-2360.
5. Kimata, Y, Uchiyama, K, Ebihara, S, et al., Versatility of the free anterolateral thigh flap for reconstruction of head and neck defects. *Arch Otolaryngology-Head Neck Surgery*, 1997, 123(12), 1325-1331.
6. Gong, Z.J, Wang, K, Tan, H.Y, Zhang, S, He, Z.J, Wu, H.J, Application of Thinned Anterolateral Thigh Flap for the Reconstruction of Head and Neck Defects, *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, 2015, 73(7), 1410-1419.
7. Sun, G, Lu, M, Hu, Q, Tang, E, Yang, X, Wang, Z, Clinical application of thin anterolateral thigh flap in the reconstruction of intraoral defects, *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology*, 2013, 115(2), 185-191.
8. Demirkan, F, Chen, H, Wei, F, Jung, S, Hau, S, Liao, C, The versatile anterolateral thigh flap: a musculocutaneous flap in disguise in head and neck reconstruction, *British Journal of Plastic Surgery*, 2000, 53, 30-36.
9. Khadakban, D, Kudpaje, A, Thankappan, K, et al., Reconstructive Indications of Anterolateral Thigh Free Flaps in Head and Neck Reconstruction, *Craniofacial Trauma Reconstruction*, 2016, 9(1), 040-045.
10. Kim, E.K, Evangelista, M, Evans, G.R.D, Use of free tissue transfers in head and neck reconstruction, *Journal of Craniofacial Surgery*, 2008, 19(6), 1577-1582.
11. Lutz, B.S, Wei, F.C, Microsurgical workhorse flaps in head and neck reconstruction, *Clinical Plastic Surgery*, 2005, 32(3 SPEC. ISS.), 421-430.
12. Koshima, I, Fukuda H, Utunomiya, R, Soeda, S, The anterolateral thigh flap; variations in its vascular pedicle, *British Journal of Plastic Surgery*, 1989, 42(3), 260-262.
13. Maruccia, M, Fallico, N, Cigna, E, et al., Suprafascial versus traditional harvesting technique for free antero lateral thigh flap: A case-control study to assess the best functional and aesthetic result in extremity reconstruction, *Microsurgery*, 2017, 37(8), 851-857.
14. Agostini, T, Lazzeri, D, Spinelli, G, Anterolateral thigh flap thinning: Techniques and complications, *Annals of Plastic Surgery*, 2014, 72(2), 246-252.
15. Ross, G.L, Dunn, R, Kirkpatrick, J, et al., To thin or not to thin: The use of the anterolateral thigh flap in the reconstruction of intraoral defects, *British Journal of Plastic Surgery*, 2003, 56(4), 409-413.
16. Diamond, S, Seth, A.K, Chattha, A.S, Iorio, M.L, Outcomes of Subfascial, Suprafascial, and Super-Thin Anterolateral Thigh Flaps: Tailoring Thickness without Added Morbidity, *Journal Reconstr Microsurg*, 2018, 34(3), 176-184.
17. Kimura, N, Satoh, K, Consideration of a Thin Flap as an Entity and Clinical Applications of the Thin Anterolateral Thigh Flap, *Plastic Reconstructive Surgery*, 1996, 97(5), 985-992.
18. Kimura, N, Satoh, K, Hasumi, T, Ostuka, T, Clinical Application of the Free Thin Anterolateral Thigh Flap in 31 Consecutive Patients, *Plastic Reconstructive Surgery*, 2001, 108(5), 1197-1208.
19. Seth, A.K, Iorio, M.L, Super-Thin and Suprafascial Anterolateral Thigh Perforator Flaps for Extremity

- Reconstruction, *Journal of Reconstructive Microsurgery*, 2017, 33(7), 466-473.
20. Xie, S, Deng, X, Chen, Y, et al., Reconstruction of foot and ankle defects with a superthin innervated anterolateral thigh perforator flap, *Journal of Plastic Surgery Hand Surgery*, 2016, 50(6), 367-374.
 21. Adani, R, Tarallo, L, Marcoccio, I, Cipriani, R, Gelati, C, Innocenti, M, Hand reconstruction using the thin anterolateral thigh flap, *Plastic Reconstructive Surgery*, 2005, 116(2), 467-473.
 22. Fan, S, Zhang H, qing, Li, Q xing, et al., The use of a honeycomb technique combined with ultrasonic aspirators and indocyanine green fluorescence angiography for a superthin anterolateral thigh flap: A pilot study, *Plastic Reconstructive Surgery*, 2018, 141(6), 902e-910e.
 23. Alkureishi, L.W.T, Shaw-Dunn, J, Ross, G.L, Effects of thinning the anterolateral thigh flap on the blood supply to the skin, *British Journal of Plastic Surgery*, 2003, 56(4), 401-408.
 24. Van Landuyt, K, The Anterolateral Thigh Flap for Lower Extremity Reconstruction, *Seminars of Plastic Surgery*, 2006, 20(2), 127-132.
 25. Gong, Z.J, Wu, H.J, Measurement for subcutaneous fat and clinical applied anatomic studies on perforators in the anterior thigh region, *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*. 2013, 71(5), 951-959.
 26. Huang, S.H, Wu, S.H, Chang, K.P, et al., Contour refinements of free flaps for optimal outcome in oral reconstruction: combination of modified liposuction technique and w-plasty in one-stage procedure, *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 2009, 37(4), 201-205.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2022, 10(1): 40-44

Hipogonadotropik Hipogonadizimli Erkek Hastalarda Hipofiz Manyetik Rezonans Görüntüleme: Tek Merkez Deneyimi

Pituitary Magnetic Resonance Imaging in Male Patients with Hypogonadotropic Hypogonadism: A Single Center Experience

Can Akçura^{1*}, Sedat Can Güney¹, Samet Alkan¹, Nilüfer Özdemir¹, Zeliha Hekimsoy¹

¹Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim dalı, Manisa, Türkiye.

e-mail: hale.turhan1986@gmail.com, agulsvc@gmail.com, ozlemdeuhf2011@gmail.com

ORCID: 0000-0003-4182-9002

ORCID: 0000-0002-2035-6843

ORCID: 0000-0003-3172-2770

ORCID: 0000-0002-0719-988X

ORCID: 0000-0002-6003-0485

*Sorumlu yazar/ Corresponding Author: Can Akçura

Gönderim Tarihi / Received: 11.10.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 31.01.2023

DOI: 10.34087/cbusbed.1186909

Öz

Giriş ve Amaç: Hipogonadotropik hipogonadizm, gonadotropik hormonların farklı nedenlerle salgınımındaki eksikliğe bağlı gelişen gonadal yetmezlik tablosudur ve önemli klinik sonuçlara yol açar. En önemli sebepleri arasında hipofizer hastalıklar yer almakta olup hipofize yönelik görüntüleme tanısal amaçlı önemli bir yere sahiptir. Biz bu çalışmada kliniğimizde son beş yılda takip edilen hipogonadotropik hipogonadizm tanılı erkek hastaların hipofiz MR (Manyetik Rezonans) görüntüleme sonuçlarını ve laboratuvar bulgularını inceledik.

Gereç ve Yöntemler: 2017-2021 yılları arasında endokrinoloji polikliniğimize başvuran ve hipofiz MR görüntüleme sonuçları hastane bilgi işlem sisteminde mevcut olan hipogonadotropik hipogonadizm tanılı 56 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaşları, geliş şikayetleri, hipofiz MR görüntüleme bulguları ve hormon düzeyleri irdelendi. IBM SPSS Versiyon 22.0 programı kullanılarak verilerin istatistiksel analizi yapıldı.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 37.75 ± 10.95 olarak saptandı. Hastaların başvuru şikayetleri incelendiğinde en sık libido kaybı %37.5 (n=21) olduğu görüldü. %42.9 hastanın (n=24) hipofiz MR'mın normal saptandığı görüldü. Hastalar MR bulgularına göre alt gruplara ayrılarak hormon değerleri analiz edildiğinde "Makroadenom" grubunda "Mikroadenom" grubuna göre ortalama total testosteron düzeyi anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p < 0.05$).

Sonuç: Hipogonadotropik hipogonadizm tanılı hastalarda hipofize yönelik görüntüleme yapılmasının özellikle laboratuvar bulgularına göre endikasyonları net olmayıp bu konuda yapılacak geniş kapsamlı çok merkezli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Hipofiz, Hipogonadizm, Manyetik rezonans görüntüleme.

Abstract

Objective: Hypogonadotropic hypogonadism is the gonadal insufficiency that develops due to a deficiency in the secretion of gonadotropic hormones for different reasons. This condition leads to important clinical consequences. Pituitary diseases are among the most important causes, and pituitary imaging has an important place for diagnostic purposes. In this study, we analyzed the pituitary magnetic resonance imaging (MRI) results and laboratory findings of male hypogonadotropic hypogonadism patients followed in our clinic for the last five years.

Materials and Methods: We retrospectively analyzed 56 patients with hypogonadotropic hypogonadism who applied to our endocrinology clinic between 2017 and 2021 and whose pituitary MRI results were available in the hospital data processing system. The patients' ages, initial complaints, pituitary MRI findings and hormone levels were evaluated. Statistical analysis of the data was performed using IBM SPSS Version 22.0 program.

Results: The mean age of the patients was 37.75 ± 10.95 . When the complaints of the patients were examined, it was seen that loss of libido was the most common complaint with a rate of 37.5% (n=21). It was observed that 42.9% of the patients (n=24) had normal pituitary MRI. When the patients were divided into subgroups according to their MRI findings and their hormone levels were analyzed, it was seen that the mean total testosterone level was significantly lower in the “Macroadenoma” group than in the “Microadenoma” group ($p < 0.05$).

Conclusion: Indications for pituitary imaging in patients with hypogonadotropic hypogonadism are not clear, especially according to laboratory findings, and there is a need for comprehensive multicenter studies on this subject.

Keywords: Hypogonadism, Magnetic resonance, Pituitary gland.

1. Giriş

Hipogonadotropik hipogonadizm hipotalamus ve / veya hipofiz bezini etkileyen konjenital veya edinsel hastalıklara sekonder gelişen, azalmış veya uygunsuz düzeyde normal gonadotropin seviyeleri ve bozulmuş testosteron sekresyonu ile karakterize bir klinik durumdur [1]. Etiyolojisi oldukça geniş olup hipotalamik veya pitüiter tümörler, sistemik ve infiltratif hastalıklar, beslenme bozuklukları, ciddi obezite, opioid, narkotik ve glukokortikoidler gibi ilaç kullanımları etiyolojik faktörler arasında sayılabilir [2]. Hipogonadotropik hipogonadizm saptanan hastaların hangisinde hipofize yönelik görüntüleme yapılacağı konusunda klinisyenler ikilemde kalabilmektedir. Avrupa Endokrinoloji Derneği ciddi sekonder hipogonadizm (ör. serum testosteron $< 150\text{ng/dl}$), panhipopituitarizm, sebat eden hiperprolaktinemi, tümör kitle etkisine bağlı semptom veya bulgu (yeni başlayan baş ağrısı, görme bozukluğu, görme alanı defekti gibi) olması durumunda hipofizer ve / veya hipotalamik tümör veya infiltratif hastalığı dışlama amacıyla hipofizer görüntüleme (manyetik rezonans görüntüleme) yapılmasını önermektedir [3]. Bu hastalarda tanı koymak; hastaların testosteron tedavisinden başka tedaviler de gerektirebilmelerinden ötürü son derece değerlidir [4].

Literatürde hipogonadizmlilerdeki nöroanatomik anormalliklerin sıklığı ve biyokimyasal parametreler ile olan ilişkisi net olarak ortaya konmamıştır. Konuyla ilgili majör çalışmalardan biri olan Citron ve arkadaşlarının 1996 yılında yaptığı çalışmada düşük serum testosteron düzeyinin hipotalamik ve hipofizer anormallik görülme riskini artırdığı saptanmıştır [5]. 2021 yılında Cipriani ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise testosteron düşüklüğüne ek olarak lüteinizan hormon (LH) düşüklüğünün de yapısal bir hipotalamo – hipofizer problem ile ilişkili olabileceği ve bu durumlarda hipofize yönelik görüntüleme yapılmasının yerinde olacağı bildirilmiştir [6].

Biz de çalışmamızda retrospektif olarak kendi birimizde takip ettiğimiz hipogonadotropik hipogonadizm tanılı erkek hastaları inceleyip hipofiz manyetik rezonans (MR) görüntüleme sonuçlarını ve bu sonuçlarla ilgili olabilecek biyokimyasal ve radyolojik parametreleri ortaya koymaya çalıştık.

2. Materyal ve Metot

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 15.06.2022 tarihli ve 20.478.486 numaralı etik kurul onayı alındıktan sonra 2017-2021 yılları arasında Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları

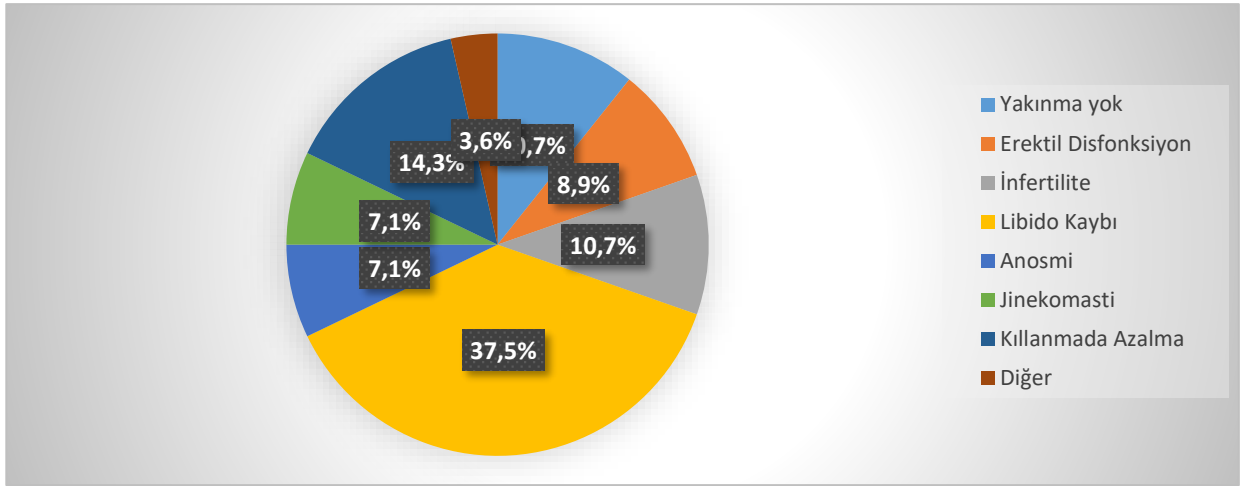
polikliniğine başvuran ve hipofiz MR görüntüleme sonucu hastane bilgi işlem sisteminde mevcut olan hipogonadotropik hipogonadizm tanılı 56 erkek hasta çalışmaya dahil edildi. Hastane laboratuvar referans aralıklarına göre en az iki kez saptanan düşük testosteron seviyesine eşlik eden düşük veya artmamış folikül stimülant hormon (FSH) ve LH seviyeleri hipogonadotropik hipogonadizm tanı kriteri olarak kabul edildi. Hastaların yaşı, gelişmişlik şikayeti, hipofiz MR görüntüleme sonuçları incelendi. Bazal hormon değerleri hastane bilgi yönetim sisteminde mevcut olan 45 hastanın ek olarak bazal total testosteron, FSH ve LH düzeyleri incelendi. Hipofizde saptanan 1 cm ve daha büyük adenomlar makroadenom; 1 cm'den küçük adenomlar mikroadenom olarak gruplandırıldı. Hastalar hipofiz MR görüntüleme bulgularına göre “Normal”, “Makroadenom”, “Mikroadenom” ve “Diğer” olmak üzere dört gruba ayrıldı. Her grup birbiri arasında total testosteron, FSH ve LH düzeyleri açısından analiz edildi. Çalışmamızda sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde ortalama \pm standart sapma verilmiştir. Sıklıklar, sayı (n) ve yüzde (%) olarak gösterilmiştir. MR bulgularına ayrılan gruplar Tek yön varyans analizi ile değerlendirilmiştir. Sayısal parametrelerin normal dağılıma uyup uymadıkları Levene (homojen varyans analizi) testi ile kontrol edilmiştir. Gruplar arasında beliren anlamlı farkın kaynağını belirlemek amacıyla, post-hoc test istatistikleri uygulanmıştır. Normal dağılmadığı görülen verilere post-hoc analiz yöntemi olarak Tamhane T2 testi seçilerek uygulanmıştır. $p < 0.05$ istatistiksel anlamlı farklılık kabul edilmiştir.

3. Bulgular ve Tartışma

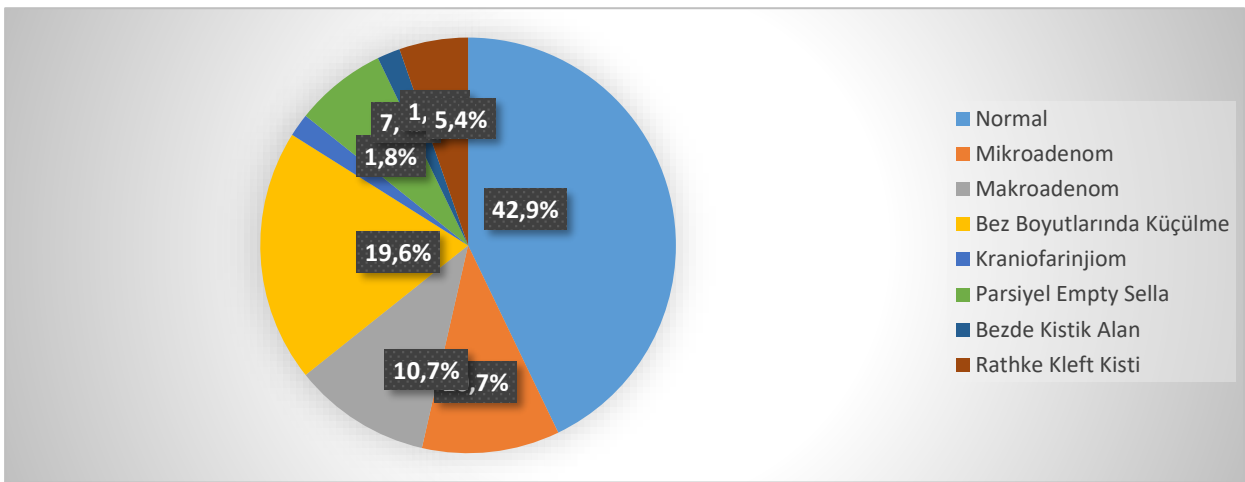
3.1. Bulgular

Hastaların yaş ortalaması 37.75 ± 10.95 olarak saptandı. Hastaların başvuru şikayetleri incelendiğinde %37.5 oranla (n=21) hastalarda en sık libido kaybı yakınması olduğu görüldü. Bunu %14.3'lük oranla (n=8) kılınmada azalma ve %10.7'lik oranla (n=6) infertilite izliyordu. %10.7'lik bir orana karşılık gelen 6 hasta herhangi bir yakınma tarif etmemişti. Hastaların hastaneye başvuru yakınmaları ile ilgili detaylı bilgi Grafik 1'de görülmektedir.

Hastaların hipofiz MR görüntüleme bulguları incelendiğinde %42.9 hastanın (n=24) hipofiz MR'mın normal saptandığı görüldü. %19.6 hastada (n=11) hipofiz boyutlarında küçülme, %10.7 hastada (n=6) mikroadenom, yine %10.7 hastada (n=6) makroadenom, %7.1 hastada (n=4) parsiyel empty sella saptandı.



Grafik 1. Hastaların Geliş Yakınmaları



Grafik 2. Hastaların Hipofiz MR Görüntüleme Bulguları

Hastaların hipofiz MR bulguları ile ilgili detaylı bilgi Grafik 2’de görülmektedir.

Bazal hormon düzeyleri hastane bilgi yönetim sisteminde mevcut olan 45 hastanın bazal total testosteron, FSH ve LH düzeyleri incelendiğinde ortalama total testosteron düzeyi 0.788 ng/mL (referans aralığı 1.75 – 7.81 ng/mL), ortalama FSH düzeyi 2.0231 mIU/mL (referans aralığı 1.27 – 19.26 mIU/mL), ve ortalama LH düzeyi 0.9622

mIU/mL (1.24 – 8.62 mIU/mL) saptandı. Hipofiz MR görüntüleme bulgularına göre dört gruba ayrılmış olan hastalardan elde edilen verilere göre “Makroadenom” grubunda “Mikroadenom” grubuna göre ortalama total testosteron düzeyi anlamlı olarak daha düşük saptandı (p = 0.031). Hastaların MR görüntüleme bulgularına göre gruplara ayrılmış şekildeki hormon düzeyleri ile ilgili detaylı bilgi Tablo 1’de görülmektedir.

Tablo 1. MR Görüntüleme Alt Gruplarına Göre Ortalama Hormon Düzeyleri

	Normal MR görüntüleme (n=18)	Mikroadenom (n=6)	Makroadenom (n=6)	Diğer (n=15)
Ortalama total testosteron (ng/mL)	0.7956	1.2250	0.5233	0.7100
Ortalama FSH (mIU/mL)	2.1889	2.4950	3.1150	1.1987
Ortalama LH (mIU/mL)	1.1067	1.9333	0.5817	0.5527

3.2. Tartışma

Hipogonadotropik hipogonadizm, etiyojisi oldukça heterojen bir tablo olup hangi durumlarda hipofizer bir patolojiden şüphelenilip hipofize yönelik görüntüleme yapılacağı konusu belirsizliğini korumaktadır. Bu konuyla ilgili bugüne kadar birçok çalışma yapılarak birçok faktör ile hipofizer anormallikler arasında anlamlı bir bağıntı bulunmaya çalışılmıştır.

Literatürde referans makaleler arasında sayılan Citron ve arkadaşlarının 1996 yılında yayınladığı çalışmada testosteron seviyesinin düşüklüğü ile hipotalamik veya hipofizer görüntüleme anormallikleri bulma olasılığının doğru orantılı olduğu ortaya konmuştur [5]. Dalvi ve arkadaşlarının çalışmasında ise görüntüleme anormalliklerine rastlanma oranının yaşla ters orantılı olduğu saptanmıştır [7]. Hirsch ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hipogonadotropik hipogonadizmlilerde erkek vakalarda hipotalamo – hipofizer anormallik oranını genel popülasyondan farklı bulmadıklarını bildirmişlerdir [8]. Konuyla ilgili en güncel ve geniş kapsamlı çalışmalardan biri olan Cipriani ve arkadaşlarının 2021 yılında yapmış olduğu çalışmada düşük testosteron düzeylerine ek olarak düşük LH düzeylerinin de hipotalamo – hipofizer bölgedeki bir organik lezyonun şüphesini artırabileceği ortaya konmuştur [6]. Görüldüğü üzere farklı dönemlerde farklı merkezlerde yapılan çalışmalarda birçok değişik faktör üzerinde durulmuştur. Biz de çalışmamızda bazal hormon seviyeleri mevcut olan 45 hipogonadotropik hipogonadizmlilerde erkek hastayı hipofiz MR görüntüleme bulgularına göre gruplara ayırarak MR bulguları ile hormon seviyeleri arasındaki olası ilişkiyi araştırdık. Çalışma sonucunda “Makroadenom” grubunda “Mikroadenom” grubuna göre ortalama total testosteron düzeyi anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p < 0.05$). Bu yönüyle çalışmamız total testosteron seviyesi ve hipofizer anormallik arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çalışmalarla benzerlik göstermekle beraber, özellikle MR görüntülemesi normal olan grup ve diğer gruplar arasında hormon seviyeleri açısından anlamlı bir ilişki saptanmadığı görüldü. Çalışmamızı ülkemizde bu konuda yapılmış olan benzer bir çalışmayla [12] karşılaştırdığımızda bizim normal sonuçlanan MR görüntüleme oranımızın (%59.5’e kıyasla %42.9) ve mikroadenom oranımızın (%16.7’ye kıyasla %10.7) daha düşük olduğu, bununla birlikte makroadenom oranımızın (%4.7’ye kıyasla %10.7) daha yüksek olduğu görüldü. Karşılaştırılan çalışmada kadın vakaların da olması nedeniyle hormon değerlerinin kıyaslaması yapılamadı. Baş ağrısı, görme bozukluğu gibi kitle basısına bağlı semptomları olan hastalarda hipofizer görüntüleme yapılması konusunda klinisyenler hemfikir görünmektedir. Ancak bu tarz belirgin semptom ve bulguları olmayan hastalarda görüntülemenin hangi durumlarda yapılacağı konusu hala müphemdir. Özellikle izole hipogonadotropik hipogonadizmlilerde hastalarda rutin hipofizer görüntülemenin kısıtlı faydası olduğu bildirilmiştir [9]. Bu noktada işin içine maliyet etkinliği de girmektedir. Maliyet etkinliği analizlerinde maliyetler kurtarılan yaşam sayısı, kazanılan yaşam yılı,

semptomsuz geçirilen gün gibi doğal birimlerle ölçülen sonuçlarla karşılaştırılır [10]. Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılmış olan bir çalışmada insidental saptanan hipofizer mikroadenomların klinik yönetimi ile ilgili maliyet uygunluğu analizi yapılmış; sonuçta MR görüntülemesinin oldukça pahalı olduğu ve hormon taramasından daha iyi klinik sonuç vermediği kanısına varılmıştır [11]. Hipogonadotropik hipogonadizmlilerde hastalarda hipofiz MR görüntülemesinin maliyet etkin bir şekilde yapılabilmesi için görüntüleme endikasyonlarının hiçbir belirsiz durum kalmadan ortaya konulması gerekmektedir.

Bizim çalışmamızda örneklem büyüklüğümüzün sınırlı olması, hastaların bir kısmının bazal hormon seviyelerinin mevcut olmaması, prolaktin, kortizol gibi ek hormon tetkik sonuçlarının her hastada mevcut olmaması gibi kısıtlılıklar mevcuttur.

4. Sonuç

Sonuç olarak, hipogonadotropik hipogonadizm tablosundaki erkek hastalara hangi durumlarda hipofizer görüntüleme yapılacağı konusu belirsizliğini korumaktadır. Avrupa Endokrinoloji Derneği’nin önerileri arasındaki tek sayısal değerin total testosteron için verilmiş olması [3], bu konudaki çalışmaların yetersizliğini ortaya koymaktadır. Bu hususta Cipriani ve arkadaşlarının 2021’deki çalışmasında [6] anlamlı bulunan LH eşik değeri umut vadecidir. İlerleyen süreçte yapılacak çok merkezli prospektif çalışmalarla yeni biyokimyasal değerlerin tespiti ile gelecekte hipogonadotropik hipogonadizmlilerde erkek vakalarda hipofizer görüntüleme endikasyonları daha net ve evrensel bir yapıya kavuşacaktır.

Referanslar

1. Das, G, et al., Pituitary imaging by MRI and its correlation with biochemical parameters in the evaluation of men with hypogonadotropic hypogonadism, *Endocrine Practice*, 2019, 25, 9, 926–934.
2. Levy, S, Arguello, M, Macki, M, Rao, RD, Pituitary Dysfunction Among Men Presenting with Hypogonadism, *Current Urology Reports*, *Current Medicine Group*, 2019, 20, 11.
3. Bhasin, S, et al., Testosterone Therapy in Men with Hypogonadism: An Endocrine Society, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2018, 103, 5, 1715–1744.
4. Rhoden, E.L, Estrada, C, Levine, L, Morgentaler, A, The value of pituitary magnetic resonance imaging in men with hypogonadism, *Journal of Urology*, 2003, 170, 3, 795–798.
5. Citron, J.T, et al., Prevalence Of Hypothalamic-Pituitary Imaging Abnormalities In Impotent Men With Secondary Hypogonadism, 1996.
6. Cipriani, S, et al., Biochemical predictors of structural hypothalamus-pituitary abnormalities detected by magnetic resonance imaging in men with secondary hypogonadism, *Journal of Endocrinological Investigation*, 2021, 44, 12, 2785–2797.
7. Dalvi, M, Walker, B.R, Strachan, M.W.J, Zammitt, N.N, Gibb, and F.W, The prevalence of structural pituitary abnormalities by MRI scanning in men presenting with isolated hypogonadotropic hypogonadism, *Clinical Endocrinology (Oxf)*, 2016, 84, 6, 858–861.
8. Hirsch, D, et al., Pituitary imaging findings in male patients with hypogonadotropic hypogonadism, *Pituitary*, 2015, 18, 4, 494–499.
9. Ranganath, L, Schaper, F, Gama, R, Morgan, L, Letters to the Editors, 2001.
10. Robinson, R, Cost-effectiveness analysis, *British Medical Journal*, 1993, 307, 6907, 793–795.
11. King, J.T, Justice, A.C, Aron, DC, Management of Incidental Pituitary Microadenomas: A Cost-Effectiveness Analysis, 1997.

[Online].Available:

<https://academic.oup.com/jcem/article/82/11/3625/2865962>

12. Arpaci, D, et al., Pituitary Magnetic Resonance Imaging in Patients with Isolated Hypogonadotrophic Hypogonadism: A Single Center Experience, Medicine Science, *International Medical Journal*, 2015, 4, 4, 2857, 2015.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





DERLEME

REWIEV

CBU-SBED, 2023, 10 (1): 45-53

Öğrenme, Problem Çözme ve Karar Vermenin Sınır Bilimi

The Neuroscience of Learning, Problem-Solving and Decision Making

Hilal Uzunlar^{1*}, Derya Özer Kaya¹

¹İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü

e-mail: hilalluzunlar95@gmail.com deryaozer2000@yahoo.com

ORCID: 0000-0002-6870-0770

ORCID: 0000-0002-6899-852X

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Hilal Uzunlar

Gönderim Tarihi / Received:03.01.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 25.02.2023

DOI: 10.34087/cbusbed.1215157

Öz

Günümüzde öğrenme, problem çözme, karar verme gibi kavramlar birbirini takip eden ve nasıl gerçekleştiği tartışmalı olan konulardır. Bu doğrultuda öğrenme ve beynin işleyişini anlamak için hücre topluluklarının uyarılması ve beynin bazı bölümlerinin baskın kullanılmasına bağlı olarak değişen durumları ifade eden birçok fikir veya model ileri sürülmüştür. Problem çözme süreçlerinde striatum, lateral prefrontal korteks ve prefrontal korteks önemli olup bu yapıların haricinde hipotalamus ve oksitosinin salınımının etkili olduğu bildirilmektedir. Karar verme süreci ise limbik sistem, bazal gangliyonlar, talamus, serebellum ve ponsu içeren subkortikal yapılar ile prefrontal bölgenin alanları arasındaki etkileşimlerle gerçekleşmektedir. Ayrıca bu bölgelerin aktivasyonlarında Tip-1 ve Tip-2 karar verme sürecine göre değişiklikler meydana gelmektedir. Bu yapıların hasarı sonucunda karar verme ve problem çözme süreçlerinde etkilenimler olmaktadır. Karar verme süreçlerine etki eden birçok sürecin kontrolündeki anatomik yapılar bilinirken karar verme sürecine etki ettiği bilinen üstbilgi kontrolüne dair net bir bilgi bulunmamaktadır. Ayrıca bu kavramların etkili bir şekilde gerçekleşmesi için yapılabilecek uygulamalar ve bunların klinik ortama entegrasyonu önemli bir husustur. Bu derlemede öğrenme, problem çözme, karar vermenin gerçekleştiği yapılardaki süreç ve bu süreçlerin geliştirilmesine yönelik iyileştirme önerileri konu alınmıştır

Anahtar kelimeler: Karar Verme, Nörobilişsel Süreç, Öğrenme, Problem Çözme, Süreç İyileştirme, Eleştirel Düşünme, Üstbilgi.

Abstract

Nowadays, concepts such as learning, problem solving, and decision making are subjects that follow each other and how they occur is controversial. In this direction, many ideas or models have been put forward that express changing situations depending on the stimulation of cell groups and the dominant use of some parts of the brain in order to understand learning and the functioning of the brain. The striatum, lateral prefrontal cortex and prefrontal cortex are important in problem solving processes, and it has been reported that the hypothalamus and oxytocin release are effective in addition to these structures. The decision-making process takes place through interactions between the limbic system, basal ganglia, thalamus, cerebellum, and subcortical structures including the pons and areas of the prefrontal region. In addition, changes occur in the activation of these regions according to Type-1 and Type-2 decision-making processes. As a result of the damage of these structures, there are effects on decision making and problem-solving processes. While the anatomical structures under the control of many processes that affect the decision-making processes are known, there is no clear information about the control of metacognition, which is known to affect the decision-making process. In addition, applications that can be made for the effective realization of these concepts and their integration into the clinical environment are important issues. In this review, the process in the structures where learning, problem solving and decision-making take place and improvement suggestions for the development of these processes are discussed.

Keywords: Critical Thinking, Decision Making, Learning, Metacognition, Neurocognitive Process, Process Improvement, Problem Solving.

1. Giriş

Öğrenme, problem çözme ve karar verme gibi süreçler insan yaşantısının ayrılmaz parçalarıdır. Karar verme, insanın sahip olduğu en önemli yeteneklerden birisi olup düşünce sistematigi içerisinde de önemli bir yere sahiptir [1]. Düşünce sürecinde zihnimizde peş peşe mantıklı işlemler yapılmakta olup yapılan işlemlere göre bu süreçler problem çözme, karar verme, üst biliş olarak adlandırılmaktadır [2].

Düşünme becerilerinin üst düzey bilişsel öğrenme için önemli olduğu düşünüldüğünde, öğrenme ile düşünme arasında güçlü bir ilişki kurmak mümkündür. Bu ilişki genel olarak, düşünerek öğrenme ve düşünmeyi öğrenme olarak ayrılabilir. Düşünerek öğrenme; bilişsel yapıların ve hem basit hem de karmaşık sistemlerin zihinsel modelleri, çıkarımsal öğrenme ve akıl yürütme ile yakından ilişkilidir. Bu doğrultuda düşünme ve öğrenme arasındaki ilişki Alman filozof Martin Heidegger'in düşünmenin düşünmeyi öğrenmek olduğu iddiası ile açıklanabilmektedir. Başka bir ifade ile düşünmemiz için önce onu öğrenmemiz gerekmektedir [3].

İnsan beyni düşünme, problem çözme ve karar verme için mükemmel yakın bir kapasite ve donanıma sahiptir [1]. Bu derleme ile birbirine zincirin halkaları gibi bağlı olan süreçlerin nasıl meydana geldiğini daha iyi anlamak için beynin yapısı, işleyişi, bu süreçlerin iyileştirilmesi ve buna benzer hususlar irdelenmekte olup bu süreçlere ışık tutmak amaçlanmaktadır. Bu amaç doğrultusunda sırasıyla öğrenme, problem çözme, karar verme ve üstbiliş kavramları ele alınacaktır.

2. Öğrenme

İnsanlar, doğuştan gelen davranışları haricindeki tüm yeteneklerini doğumdan sonra kazanmaktadır ve kazanılan davranışların önemli bir kısmının cevabı öğrenme kavramı ile ilişkilidir. Doğumda, bir bebeğin beyni yaklaşık 100 milyar nöron, yani bir yetişkin olarak sahip olacağından yaklaşık %15 daha fazla olmaktadır. Öğrendikçe ve büyüdükçe, deneyimlerimle ilgili olan bağlantılar güçlenirken, diğerleri zayıflayıp kaybolmaktadır [4]. Ayrıca doğumdan sonra yaşadığımız deneyimler ile ilgili nöronların dentrit ve sinaps sayısı artarak beyin gelişmektedir. Kullanılmayan diğer nöronlar ise zayıflayarak yok olmakta ve bu sürece sinaptik budanma adı verilmektedir [4-6].

İnsan davranışlarını açıklamak için öğrenme kavramının, nasıl ve hangi süreçlerle gerçekleştiği gibi sorularının cevaplanması gerekmektedir. Öğrenme sürecini anlayabilmek ve açıklayabilmek için öğrenme ve öğrenme yolları ile ilgilenen öğrenme kuramları, öğrenme kavramını davranışların değiştiği, şekillendiği veya kontrol edildiği bir süreç olarak açıklamaktadır [7].

Öğrenmenin davranış değişimi ile meydana geldiğini (davranışçı kuram); algılama, düşünme

gibi zihinsel süreç olduğunu (bilişsel kuram); benlik ve ahlaki durumlar sonucu şekillendiğini (duyuşsal kuram); biyokimyasal değişimlere (beyin temelli kuram) bağlı olarak gerçekleştiğini ifade eden birçok kuram bulunmaktadır. Bu kuramların haricinde öğrenme ve beynin işleyişini anlamak için bilim insanlarının ileri sürdüğü hücre topluluğu ve faz ardışıklığı, beynin sağ ve sol yarımküreleri, dört çeyrek dairesel beyin modeli ve üçlü beyin teorisi gibi birçok fikir ve model de bulunmaktadır [5]. Bu fikir ve modellere ait bilgiler Tablo 1'de gösterilmektedir. Öğrenme ve beynin işleyişini anlamak için öne sürülen fikir ve modellerde düşünme ve öğrenme kavramlarının birlikte ele alındığı görülmektedir. Düşünebilen bir varlık olan insan, yaşamı boyunca birtakım bilgileri, deneyimleri, becerileri ve eylemleri kazanması için öğrenmesi gerekmektedir [16]. Bilgi arayışı ve anlamlı bilgiye ulaşma kapsamında kişinin problem çözme sürecini doğru şekilde sürdürebilmesi öğrenme süreci için önemlidir.

3. Problem Çözme

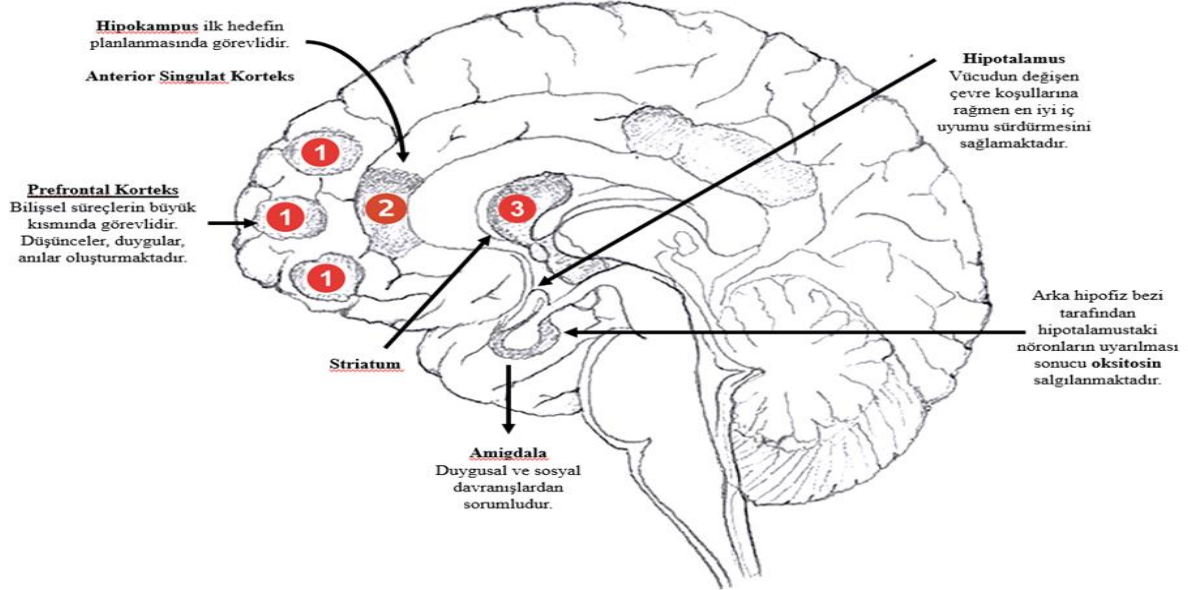
Problem çözme, belirli bir problem için çözüm arayan veya belirli bir hedefe ulaşmak için bir yol bulan beynin temel bilişsel bir süreci olarak tanımlanmaktadır [17]. Bilgiyi yorumlama, planlama, okuma, dikkati odaklama, hesaplama, anlamsal bilgiye erişme, dönemsel hatıraları alma, kavramları birbiriyle ilişkilendirme gibi problem türüne bağlı olarak çeşitli bilişsel süreçleri içermektedir.

Problem çözmenin süreçlerinden olan bilginin yorumlanmasında striatum, lateral prefrontal korteks (LPFK) ve prefrontal korteks (PFK) yer almaktadır. *Striatum*, korteksteki bilgilerin yeniden kodlanmasında yer almakta ve bu işlemlerin otomatik hale gelmesine neden olmaktadır. Bu durumda motor ve bilişsel eylem dizilerinin "yığılması" sonucunda önceden bilinçli ve yavaş olan bir dizi eylem otomatik ve hızlı hale gelmektedir [18].

Problem çözme döngüsünde bilgi; *prefrontal korteksi*, ardından *anterior singulat korteks* (ASK) ve ardından striatum'u harekete geçirmeye başlamaktadır. *Hipotalamus* (özellikle amigdala) güven oluşturma aşamalarında hormon homeostazının korunmasına yardımcı olmaktadır. Problem araştırması, arka hipofiz bezi tarafından kan dolaşımına salgılanan oksitosini harekete geçirecek nöronların elektriksel aktivitesinin düzenleneceği problem kesinliğini geliştirmeye yardımcı olmaktadır. Yapılan araştırmalarda oksitosinin insanlara olan güveni artırmada önemli olduğu vurgulanmaktadır. Problem çözme süreci Şekil 1'de gösterilmektedir [19].

Tablo 1. Öğrenme ve beynin işleyişine yönelik fikir ve modeller [5, 8-15]

Hücre Topluluğu ve Faz Ardışıklığı	Beynin Sağ ve Sol Yarımküreleri	Dört Çeyrekli Beyin Modeli
<p><i>Hücre Topluluğu:</i> Hücre topluluğunun uyarılması sonucunda ilgili olay/nesnelerin zihinde canlandırılması</p> <p><i>Faz Ardışıklığı:</i> Birbirine bağlı hücre topluluklarının uyarılması ile bağlantılı olanların aktifleştirilmesi</p>	<p><i>Sol Yarım Küre:</i> Problem çözme kapasitesi, davranış yorumlama ve algılanan olaylar ile duygular arası teoriler oluşturma</p> <p><i>Sağ Yarım Küre:</i> Yüz tanıma, dikkatli izleme gibi görevler</p>	<p><i>Sol Üst:</i> Olgulara dayalı düşünme ve otoriteden öğrenme</p> <p><i>Sol Alt:</i> Ardışık düşünme ve pratik yaparak öğrenme</p> <p><i>Sağ Alt:</i> Duygulara dayalı düşünme ve tartışarak, deneyerek öğrenme</p> <p><i>Sağ Üst:</i> Sezgisel düşünme ve imgeleyerek öğrenme</p>
Üçlü Beyin Teorisi İnsan beyninin 3 farklı beynin (ilkel beyin, limbik sistem, neokorteks) bütünleştiği ve belli bir hiyerarşiye sahip olduğuna dayanır. Bir başka ifade ile beyin yapıları 3 kardeş benzetilmekte ve bu kardeşler birbirini etkileyerek davranışların ve kararların oluşmasında etkili olmaktadır.		
İlkel Beyin	Limbik Sistem	Neokorteks
<p>Büyük kardeş</p> <p>Basit arzular</p> <p>Üst düzeyde zihinsel kapasite gerektirmeyen, vücudun hayatta kalma çabası ile ilişkili otomatik davranışlar</p> <p><i>Anatomik yapılar:</i></p> <ul style="list-style-type: none">– <i>Beyin sapı yapıları</i>	<p>Ortanca kardeş</p> <p>Duygusal boyut</p> <p>Kardeşler arasındaki bağlantı kurma ve mutlak hakimiyeti engelleme</p> <p><i>Anatomik yapılar:</i></p> <ul style="list-style-type: none">– <i>Amigdala:</i> Olaylar ve duygular arasında bağlantı kurma– <i>Hipotalamus:</i> Vücut fonksiyonlarının dengeleri yürütülmesi– <i>Talamus:</i> Odaklanılması gereken uyarı ayırımı– <i>Hipokampus:</i> Önemli yaşantıların depolanması	<p>En küçük ve en zeki kardeş</p> <p>Akıl yürütme ve düşünme yetisi</p> <p><i>Anatomik yapılar:</i></p> <ul style="list-style-type: none">– <i>Frontal lob:</i> Geri bildirim değerlendirme, planlama, bilinçli karar verme, limbik sistem uyarılarının işlenmesi ile sosyal davranışların kontrol edilmesi– <i>Parietal lob:</i> Hafıza merkezi, kelimelerin birleştirilip cümle oluşturulması– <i>Temporal lob:</i> Koku ve işitme duyularına göre tepki verilmesi– <i>Oksipital lob:</i> Görüntülerin analiz edilerek tepki verilmesi– <i>İnsular lob:</i> Tat, duygu, hafıza ve cinsel davranışın işlenmesi



4. Karar Verme

Karar, kategorik bir teklife bağlılıkla sonuçlanan müzakere sürecidir [20]. Karar vericinin değişik seçeneklerle karşı karşıya olduğu durumlarda bunların arasından kendisine en uygun olanını seçebilmesi için bedensel ve zihinsel çabalarının toplamı olarak tanımlanan *karar verme*, düşünme ve muhakemeyi gerektirmektedir. [21,22]. *Klinik karar verme* ise karmaşık bir süreç olup, bilgiyi sentez ederek ayırabilmeyi ve seçeneklerin içinden en iyiyi seçerek uygulanması olarak tanımlanabilmektedir [21].

Karar verme temelde Tip-1 ve Tip-2 karar verme olarak ikiye ayrılmakla birlikte ikili süreç veya süreklilik teorileri olarak farklı ifade edilme durumları söz konusudur. *İkili süreç teorisinde* otomatik-kontrollü, bilinçli-bilinçsiz gibi ikili süreçleri kullanarak Tip-1 ve Tip-2 karar verme ayırt edilmektedir. *Tip-1 karar verme*; ilişkisel, örtük,

sezgisel, hızlı ve bilinçsiz olarak tanımlanırken; *Tip-2 karar verme*; kurala dayalı, açık, analitik, yavaş ve bilinçli olarak tanımlanmaktadır [23,24]. Tip-1 karar vermenin hızlı gerçekleşmesinin nedeni; insan beyninin, çeşitli değişkenler içeren durumları bilinçli olarak analiz etmekte güçlük çekmesidir [25]. Ayrıca Tip-1 karar verme beynin ana operatörüken Tip-2 karar verme ancak Tip-1 yanıt yetersiz olduğunda ortaya çıkmaktadır [26]. Tip-2 karar vermenin amacı, Tip-1 yanıtlarını bastırarak olup sinirsel mekanizmalar ile üst düzey hedefler alt düzey hedeflerden ayrılabilir [23,24]. İkili süreç teorisi, iki farklı karar verme sürecini öne sürerken (yani, biri Tip 1 ve diğeri Tip 2 için), süreklilik teorisi, Tip 1 veya Tip 2'ye benzeyen kararların çağrıldığı tek bir süreci varsaymaktadır [26]. Tip 1 ve Tip 2 karar vermeye yönelik nöral yapılar Tablo 2'de özetlenmektedir.

Tablo 2. Tip 1 ve Tip 2 karar vermeye yönelik nöral yapılar [27-29].

<i>Tip 1 Karar Verme</i>	<i>Tip 2 Karar Verme</i>
<i>Prefrontal korteksin medial bölümleri Tip 1 karar vermede baskındır.</i> <i>VMPFK</i> <i>Nukleus akümbens</i> <i>Amigdala</i> <i>Lateral temporal korteks ve posterior singulat korteks</i> <i>Hipokampus</i>	<i>Prefrontal korteksin lateral bölümleri Tip 2 karar vermede baskındır.</i> <i>LPFK görevle ilgili bilgileri çalışma belleğinde tuttuğu için kilit rol oynamaktadır.</i> <i>Dorso-medial prefrontal korteks</i>

VMPFK: Ventromedial prefrontal korteks, LPFK: lateral prefrontal korteks

4.1 Karar Vermenin Nöral Temeli

Karar verme süreci; limbik sistem, bazal gangliyonlar, talamus, serebellum ve ponsu içeren subkortikal yapılar ile prefrontal bölgenin alanları arasındaki etkileşimlerle gerçekleşmektedir. Karar vermenin temeli; belirli kararlarla ilgili ödül, risk veya cezanın motivasyonel değerlendirmesi olup ödülün işlenmesinde kilit bir rol oynayan *orbitofrontal kortektir*. Orbitofrontal korteksin (OFK) orta kısmı ödülleri izleyip kodlarını çözerken, yan kısmı cezayı değerlendirmektedir [30]. OFK aslında bir ödülün ne kadar ödüllendirici olduğunu hesaplamaktadır. OFK'ye giren bilgi sinyalinin ne kadar ödüllendirici olduğu belirlendikten sonra sonucu elde etmeye yönelik davranışı planlamak ve düzenlemek için lateral prefrontal korteks tarafından kullanılabilmektedir [31]. OFK ayrıca derin yapıların (bazal gangliyonlar, limbik sistem) abartılı aktivitesini baskılamaktadır [32]. OFK'nin bir diğer rolü, çevresel girdi kalıpları ile bu girdilerin ürettiği somatik durumlar arasındaki ilişkileri depolamaktır. OFK, karar verirken somatik durumları harekete geçirmekte ve bu doğrultuda karar verme sürecini önyargılı yapabilmektedir. Otonomik tepkilerin karar vermeyi nasıl kolaylaştırabileceğine dair *somatik işaretler hipotezi* adı verilen bir teori

geliştiren Damasio; farklı eylem biçimlerini değerlendirirken üretilen duygulara karşılık gelen bedensel durumların (somatik belirteçler olarak adlandırılır) karar vermeyi kolaylaştırmaya yardımcı olduğunu savunmuştur [31,33].

Bahsedilen somatik işaretler, dışarıdan gözlemlenemeyen içsel ortamdaki ve iç organlardaki değişikliklerden (endokrin salgınımı, kalp atışı gibi), dışarıdan gözlemlenebilen kas iskelet sistemindeki değişimlere (yüz ifadesi, duruş, kaçma ve korkma gibi spesifik davranışlar gibi) kadar uzanmaktadır [34]. Hipotez içerisinde "soma" terimi ile beden kelimesi, mevcut durum içindeki imgeyi işaretlediği için "işaretleyici" kelimesi kullanılmıştır.

Bedenin halini yansıtan emosyonel uyarıların dolaylı olarak karar verme üzerinde değişikliklere neden olduğunu belirtmektedir. Önceki kararlarımızın sonuçları ile emosyonel uyarılar daha sonrasında alacağımız kararları etkileyebilmektedir. *Somatik işaretler hipotezi*; kişilerin hatalı karar vermesinin nedeninin emosyon ve duygulardaki bozulma ya da hasara bağlı olduğunu ileri sürmektedir [33]. Somatik işaretler, özellikle daha büyük belirsizlik durumlarının ortaya çıkabileceği sosyal davranışlarda karar vermeyi kolaylaştırmakta ve hızlandırmaktadır [35].

Somatik durumların aktivasyonuna aracılık eden nöral sistemdeki birincil başlatıcı olan *amigdala*, somatik

durumları tetikleyen önemli bir alt katman olarak görülmektedir. Ayrıca algılanan güvenilirliğin azalmasıyla harekete geçen bir yapı olan *amigdala*, başkalarına güvenme konusunda sosyal yargıları kolaylaştırmak ve ventral striatum ile etkileşime girerek uyarıcı-ödül ilişkilerini teşvik etmektedir. Amigdala aktivasyonunun artması, bir seçeneğin diğerine tercih edilmesi açısından kazanç ve kayıpların sürekli değerlendirilerek karar verilmesi gereken durumlarda önemlidir. Bu durum, amigdalanın uyarıcılara hızlı alışması ile hızlı değerlendirmeler gerektiren karar durumlarında önemlidir [34,36].

Amigdala haricinde ventromedial prefrontal korteks (VMPFK), bazı birincil başlatıcılar arasında yer almasına rağmen, ikincil başlatıcılar aracılığıyla bedensel durumları tetiklemek için sinir sisteminde gerekli olan bir diğer önemli alt katmandır [34]. Ventromedial frontal lob (VMF), karar verme sırasında sonuçların normal olarak değerlendirilmesinde ve başlangıçta olası karar seçeneklerini belirleme de önemlidir. VMF hasarı olan hastaların, günlük sorunlara olası çözümleri "beyin fırtınası" yapmaları istendiğinde daha az düşük kaliteli seçenek ürettiği bulunmuştur [36,37].

Prefrontal korteksin önemli olan ASK kısmı; motor, duygusal, homeostatik ve bilişsel süreçlerin birbiriyle teması geçtiği ve uygun seçimler üretmek için karıştığı bir yerdir. ASK'nin Brodmann 25 numaralı kısmı, depresyonla alakalı olup karar verme ile duygusal tonu ilişkilendirmeye katılabilir. ASK'nin karar vermedeki rolünün, OFK ve dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK) gibi diğer seçilmiş prefrontal bölgelerin modülasyonu ile ilgili olduğu düşünülmektedir [32]. Son olarak ASK, davranışsal tepkinin yürütülmesinden önce DLPFK tarafından oluşturulan planların başarı olasılığını değerlendirmeye hizmet etmektedir [31].

OFK'nın, DLPFK ve ASK dahil olmak üzere karar verme sürecine dahil olan diğer frontal yapılarla *kortiko-subkortiko-frontal yollar* denilen bağlantıları bulunmakta olup bunlar karar verme gibi davranışlar ile beyin arasındaki ilişkiyi anlamak için anatomik alt tabakayı oluşturmaktadır [30]. Limbik kortiko-subkortiko-frontal döngünün farklı kısımları, ödüllendirici davranışın farklı yönlerini temsil etmektedir. ASK ve OFK ödüllendirme sürecindeki bir hatanın tahmininde, değerlendirme ve mevcut ve uzun vadeli faydalar arasında seçim yapmada etkindir. Bazal gangliyonların (striatum ve pallidum) ventral kısımlarındaki hücreler, ödülün beklentisine ve tespitine cevap verirken ayrıca striatum seçenekler arasındaki kararın verilmesinde önemlidir [32, 38]. DLPFK'nın ise özür irade duygusu ve kişisel olmayan ikilem durumların duygusuz bir yaklaşımla yasal karar vermede önemli rol oynadığı düşünülmektedir [32].

Serebellum (beyincik) karar vermede anahtar rol oynadığı gösterilen başka bir bölgedir. Bu bölge aynı zamanda prefrontal kortekse bağlı kortikal-subkortikal devrelerde, bu yapıların işlevini modüle eden bütüncü olarak görev almaktadır. Ayrıca, dikkat

süreçlerinde önemlidir [39]. Sağ prefrontal korteks ve bazal gangliyonlarla birlikte beyincik, coğrafi ve zamansal mesafelerin temsilinde rol oynamaktadır [40]. Bu doğrultuda eylemler ve sonuçları arasında zamansal bağlantı kurma yeteneği bozulursa, deneyimlerden öğrenme yeteneği de bozulabilmekte, bu durumda karar verme sürecinde avantajlı ve dezavantajlı kararların belirlenmesini zorlaştırabilmektedir [41].

Bunların haricinde subkortikal yapılar, karar verme sürecine dahil olan tüm prefrontal bölgeler, Muratoff'un subkallosal fasikülünden veya dış kapsülden kaudat çekirdeğe / putamene projeksiyonlar göndermektedir. Bu bilgiler sırasıyla, bazal gangliyonlar, talamus ve kortikal bölgeye iletilmektedir. Fronto-striatal bağlantıları içeren lezyonlar hedefe yönelik davranışları engelleyebilmekte ve potansiyel olarak bradifreni, unutkanlık, apati ve depresyondan oluşan bir "*subkortikal demans*" ile sonuçlanabilmektedir [32].

Beyinde karar verme süreci ile ilgili birçok alan bulunmaktadır. Beynin sinirsel regülasyonunda ve vücuttaki spesifik fonksiyonların yerine getirilmesinde nörotransmitterlerin önemli bir rolü bulunmaktadır. Bu doğrultuda karar vermedeki en önemli nörotransmitter dopamindir [42,43]. *Dopamin*; mesolimbik, striatal ve kortikal yollar boyunca ileri iletilicilerinin aktivitesi yoluyla karar verme üzerinde çok yönlü bir etki göstermekte ve çekirdek akübenler, eylem seçiminde çok önemli bir rol oynamaktadır [43]. Ek olarak, bu karar verme işlevleri üzerindeki etkisinin, motivasyon ve pekiştirmede de önemli bir rol oynayan *glutamat* gibi diğer nörotransmitter sistemleriyle karmaşık etkileşimleri de bulunmaktadır [44]. Bunların haricinde diğer önemli nörotransmitter serotonin olup ödüllendirilmemiş davranışın modülasyonunda ve çeşitli dürtü kontrol işlevlerinde yer almaktadır. *Serotonin*, olumsuz sonuçlardan öğrenme üzerindeki etkileri yoluyla riskli seçimleri modüle edebilirken, aynı zamanda, serotoninin, orta beyin dopamin nöronları, raphe'nin serotonerjik nöronları ve serotonin aktivitesinin dopamin aracılı ödül işleme özelliklerini kolaylaştırabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır [45]. Ayrıca prefrontal korteks ve hipokampus dahil olmak üzere kortikal ve subkortikal bölgelere uzanan beyin sapı çekirdeklerinde bulunan dopamin üst biliş düzenlenmesinde önemli olan nörotransmitterlerdendir. Bu kapsamda karar verme süreci ile üst biliş arasındaki ilişkinin açıklanması önemlidir [46].

5. Üst Biliş

Biliş, bir şeyi anlama onun farkında olma iken *üst biliş* ise kişinin herhangi bir şeyi anlamasını, öğrenmesini ve ayrıca öğrendiğini nasıl öğrendiğinin de bilincinde olmasını, nasıl öğrendiğini bilmesidir [47]. Karar verme genellikle bir karar vericinin bir karara ilişkin belirsizliği izlediği ve ardından kararı revize ettiği üst biliş ile birlikte gerçekleşmekte olup otomatik olarak uyarılma eğilimindedir. Bu nedenle, karar verme sürecine genellikle üst biliş eşlik etmekte ve bu iki

süreç kaçınılmaz olarak birleştirilmektedir [48]. Ayrıca kişinin problem çözme sürecindeki başarı durumu elde edilen bilgi ve becerilerin etkin şekilde kullanılabilmesini sağlamaktadır.

Kişinin problem çözme sürecindeki başarısı, etkili biçimde bilgi ve becerilerini kullanabilmesindedir. Bunların yanında üst bilişsel kontrol ise, üst bilişsel bilgileri kullanabilme becerisidir [47].

Üst bilişin kontrolünde ayrı bir sinir sisteminin olup olmadığı tartışma konusudur. Bir teoriye göre üst biliş için ayrı bir sinir sistemi varsa ilk karara varıldıktan sonra ortaya çıkması gerekirken, ikinci bir teoriye göre aynı sinir sistemini paylaşıyorlarsa tek bir karar veya yeniden kararın ardından aynı sinirsel aktivitenin ortaya çıkması gerekmektedir [48]. Tartışmalı olan sinir sisteminin varlığına ek olarak üst biliş kontrolünde PFK'nın etkin olduğu görülmektedir. VMPFK'nin ileriye dönük performans yargılarındaki rolü, medial temporal lob bellek yapılarıyla güçlü bağlantıları ve geleceğin hayalindeki rolü ile açıklanabilmektedir. Buna karşılık, geriye dönük güven yargılarında anterior ve dorsolateral PFK'nin rolü, doğru üstbilişsel yorumu kolaylaştırmak için önceki kararlar ilgili bilgileri bütünleştirilmesinde önemlidir [49]. PFK haricinde parietal lobun, üst biliş için önemli bir rol oynayabileceği ve parietal korteks lezyonlarının, performansın bozulmadan kalmasına rağmen hafızayla ilgili geriye dönük güven yargılarında değişikliklere yol açabileceği bildirilmektedir [50].

Beyindeki yapıların öğrenme, problem çözme, karar verme ve üst biliş sürecindeki etkinliğini bilmek, bu süreçteki ortak yapıların birbiri ile etkileşimi hakkında yorum yapabilmeyi sağlayacaktır. Öğrenme, problem çözme, karar verme ve üstbilişsel süreçlerinin birbirine zincirin halkası gibi bağlı olduğu bilinmektedir. Bu halkalardan bir ve/veya birkaç tanesinde yapılacak olan değişiklik diğer süreçleri de etkileyebilmektedir. İlgili süreçlerin var oldukları düzeyden daha iyi bir düzeye gelmesi zincir halkalarının daha güçlü olmasını sağlayacaktır. Bu doğrultuda bu süreçlerde hangi yöntemlerin kullanıldığı ve nasıl değişiklikler yapılarak bu süreçlerin iyileştirilebileceğini bilmek önemlidir.

6. Bilişsel Süreçlerin İyileştirilmesi

Öğrenme, problem çözme, karar verme, üst biliş gibi bilişsel süreçlerin aktivasyonunu gerektiren kavramların iyileştirilmesine yönelik birçok yöntem kullanılmaktadır. İlgili süreçlerin iyileştirilmesinde 'düşünme' kavramı da ön olana çıkmaktadır. Bu başlık altında süreçlerin iyileştirilmesine yönelik kullanılacak yöntemler ve yapılabilecek değişiklikler açıklanacaktır.

Üstbilişsel bilgi ve becerilerin edinilmesinde, strateji öğretimi, kontrol listeleri kullanma, yansıtıcı sorular sorarak destekleme gibi yöntemler kullanılabilir. Kişilere kendi bilişsel süreçlerini izleyebilmelerini yönelik olarak "Sence bu problemi

çözebilir misin?", "Neden bu yolu seçtin", "Bu yol işe yarayacak mı?", "Başka bir yol denenebilir mi?" şeklinde destekleyici sorular kullanılabilir. Bunun yanında herhangi bir çalışmadan öncesinde o çalışma konusundaki ön bilgilerini sorgulamaları sağlanarak kişinin kendi beceri ve çalışmalarını izleme ile değerlendirme olanağı sağlanabilir [51].

Simülasyon, klinik ortamlarda karar verme deneyimleri sağlamak ve teşhis becerilerini geliştirmenin yanı sıra karar verme sürecini incelemek için kullanılabilen bir stratejidir [52]. Kavram haritalama, eleştirel düşünme ve klinik karar verme becerilerini geliştirmek için etkili bir öğretim stratejisidir [53].

Bunların haricinde akademik ve klinik ortamlarda problem çözme için birçok öğrenme stratejisi bulunmaktadır. Rehberli hasta çalışmaları, grup ödevleri verilerek problem çözme, meslekte tartışmalı konular hakkında seminer/toplantı düzenlemek, problemle karşılaşıldığında yapılan ve/veya yapılması gerekenler hakkında beyin fırtınası yapılması, yanlış bir karar alındığında bunun nedeninin düşünülmesi ve bir sonraki sefere nasıl karar alınması gerektiğine dair fırsat sağlanması, tartışmaya teşvik edici vaka sunumlarının yapılması gibi birçok strateji kullanılabilir [54].

Eleştirel düşünme klinik akıl yürütme olmadan öğretilirken, okulun zaman kısıtlamaları ve öğrencilerin mantıklı profesyonel yargı geliştirme ihtiyacı göz önüne alındığında, ikisi tek bir müfredatta birleştirilebilir [55].

Eğitmcilerin eleştirel düşünme becerilerini öğretme biçimi, öğrencilerin öğrenmesini etkilemektedir. Probleme dayalı öğrenme, vaka çalışmaları, sesli düşünme veya yansıtıcı alıştırmalar, rol yapma veya takım tabanlı problem çözme gibi aktif öğrenmeyi içeren eleştirel düşünme müfredatı, öğrencileri eleştirel düşünmeye dahil etmede daha başarılı olmaktadır. Ayrıca, gerçeği arama, meraklılık, açık fikirlilik, muhakeme olgunluğu ve muhakemede güven gibi olumlu zihin alışkanlıklarını besleyen ve sürdüren aktif öğrenme stratejileri, eleştirel düşünme becerilerinin geliştirilmesinde de faydalı olabilmektedir [56].

Problem çözme ve karar verme süreçleri doğrudan eleştirel düşünme yeterliliğine bağlıdır [57]. Literatürün nitel bir incelemesinde hem temel düşünme (yani eleştirel düşünme) hem de üst bilişsel düşünmenin sağlık meslekleri mezunları için önemli olduğu ifade edilmiştir [58]. Ancak eleştirel düşünmeyi öğretmek zor olmakla birlikte problem çözme, klinik akıl yürütme ve ahlaki akıl yürütme becerilerinin geliştirilmesinin sağlık meslekleri eğitimi için önemli olduğu düşünülmektedir [59].

Eleştirel düşünen bireyin belirli becerileri etkili bir biçimde kullanabilmesiyle dikkat çektiğini öne süren ve bu beceriler üzerinde çalışma yapan başka bir araştırmacıya göre temel eleştirel düşünme becerileri, "yorumlama, çözümlenme, değerlendirme, çıkarsama, tanımlama ve kendini düzenleme" olarak 6 basamakta ifade edilebilmektedir [60,61]. Tüm alanlarda

yetkinliğin önemli bir bileşeni olan eleştirel düşünme; sağlık profesyonellerinin yeteneklerinin ve performansının temelini oluşturmakta; eksikliği, tanı ve tedavi hatalarına neden olan bilişsel önyargılara yol açabilmektedir [62].

Bilişsel önyargıların önlenmesi için kişinin muhakemesi üzerine düşünmesi önemlidir. Hatalar ve önyargılar hakkında muhakemelerini izlemeleri, düşünce süreçlerini düzenlemeleri öğretilmelidir. Üst biliş, yansıtıcı uygulama ve bilişsel yanlılık farkındalığı eğitiminin, öğrencilerin uzmanlığa ilerlemesinde ve klinisyenlerin teşhis doğruluğunu geliştirmesine yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Karmaşık bir durum ile karşılaşıldığında ‘tanı molası’ gibi düşünme sürecinde duraklama yapılımasının derinlemesine düşünmeyi ve üst bilişi uyarıya etkili olabileceği bildirilmiştir [63]. Öğrenci ve klinisyenlerin eğitimi hasta güvenliği açısından kilit nokta olarak tanımlanabilir. Bu doğrultuda bahsedilen süreçlerin iyileştirilmesi önem arz etmektedir.

7. Sonuç

Bu derlemede; öğrenmenin, problem çözmenin, karar vermenin ve üstbilişin hangi yapılarda nasıl gerçekleştiği ve bu süreçlerin geliştirilmesi için yapılabilecek iyileştirme yolları konu alınmıştır. Bu doğrultuda öğrenme, problem çözme, karar verme ve üstbiliş sürecinin bir zincirin halkası olduğu ve halkaların sağlamlığının birbirine bağlı olduğu anlaşılmaktadır. Klinik açıdan bu kavramların günlük uygulamalara entegre edilmesi, teşhis becerilerinin iyileştirilmesi, artan verimlilik ve tıbbi hataların azaltılması gibi birçok faktörle ilişkili olup önem arz etmektedir. İlgili süreçlerin sınırlı bilimi çerçevesinde incelenmiş olması, bu süreçlerin iyileştirilmesi ile ilgili çalışmalar hakkında bilgi verilmiş olmasının gelecekteki çalışmalar için yön gösterici olacağı düşünülmektedir. Sınırlı bilimi açısından problem çözme ve karar verme süreçleri başta olmak üzere eleştirel düşünme, üst biliş kavramları hakkında araştırmalarının yapılması hala tartışmalı olan etkileşimlerin açıklanmasında önem arz etmektedir.

8. Teşekkür ve Bilgilendirme

Metin içerisindeki şeklin çizimini yaparak katkı sağlayan İç Mimar Yiğithan Kuntay YILMAZ’a teşekkür ederiz.

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Referanslar

1. Küçükay, A, Karar Vermenin Psikolojisi, *Türkiye Adalet Akademisi Dergisi*, 2018(35), 607-640.
2. Güneş, F, Öğrencilerin düşünme becerilerini geliştirme, *Türklük Bilimi Araştırmaları*, 2012(32), 127-146.
3. Seel, N. M, editor. Encyclopedia of the Sciences of Learning, *Springer Science & Business Media*, 2011.
4. Sakai, J. Core Concept: How synaptic pruning shapes neural wiring during development and, possibly, in disease, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2020, 117(28), 16096-16099.
5. Keleş, E, Çepni, S. Beyin ve öğrenme. *Journal of Turkish Science Education*, 2006, 3(2), 66-82.
6. Weiss, R. P, The Wave of the Brain, *Training & Development*, 2000, 21-24.
7. Erişti, B, Akdeniz, C, Brain-based learning. Ed.: Kaya, Z, Akdemir, A. S, *Learning and teaching: theories, approaches and models*, 2016.
8. Gazzaniga, M. S, Principles of human brain organization derived from split-brain studies, *Neuron*, 1995, 14(2), 217-228.
9. Herrmann-Nehdi, A, Training With The Brain In Mind: The Application of brain dominance technology to teaching and learning, 2002, Session Number 509. <https://study.com/academy/lesson/the-brain-problem-solving-areas-process.html> (accessed 20 Aralık 2021)
10. Korkmaz, Ö, Mahiroğlu, A, Beyin, Bellek ve Öğrenme, *Kastamonu Eğitim Dergisi*, 2007, 15(1), 93-104.
11. MacLean, P. D, The triune brain in evolution: Role in paleocerebral functions, *Springer Science & Business Media*, 1990.
12. Giovana, G, Vitor, V.D.S.L, Leonardo, G. S, Ferreira, M.D, The Triunitary Architecture of Learning Process: Proposal for A Critical Review for Environmental Education. 2019.
13. Çelebi, K, Beyin temelli öğrenme yaklaşımının öğrenci başarısı ve tutumuna etkisi (Doctoral dissertation, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü). 2008.
14. Rajmohan, V, Mohandas, E, The limbic system. *Indian J Psychiatry*. 2007, 49(2), 132-139.
15. de Haan, E. H, Corballis, P. M, Hillyard, S. A, Marzi, C. A, Seth, A, Lamme, V. A, Volz, L, Fabri, M, Schechter, E, Bayne, T, Corballis, M. Split-brain: what we know now and why this is important for understanding consciousness. *Neuropsychology review*, 2020, 30(2), 224.
16. Yılmaz, M, Öğrenme ve bilgi ilişkisi. *Gazi Üniversitesi Gazi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 2009, 29(1), 173-190.
17. Wang, Y, Chiew, V, On the cognitive process of human problem solving, *Cognitive systems research*, 2010, 11(1), 81-92.
18. Robertson, S. I, Problem solving: Perspectives from cognition and neuroscience. *Psychology Press*, 2016, 225-248.
19. Buheji, M. The Trust Project* Building better accessibility to Healthcare Services through Behavioural Economics and Inspiration Labs. *International Journal of Economics, Commerce and Management*, United Kingdom. 2019, 7(2), 526-535.
20. Gold, J. I, Shadlen, M. N, The neural basis of decision making, *Annual review of neuroscience*, 2007, 30.
21. Azak, A, Taşçı, S. Klinik karar verme ve hemşirelik, *Türkiye Klinikleri Tıp Etiği-Hukuku-Tarihi Dergisi*, 2009, 17(3), 178-180.

22. Çil, İ. Karar Analizi. İstanbul Üniversitesi Açık ve Uzaktan Eğitim Fakültesi; Endüstri Mühendisliği Lisans Programı, 2010, 7-53.
23. Thompson, V. A, Why it matters: The implications of autonomous processes for dual process theories— Commentary on Evans & Stanovich *Perspectives on Psychological Science*, 2013, 8(3), 253-256.
24. Fernandes, J. J, Shahnazian, D, Holroyd, C. B, Botvinick, M. M, Subgoal-and Goal-Related Prediction Errors in Medial Prefrontal Cortex, *BioRxiv*, 2018, 245829.
25. Teixeira, C, Rosa, R. G, Rodrigues Filho, E. M, Fernandes, E. O, The medical decision-making process in the time of the coronavirus pandemic, *Rev Bras Ter Intensiva*, 2020, 32(2), 308-311.
26. Williams, C, Neurocognitive mechanisms of Type 1 and Type 2 decision making processes (Doctoral dissertation). Bachelor of Science with Honours, University of Victoria, 2016.
27. Kruglanski, A. W, Gigerenzer, G, Intuitive and deliberate judgments are based on common principles, *Psychological review*, 2011, 118(1), 97.
28. Evans, J. S, Stanovich, K. E, Dual-process theories of higher cognition: Advancing the debate, *Perspectives on psychological science*, 2013, 8(3), 223-241.
29. Guida, A, Gobet, F, Tardieu, H, Nicolas, S, How chunks, long-term working memory and templates offer a cognitive explanation for neuroimaging data on expertise acquisition: a two-stage framework, *Brain and cognition*, 2012, 79(3), 221-244.
30. Pirtošek, Z, Georgijev, D, Gregorič-Kramberger, M, Decision making and the brain: Neurologists' view. *Interdisciplinary Description of Complex Systems: INDECS*, 2009, 7(2), 38-53.
31. Wallis, J. D, Orbitofrontal cortex and its contribution to decision-making, *Annual Review of Neuroscience*, 2007, 30, 31-56.
32. Rosenbloom, M. H, Schmahmann, J. D, Price, B. H, The functional neuroanatomy of decision-making. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 2012, 24(3), 266-277.
33. Bechara, A, Damasio, H, Damasio, A. R, Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex, *Cerebral cortex*, 2000, 10(3), 295-307.
34. Bechara, A, Damasio, H, Tranel, D, Damasio, A. R, The Iowa Gambling Task and the somatic marker hypothesis: some questions and answers, *Trends in cognitive sciences*, 2005, 9(4), 159-162.
35. Martinez-Selva, J. M, Sánchez-Navarro, J. P, Bechara, A, Roman, F, Brain mechanisms involved in decision-making, *Revista de neurologia*. 2006, 42(7), 411.
36. Camille, N, Coricelli, G, Sallet, J, Pradat-Diehl, P, Duhamel, J. R, Sirigu, A, The involvement of the orbitofrontal cortex in the experience of regret, *Science*, 2004, 304(5674), 1167-1170.
37. Fellows, L. K, The functions of the frontal lobes: evidence from patients with focal brain damage, *Handbook of clinical neurology*, 2019, 163, 19-34.
38. The Brain & Problem Solving: Areas & Process. <https://study.com/academy/lesson/the-brain-problem-solving-areas-process.html> (accessed 1 Şubat 2021)
39. Grimaldi, G, Manto, M, Topography of cerebellar deficits in humans, *The Cerebellum*, 2012, 11(2), 336-351.
40. Picton, T. W, Stuss, D. T, Shallice, T, Alexander, M. P, Gillingham, S, Keeping time: effects of focal frontal lesions, *Neuropsychologia*, 2006, 44(7), 1195-1209.
41. Broche-Pérez, Y, Herrera Jiménez, L. F, Omar-Martínez, E, Bases neurales de la toma de decisiones, *Neurología*, 2016, 31(5), 319-325.
42. Yılmaz, O, Soygüder, Z, Neurotransmitter substances and anatomical localizations, *Van Veterinary Journal*, 2017, 28(3), 177-182.
43. Everitt, B. J, Robbins, T. W, Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion, *Nature neuroscience*, 200, 8(11), 1481-1489.
44. Floresco, S. B, Maric, T. L, Ghods-Sharifi, S, Dopaminergic and glutamatergic regulation of effort- and delay-based decision making, *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33(8), 1966-1979.
45. Rogers, R. D, The roles of dopamine and serotonin in decision making: evidence from pharmacological experiments in humans, *Neuropsychopharmacology*, 2011, 36(1), 114-132.
46. Hauser, T. U, Allen, M, Purg, N, Moutoussis, M, Rees, G, Dolan, R. J, Noradrenaline blockade specifically enhances metacognitive performance, *Elife*, 2017, 6, 24901.
47. Özsoy, G. İlköğretim 5. sınıfta üstbilgi stratejileri öğretiminin problem çözme becerisine etkisi, Yayınlanmamış doktora tezi, Gazi Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2007.
48. Qiu, L, Su, J, Ni, Y, Bai, Y, Zhang, X, Li, X, Wan, X, The neural system of metacognition accompanying decision-making in the prefrontal cortex, *PLoS biology*, 2018, 16(4), e2004037.
49. Fleming, S. M, Dolan, R. J, The neural basis of metacognitive ability, *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2012, 367(1594), 1338-1349. doi: 10.1098/rstb.2011.0417.
50. Simons, J. S, Peers, P. V, Mazuz, Y. S, Berryhill, M. E, Olson, I. R, Dissociation between memory accuracy and memory confidence following bilateral parietal lesions, *Cerebral Cortex*, 2010, 20, 479-485
51. Alan, S. Problem genişletme etkinliklerinin problem çözme ve üstbilgi etkisi (Yüksek Lisans Tezi). Ordu Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, 2017, Ordu.
52. Murray, D. J, Freeman, B. D, Boulet, J. R, Woodhouse, J, Fehr, J. J, Klingensmith, M. E, Decision making in trauma settings: simulation to improve diagnostic skills, *Simulation in Healthcare*, 2015, 10(3), 139-145.
53. Wilgis, M, McConnell, J, Concept mapping: An educational strategy to improve graduate nurses' critical thinking skills during a hospital orientation

- program, *The journal of continuing education in Nursing*, 2008, 39(3), 119-126.
54. Musolino, G. M, Jensen, G. M, Clinical Reasoning and Decision-Making in Physical Therapy: Facilitation, Assessment, and Implementation. Capturing Teachable Moments: Developing Clinical Problem-Solving of the Physical Therapist Assistant (Peggy DeCelle Newman), *SLACK Incorporated*, USA, 2020, 207-219.
 55. Cone, C, Godwin, D, Salazar, K, Bond, R, Thompson, M, Myers, O, Incorporation of an Explicit Critical-Thinking Curriculum to Improve Pharmacy Students' Critical-Thinking Skills, *American Journal of Pharmacology Education*, 2016, 80(3), 41.
 56. Facione, N. C, Facione, P. A, Critical thinking and clinical reasoning in the health sciences: An international multidisciplinary teaching anthology, Millbrae^ eCA CA: California Academic Press; 2008.
 57. Simendinger, E, In search of a course design and teaching methods to improve critical thinking skills, *Journal of Health Administration Education*, 2003, 20(3),197-213.
 58. Peeters, M. J, Zitko, K. L, Schmude, K. A, Development of critical thinking in pharmacy education. *INNOVATIONS in pharmacy*. 2016, 7(1).
 59. Reale, M. C, Riche, D. M, Witt, B. A, Baker, W. L, Peeters, M. J, Development of critical thinking in health professions education: A meta-analysis of longitudinal studies, *Currents in Pharmacy Teaching and Learning*, 2018, 10(7), 826-833.
 60. Şenşekerci, E, Bilgin, A, Eleştirel düşünme ve öğretimi. *Uludağ Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 2008, 9(14), 15-43.
 61. Türnüklü, E. B, Yeşildere, S, Problem, problem çözme ve eleştirel düşünme, *Gazi Üniversitesi Gazi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 2005, 25(3), 107-23.
 62. Papp, K. K, Huang, G. C, Lauzon, C, Laurie, M. Delva, D, Fischer, M, Konopasek, L, Schwartzstein, R. M, Gusic, M, Milestones of Critical Thinking, *Academic Medicine*, 2014, 89(5), 715-720.
 63. Royce, C. S, Hayes, M. M, Schwartzstein, R. M, Teaching critical thinking: a case for instruction in cognitive biases to reduce diagnostic errors and improve patient safety, *Academic Medicine*, 2019, 94(2), 187-194.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





DERLEME
REWIEV
CBU-SBED, 2023, 10 (1): 54-59

Besin Kaynağı Olarak Yenilebilir Böcekler

Edible Insects as Food Sources

Şeyma Nurcan Kaldırım^{1*}, Alev Keser¹

¹Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

e-mail: seymakaldirim@gmail.com, akeser@ankara.edu.tr

ORCID: 0000-0003-3770-9198

ORCID: 0000-0002-0812-2489

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Şeyma Nurcan Kaldırım

Gönderim Tarihi / Received:09.02.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 28.03.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.1070550

Öz

Yenilebilir böcekler, binlerce yıl boyunca insanlar için besin kaynağı olmuştur. Günümüzde insanların büyük bir kısmı için böcekler, iğrenç ve korkunç canlılar olarak görülse de, dünyanın pek çok bölgesinde insanların bazı böcekleri tükettiği bilinmektedir. Bununla birlikte, insanların böcek tüketimine olan ilgisi artmakta ve yenilebilir böcek pazar büyüklüğünde büyüme gözlenmektedir. Böcekler, protein ile çeşitli mineraller ve vitaminler açısından zengindir. Böcek üretimi için özel bir alana ihtiyaç duyulmamakta ve çiftlik hayvanlarına kıyasla, böcekler, daha az sera ve amonyak gazı üretmektedir. Bu etkenler, yenilebilir böcekleri sürdürülebilir beslenme için de önemli bir alternatif besin kaynağına dönüştürmektedir. Yenilebilir böceklerin anti-obeziye, antimikrobiyal ve antioksidan özellikleri mevcut olsa da, böcekler, çeşitli biyolojik, kimyasal ve fiziksel tehlikelerin de kaynağı olabilir. Bu nedenle, yenilebilir böcekler ile ilgili araştırmaların artması, böceklere özel mevzuat ve kalite kontrollerinin oluşturulması büyük önem taşımaktadır. Bu derleme makale, yenilebilir böceklerin besin kaynağı olarak kullanımı ile potansiyel yararlı ve zararlı etkileri hakkında bilgi vermek amacıyla yazılmıştır.

Anahtar kelimeler: Besin güvenliği, Sürdürülebilir beslenme, Yenilebilir böcekler.

Abstract

Edible insects have been a source of food for humans for thousands of years. Although insects are seen as disgusting and scary creatures for the majority of people today, it is known that people consume some insects in many parts of the world. However, people's interest in insect consumption is increasing and the edible insect market size is growing. Insects are rich in protein and various minerals and vitamins. Insect production does not require a dedicated area and, compared to farm animals, insects produce less greenhouse gas and ammonia gas. These factors turn edible insects into an important alternative food source for sustainable nutrition. Although edible insects have anti-obesity, antimicrobial and antioxidant properties, insects can also be the source of a variety of biological, chemical and physical hazards. For this reason, it is of great importance to increase researches on edible insects, to establish insect-specific legislation and quality controls. This review article was written to provide information about the use of edible insects as a food source and their potential beneficial and harmful effects.

Keywords: Edible insects, Food security, Sustainable Nutrition.

1. Giriş

Dünya'da, özellikle de Asya, Afrika, Avustralya ve Latin Amerika ülkelerinde yaşayan yaklaşık iki milyar insan tarafından 1900'den fazla böcek türü tüketilmektedir. Böceklerin besin kaynağı olarak tüketilmesine "entomofaji" denilmektedir. En fazla tüketilen böcekler, böcek/beetle (*Coleoptera*) (%31), tırtıllar (*Lepidoptera*)(%18), arılar, eşek

arıları ve karıncalar (*Hymenoptera*)(%14), çekirgeler, cırcır böcekleri (*Orthoptera*)(%13), ağustos böcekleri, yaprak bitleri vb. (*Hemiptera*) (%10), termitler (*Isoptera*)(%3), yusufoçuklar (*Odonata*)(%3), sineklerlerdir (*Diptera*)(%2) [1, 2]. Yenilebilir böcek pazar büyüklüğünün 2019 yılında, 112 milyon \$'ı geçtiği belirtilmekte, 2019 ile 2026

arasında, bu pazarda %47'nin üzerinde bir büyüme olacağı tahmin edilmektedir [3].

Böcek piyasasında, Asya pazarı liderdir [4]. Örneğin Tayland'da ithal edilen böceklerin ekonomik değerinin yılda yaklaşık 40 milyon Tayland Bahtı olduğu öne sürülmektedir [5]. Avrupa pazarı da önemli bir büyüme gösterse de, çoğu Avrupa kültüründe böcekler, “iğrenç canlılar” olarak görülüp, bir tikslenme kaynağıdır [4]. Ancak, günümüzde, bu olumsuz tutumun değiştiği, Avrupalıların da böcek tatma isteğinin olduğu gösterilse de [6] böcek piyasasındaki en büyük engellerden biri, ürünün güvenilirliği, raf ömrü, standardizasyonun güvencesini verebilecek yeterince mevzuat, düzenlemenin mevcut olmamasıdır [7].

Gıda ve Tarım Örgütü (FAO), böcek tüketimini teşvik etmektedir [8]. Çünkü böcekler, kaliteli protein kaynağı olup demir, çinko gibi mineraller açısından zengindir. Ayrıca böcek yetiştirmek için belirli bir araziye ihtiyaç duyulmaması ve çiftlik hayvanlarına kıyasla amonyak emisyonu ve sera gazı üretiminin daha az olması bir diğer nedendir [1]. Örneğin, aynı miktarda protein elde edebilmek için kullanılması gereken arazi, un kurduna kıyasla tavukta 2,30–2,85 kat, sığır etinde ise 7,89–14,12 kat daha fazladır [9].

Diğer yandan Birleşmiş Milletler (BM), yayınladığı raporda dünya nüfusunun 2030'da 8,5 milyara, 2050'de ise 9,7 milyara ulaşabileceğini belirtmiştir [10]. Bu kadar insanın besin ihtiyacının karşılanabilmesi için, mevcut besin üretiminde önemli düzeyde artışa gerek duyulmaktadır. Ancak, küresel ısınma ve iklim değişikliğinin olumsuz etkileri nedeniyle çevresel tahribatin artması, tarım arazileri ile tatlı su kaynaklarının azalması önemli bir sorun teşkil etmektedir. Bu veriler ışığında, yenilebilir böcekler; mikro ve makro algler, kültürlenmiş et gibi alternatif besin kaynağı olarak görülmektedir [7, 8].

2. Böceklerin Besin Olarak Kullanımı

Afrika ve Asya kıtaları başta olmak üzere dünyanın pek çok bölgesinde yenilebilir böcek türlerinin olduğu bilinmektedir [1]. Jongema [11], yenilebilir böceklerle yönelik yayınladığı listede, Türkiye'de de bazı yenilebilir böcek türlerinin bulunduğu görülmektedir.

Aristoteles yazdığı “Historia animalium” adlı kitabında, ağustos böceği tüketimi hakkında bilgi verirken; İskenderiyeli Athenaeus ise bunların ziyafetlerde, iştah açıcı olarak ikram edildiğini belirtmektedir. Herodot “History” adlı eserinde, Burdini göçebelerinin bit tükettiklerinden bahseder. Orta Doğu'da ise, milattan önce 8. yüzyılda Asur kralının sarayında, sopalara dizilmiş çekirgeler tüketildiği bilinmektedir [12]. Çin'de insanlar iki bin yılı aşkın süredir böcek tüketmektedirler [13]. Aborjin kabilelerinin de pek çok çeşit böcek türünü

besin kaynağı olarak kabul ettikleri belirtilmektedir [7].

Günümüzde pek çok insan tarafından böceklerin besin olarak tüketilmemesinde; tarıma dayalı üretimin artması, bazı hayvanların evcilleştirilmesiyle oluşan besin çeşitliliğinin artması, yiyeceklerin depolanabilme imkanlarının gelişmesi, yiyecek kaynağı bulmanın daha istikrarlı hale gelmesi etkili olmuştur [1, 7].

Bununla birlikte yaşanan kıtlık ve savaş gibi olaylar, insanların böcek tüketmeme alışkanlıklarını değiştirmede önemli bir rol oynayabilmektedir. Medine'yi Arap ve İngilizlere karşı savunan Fahreddin Paşa'nın askerleriyle birlikte çekirge ve hurma yediği bilinmektedir. “Medine Müdafaası” adlı kitapta, Fahreddin Paşa “çekirgenin yağ ile kavrulmuş, kavurma şeklinde; haşlanıp, pilavla birlikte; haşlanmış çekirgelerin zeytinyağı ve limon ile birlikte tüketilerek ve çekirgenin et tozu konservesi haline getirilmesi” gibi dört farklı şekilde yenilebileceğinden bahsetmiştir. Ayrıca Fahreddin Paşa, “çekirgenin serçeden pek bir farkının olmadığını” ve “şifa deposu olan çekirgenin yenmesinin de sünnet-i seniye olduğunu” belirtmiştir [14].

ABD'de ve Avrupa'da yenilebilir böcekler ile un, protein barı, kurabiyeler gibi böcek bazlı ürünlere olan ilgi artmaktadır. Örneğin, Hollanda'daki büyük bir süpermarket zinciri, yaklaşık %16 oranında Buffalo kurdu unu (*Lesser mealworm*) içeren burger, şnitzel gibi ürünler satmaktadır [2]. Büyük Britanya kökenli EatGrub çeşitli yenilebilir böcekler içeren, atıştırılabilir, un tarzı ürünleri hem online olarak hem de Sainsbury adlı süpermarket zincirinde satmaktadır [15]. Hollanda'da evcil hayvan veya balıklara yem olarak böcek üreten şirketlerin, insan tüketimi için de böcek üretmeye başladıkları bilinmektedir [2]. Ülkemizde ise canlı yem olarak böcek yetiştiren Mira Canlı Hayvan Böcek adında Antalya merkezli bir şirket vardır. Burada çekirge-cırcır böceği, çeşitli kurtlar ile hamam böceği ve türleri, hayvan yemi olarak satılmaktadır [16].

Tropik bölgelerdeki ülkelerde, çoğu böcekler doğadan toplanmaktaysa da Tayland'da olduğu gibi bazı türler için özel çiftlikler kurulmuştur. Özellikle insan tüketimi için cırcır böcekleri ile hurma biti larvaları üretilmektedir. Günümüzde Tayland'da yüzlerce hurma biti çiftçisi ve binlerce cırcır böceği çiftçisi bulunmakta ve bu böceklerden tonlarca üretilmektedir [2, 5].

Böcek toplama ve tüketiminde mevsimsel etkiler söz konusudur. Afrika'da ve Amazonlar'da yağmurlu havalarda avlanmak sorun olduğu için böcekler tüketim için iyi bir besin kaynağıdır. Asya kıtasında da su türündeki böcekler her mevsim bulunabilirken, bazı böcekler mevsimsel olarak mevcuttur [1].

Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA), 2021 yılında sarı un kurdunun yeni besin olarak insanların tüketmesine onay vermiştir. Sarı un kurdu, *Tenebrio molitor* böceğinin larva formunu ifade etmektedir.

Termal olarak kurularak, böceğin bütün bir şekilde veya toz halinde pazarlanması amaçlanmaktadır [17].

Türkiye’de yenilebilir böcekler eğitime yönelik araştırma sayısı az olmakla birlikte, Erciyes Üniversitesi’nde okuyan 18-23 yaş arasındaki 610 öğrenci ile yapılan bir çalışmada, erkeklerin kadınlara kıyasla böcek tüketmeye daha olumlu baktıkları, genel olarak böcekleri besin olarak tüketme isteğinin %20 olduğu saptanmıştır. Böcek tüketimine olumsuz bakan bireylerin, %47’si böcekleri “iğrenç” olduğu, %19’u “olumsuz tat beklentisi” ve %16’sı “dini nedenler” ile tüketmeyi reddettiğini ifade etmişlerdir [18]. Benzer bir sonuç da Necmettin Erbakan Üniversitesi öğrencileriyle yapılan araştırma sonucunda gözlenmiştir [19].

Ancak yenilebilir böcekleri insanların tatmalarının sağlanması, bu konuda onlara eğitim verilmesi, yenilebilir böcekler kullanılarak yapılan yemek kitaplarının basılması, insanların olumsuz algılarının değiştirilmesinde önemli olabilir [7]. Sosyal medyada yenilebilir böcekler ve ürünleri kullanılarak yapılan yiyecek tarifleri mevcuttur. Meze olarak acachapoli kokteyl, aperatifte Papua’da

kriket ve kızarmış karınca, salata olarak eşek arısı salatası, ana yemek olarak ise körili çekirge ile yaprak ayaklı böcek pizza gibi çeşitli lezzetlerin tariflerine erişim vardır [20]. Bunun yanı sıra solucan unu kullanılarak yapılan böcek kurabiyesi de bir seçenek olarak sunulmaktadır [21].

3.Yenilenebilir Böceklerin Besin Ögesi İçerikleri

Yenilebilir böceklerin, protein, yağ açısından zengin, bakır, demir, çinko gibi çeşitli mikro besin öğeleri için de iyi bir kaynak olduğu belirtilmektedir. Ancak, yenilebilir böceklerin besin ögesi bileşimi açısından önemli farklılıklar bulunmaktadır [22]. Böceklerin cinsi, türü, gelişim evresi gibi böceğe özgü özellikleri ile diyet, habitat ile besin ögesi bileşiminin belirlenmesinde kullanılan yöntemlerin farklılığı gibi çeşitli çevresel özellikler besin bileşimini etkilemektedir [7].

Tablo 1’de farklı gelişim evrelerinin, yenilebilir böceklerin protein ve yağ içeriğine etkisi gösterilmiştir. Larvalar ve yetişkinler farklı türde besinlerle beslenmekteyken; pupalar genellikle hiç besin tüketmemektedir. Farklılıkların görülmesinde bu durum da etkilidir [23].

Tablo 1. Farklı Gelişim Evrelerinin Yenilebilir Böceklerin Protein ve Yağ İçeriğine Etkisi (g/100g)

Böcek Türü	Gelişim Evresi	Protein	Yağ
<i>Tebebrio molitor</i>	Larva	47.7	37.7
	Pupa	53.1	36.7
	Ergin	60.2	20.8
<i>Rhynchophorus phoenicis</i>	Erken Larva	9.1	61.5
	Geç Larva	10.5	62.1
	Ergin	8.4	52.4

Kaynak: [23]

Yenilebilir böcekler protein açısından zengin canlılardır. Çeşitli türlerdeki 236 yenilebilir böceğin kuru maddeye dayalı besin bileşiminin yayınlandığı derlemede, protein içeriği %70’den fazla olan böcek türleri mevcuttur. Bununla birlikte böceklerin protein içerikleri, böceklerin buldukları takımlar arasında da farklılık göstermektedir [22]. Yenilebilir böceklerin genel olarak esansiyel aminoasitler açısından zengin oldukları bilinmektedir, bununla birlikte incelenen böcek türüne göre histidin, triptofan, lizin, metionin+sistein gibi aminoasitler sınırlı düzeyde olabilir [22, 24]. Ramos-Elorduy ve ark. [24], inceledikleri böcek türlerinin in vitro olarak protein sindirilebilirlik derecesini %77 ile %98 arasında saptamışlardır. Bununla birlikte, böceklerdeki protein biyoyararlanımı; kaynama, kavurma gibi ısı işlemlerden etkilenmektedir [25].

Gonimbrasia belina’nın larva formunun 35,2 g / 100 g proteine sahip olduğu tespit edilirken, sığır filetosu (20,1 g / 100 g), at eti (21,5 g / 100 g), tavuk göğüs eti (21,5 g / 100 g) gibi protein açısından zengin etlere

kıyasla bu yenilebilir böceğin daha yüksek protein içeriğine sahip olduğu saptanmıştır [26].

Yağlar, proteinlerden sonra yenilebilir böceklerde en fazla bulunan besin ögesidir. Yenilebilir böcek türlerinin kuru ağırlığa göre ortalama yağ içeriği %13-33 arasında değişirken, bazı türlerdeki yağ içeriği %60’dan fazladır [22]. *Rhynchophorus phoenicis* olarak bilinen Afrika palmye böceği larvasının, %67 gibi yüksek bir yağ içeriği bulunmaktadır [27]. Ekpo ve ark. [28], üç larva, bir tam büyümüş böcek üzerinde yaptıkları çalışma sonucunda, palmitik ve oleik asitlerin larvalardaki; palmitik ve linoleik asitlerin ise tam büyümüş böcekteki temel yağ asitleri olduğunu ve doymuş yağ asitlerin, doymamış yağ asitlerine kıyasla daha az miktarda bulunduğunu saptamışlardır.

Yenilebilir böcekler, demir, bakır, magnezyum, manganez, fosfor, selenyum, çinko gibi mineraller ve riboflavin, pantotenik asit ile biyotin gibi B grubu vitaminleri açısından zengindir. Bununla birlikte türüne göre folik asit içeriği yüksek olan böcekler de mevcuttur [22]. Afrika göçmen çekirgesi (*Locusta*

migratoria L.) ile ev cırcır böceği (*Acheta domesticus* L.)'nin domuz, tavuk ve sığır etinden daha yüksek demir içeriğine sahip olduğu bulunurken; sarı un kurdu (*Tenebrio molitor* L.)'nin içerdiği demir miktarının tavuk ve domuz etinden daha yüksek, sığır etinden daha düşük olduğu tespit edilmiştir [29]. Sığır filetosunun demir içeriği, incelenen diğer dört böcek türünden fazla olsa da, in vitro olarak ölçülen demir biyoyararlanımı; bufalo solucanları (*Alphitobius diaperinus*) ile sığır filetosunda diğer böceklerle kıyasla daha yüksektir. Cırcır böceğinin (*Gryllus bimaculatus*) bakır ve çinko içeriği de, sığır filetosuna kıyasla daha yüksek olduğu belirtilmiştir [30]. Gana'da, Afrika palmiye böceği (*Rhynchophorus phoenicis*) larvasının "akokono" adı verilen geleneksel formunda hazırlanıp, çiğ-kavrulmuş veya yerfıstığı ezmesi ile birlikte tüketildiği bir araştırmada, 6-12 aylık ve 1-3 yaş arası bebek-çocuklarda; akokononun protein ve bakır, magnezyum, çinko gibi mineraller ile çeşitli B vitaminleri, E vitamini ve linoleik asidin iyi bir kaynağı olarak tamamlayıcı gıda şeklinde tüketilebileceği yorumu yapılmıştır [31].

4. Böcek Tüketiminin Potansiyel Sağlık Yararları

Di Mattia ve ark. [32], çeşitli böcekler türlerinin ve omurgasızların su ve yağda çözünen özütlerinin antioksidan kapasitelerinin çekirge, ipek böceği ve cırcır böceklerinin suda çözünür özütlerinin taze portakal suyundan beş kat daha fazla antioksidan kapasiteye sahip olduklarını saptamışlardır. İpek böceği ve ağustos böceğinin yağda çözünen özütlerinin serbest radikalleri süpürücü aktiviteleri/antioksidan kapasiteleri (TEAC) zeytinyağından 2 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Araştırmacılar yenilebilir böceklerin insanlardaki antioksidan rolü için daha fazla kanıtı gerek olduğunu belirtmiştir.

Vespa affinis L., Kuzey-Doğu Hindistan'da geleneksel olarak tüketilen ve artrit gibi hastalıkların hafifletilmesinde kullanılan bir yenilebilir böcektir. *Vespa affinis* L.'in sulu özütünün antioksidan aktivitelerinin incelendiği bir çalışmada, 10 µg/ µL'lik konsantrasyonda önemli bir katalaz (CAT) ve glutatyon-S-transferaz (GST) enzim aktivitesi gösterdiği bulunurken; 5, 7,5 ve 10 µg/ µL konsantrasyonlardaki sulu özütün insan plazması ile inkübe edildiğinde GST ve CAT aktivitelerini uyardığı gözlemlenmiştir. Ek olarak, bu özüt, doza bağlı bir şekilde hem hidroksil hem de süperoksit radikallerinin oluşumunu engelleyebilmiştir [33].

Birçok ülkede geleneksel olarak tüketilen ve sarı un kurdu olarak da bilinen başka bir böcek türü ise *Tenebrio molitor*'dur. *T. molitor* larvalarının anti-adipojenik ve anti-obezite etkilerini in vitro ve in vivo olarak incelenmiş, olgun adipositlerdeki lipid birikimi ve trigliserit içeriğinin larvalar sayesinde önemli derecede azaldığı belirlenmiştir. Besin takviyesi olarak kullanımı incelendiğinde ise, yüksek yağlı diyetle beslenen obez farelere kıyasla, hem bu tip diyetle beslenip hem de oral olarak larva uygulanması, vücut

ağırlığını miktara bağlı olarak %19 ve %25 kadar önemli derecede azaltmıştır [34].

Kim ve ark. [35], *Allomyrina dikotoma* larvalarının, obezitede endoklazmik retikulum (ER) stresi ve iştah düzenleyici nöropeptid sistem üzerindeki etkilerinin inceledikleri bir çalışmada, larvaların etanol ekstraktının intraserebroventriküler uygulamasının, yüksek yağlı diyetle beslenen obez farelerde, ghrelin kaynaklı beslenme davranışı antagonize ederek iştahı azalttığını ve hipotalamustaki iştah düzenlenmesi için mTOR ve MAPK sinyal yollarının gerekli olduğunu bulmuştur. Ayrıca *Allomyrina dikotoma* larvalarının hem in vitro hem de in vivo olarak ER stresi üzerinde güçlü indirgeyici bir etki tespit edilmiştir.

Böceklerin savuma sistemlerinde önemli rol oynayan antimikrobiyal peptitler (AMP) bulunmaktadır. Defensinler, cekropinler, ataksinler, dipterinler, lebosinler gibi çeşitli AMP aileleri vardır. Antibakteriyel, antifungal, antiviral etkiye sahip olmakla birlikte, kanser hücrelerini de öldüren çeşitli AMP'ler bulunmaktadır [36]. Bununla birlikte, böceklerde kitin ve kitooligosakkarit bileşiklerinin antimikrobiyal etki göstererek, bakterilerin büyümesi üzerinde olumsuz etkilerinin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [37].

5. Böcek Tüketiminin Potansiyel Sağlık Riskleri

Yenilebilir böcekler, insan sağlığı için tehdit oluşturabilecek ağır metaller, alerjenler, pestisit kalıntıları, mikotoksinler, bakteriler gibi çeşitli biyolojik, kimyasal ve fiziksel tehlikeler içeriyor olabilir. Böceklerin doğrudan tüketilmesi veya hayvan yemi olarak kullanılması sonucu bireylerde olumsuz etkiler ortaya çıkabilir [8].

Ji ve ark. [38], 1980-2007 yılları arasında, Çin'de besin tüketiminin neden olduğu anafilaktik şok ve ölümcül anafilaksi vaka raporlarının %17,6'sının böcek tüketimine bağlı olduğunu ifade etmişlerdir. Çinli bir adamın 20 adet Sago solucanı yemesi sonucu Takotsubo kardiyomiyopatisi/kırık kalp sendromu geliştirdiği rapor edilmiştir [39]. Ayrıca, ipek böceği pupası (*Bombyx morii*) [40] ile Mopan solucanı (*Imbrasia belina*) [41] tüketilmesi sonucu çeşitli alerjik reaksiyonlar oluştuğunu gösteren vaka raporları bulunmaktadır.

Bununla birlikte, kabuklulara alerjisi olan bireylerde, böcek tüketimi sonucu, bireylerin bağışıklık sistemlerinin çapraz reaktivite ile bağlantılı alerjik reaksiyon gösterebildiği belirtilmektedir [42]. Van Broekhoven ve ark. [43], kabuklular veya ev tozu akarına alerjisi olan bireylerin, yenilebilir üç un kurdu türündeki, başta tropomoyizin olmak üzere çeşitli proteinlere karşı çapraz reaktivite gösterdiği, ısı işlemi uygulansa dahi çapraz reaksiyona giren bazı proteinlerin hala reaktif olduğunu bulmuştur. Tropomiyozin, α-amilaz, kas miyozini, arjinin kinaz gibi çeşitli proteinlerin çapraz reaktivite kaynaklı alerjik reaksiyonlardan sorumlu olduğu düşünülmektedir [44].

İnsan tüketimi için en yaygın kullanılan yenilebilir böcek türlerinden olan un kurdu, Afrika göçmen çekirgesi, ev cırcır böceği ve ipek böceğinde *Toxoplasma gondii* varlığının incelendiği çalışmada, dehidre un kurdu örneklerinde *T. gondii*'nin DNA izleri tespit edilmiştir. Yetersiz hijyen koşulları nedeniyle, *T.gondii*'nin yenilebilir böcekler sayesinde insan besin zincirine girebilme tehlikesi mevcuttur [45]. Orta Avrupa'daki 300 böcek yetiştiren ev çiftliği ile evcil hayvan mağazasından çeşitli türlerde (un kurdu, ev cırcır böceği, Madagaskar tıslayan hamam böceği, Afrika göçmen çekirgesi) canlı yenilebilir böcekler üzerinde yapılan çalışmada, 300 böcek çiftliğinden 244'ünde (%81,33) parazitler tespit edilmiş olup; 91'indeki (%30,33) parazitlerin insanlar için potansiyel olarak patojenik olduğu belirtilmiştir. *Cryptosporidium* spp., *Isospora* spp., gibi insanlar için patojen olan bu parazitlerin, böcek çiftliklerindeki kötü hijyen koşulları nedeniyle oluştuğu yorumu yapılmıştır [46]. Kurutulmuş, derin yağda kızartılmış, toz haline getirilmiş gibi farklı şekillerde muamele edilen 38 yenilebilir böcek numunesinin mikrobiyolojik olarak incelendiği bir çalışmada ise büyük bir kısmı kurutulmuş halde olan böceklerde, *Bacillus cereus*, *Penicillium* spp., *Listeria ivanovii* başta olmak üzere çeşitli bakteri ve mantarlar tespit edilmiştir [47]. Zambiya'da tırtıllar ve termitlerden oluşan kurutulmuş böcekler ve balıklardaki aflatoksin miktarının ölçüldüğü bir çalışmada, *Gynanisa maja* güvesi (11 µg/kg), *Gonimbrasia zambesina* güvesi (12 µg/kg) ve *Macrotermes falciger* termiti (24 µg/kg)'nin ortalama aflatoksin miktarının, Zambiya'daki düzenleyici aflatoksin sınır olan 10 µg/kg'ı aştığı bulunmuştur [48]. Tayland'da dört farklı yenilebilir böcek türünün arsenik, kadmiyum, kurşun ve cıva gibi ağır metaller tespit edilse de, oldukça düşük konsantrasyonlarda olduğu, tüketimin güvenli olduğu belirtilmiştir [49]. Kooh ve ark. [50], sarı un kurdu (*Tenebrio molitor*) tozları için Tehlike Analizleri ve Kritik Kontrol Noktaları (HACCP) planı geliştirmiş, yetişkinler için protein içeceği, çocuk+yetişkin kullanımı için bisküvi ile burger ve bebekler için lapa üretim aşamaları için de hazırlama ve depolama gibi güvenlik açısından analiz edilmiştir. Böceklerin gerek hayvan yemi gerekse insan tüketimi için kullanılmasında çeşitli güvenlik sistemlerine ihtiyaç olduğunun ve HACCP'in, risklerin elimine edilmesinde önemli olduğu belirtilmiştir.

6. Sonuç ve Öneriler

İnsanlar, böcekleri binlerce yıldır besin kaynağı olarak tüketse de, zamanla pek çok insan için böcekler bu özelliğini yitirmiş; yerine korku ve tikslenme kaynağı kalmıştır. Ancak küresel ısınma ve insanların kaliteli-ucuz protein arayışları böcek tüketmesini tekrar gündeme getirmiştir. Günümüzde 1900'den fazla böcek türü, özellikle de Asya, Latin Amerika, Avustralya ve Afrika'daki ülke insanları tarafından tüketilmektedir. Bununla birlikte Avrupa ve ABD pazarı da gelişmektedir. Özellikle de EFSA'nın 2021 yılında *Tenebrio molitor*'u insan tüketimine onay

vermesi yenilebilir böcek sektörü için önemli bir adımdır.

Böcekler, protein, yağ, demir, çinko, bakır ve çeşitli B grubu vitaminleri açısından zengindir. Ek olarak, yapılan araştırmalar yenilebilir böceklerin antimikrobiyal, anti-obezite, antioksidan gibi sağlığa yararlı özelliklerini göstermiştir. Ancak, böcekler, çeşitli fiziksel, kimyasal, biyolojik tehlikelerin kaynağı da olabilmektedir. Bu nedenle yenilebilir böcekleri, insanların ve hayvanların güvenli bir şekilde tüketmeleri için bilimsel araştırmalar yapılmalı, riskler elimine edilmelidir. İnsanlara böcek tüketimi ile ilgili doğru bilgi verilmesi önemli olmakla birlikte, güvenilirliğine yönelik riskleri engellemek için mevzuatlar geliştirilmelidir.

Referanslar

1. Van Huis, A, Van Itterbeeck, J, Klunder, H, Mertens, E, Halloran, A, Muir, G, Vantomme, P, Edible insects: future prospects for food and feed security (No. 171), *Food and Agriculture Organization of the United Nations*, 2013.
2. Van Huis, A, Edible insects are the future? *Proceedings of the Nutrition Society*, 2016, 75(3), 294-305.
3. GMI, Edible Insects Market Size By Product (Beetles, Caterpillars, Grasshoppers, Bees, Wasps, Ants, Scale Insects & Tree Bugs), By Application (Flour, Protein Bars, Snacks), Industry Analysis Report, Regional Outlook, Application Potential, Price Trends, Competitive Market Share & Forecast, 2020 – 2026, <https://www.gminsights.com/industry-analysis/edible-insects-market>, (accessed: 28.09.2021).
4. Orsi, L, Voege, L.L, Stranieri, S, Eating edible insects as sustainable food? Exploring the determinants of consumer acceptance in Germany. *Food Research International*, 2019, 125, 108573.
5. Hanboonsong, Y, Jamjanya, T, Durst, P.B, Six-legged livestock: edible insect farming, collection and marketing in Thailand, *RAP publication*, 2013, 3.
6. Rumpold, B.A, Langen, N, Potential of enhancing consumer acceptance of edible insects via information, *Journal of Insects as Food and Feed*, 2019, 5(1), 45-53.
7. Kim, T.K, Yong, H.I, Kim, Y.B, Kim, H.W, Choi, Y.S, Edible insects as a protein source: a review of public perception, processing technology, and research trends, *Food science of animal resources*, 2019, 39(4), 521.
8. FAO, Looking at Edible Insects From a Food Safety Perspective, <http://www.fao.org/3/cb4094en/cb4094en.pdf>, 2021, (accessed 01.09.2021).
9. Oonincx, D.G, De Boer, I.J, Environmental impact of the production of mealworms as a protein source for humans—a life cycle assessment, *PLoS one*, 2012, 7(12), e51145.
10. United Nations, World Population Prospects 2019 Highlights. https://population.un.org/wpp/Publications/Files/WPP2019_Highlights.pdf, 2019 (accessed 03.09.2021).
11. Jongema, Y, List of edible insects of the world. Wageningen: Laboratory of Entomology, Wageningen University, <https://www.wur.nl/en/Research-Results/Chair-groups/Plant-Sciences/Laboratory-of-Entomology/Edible-insects/Worldwide-species-list.htm>, 2017 (accessed 17.09.2021).
12. Bodenheimer, F.S, Insects as human food: a chapter of the ecology of man. 1nd edn. Springer, Dordrecht, 1951, pp 39-40.
13. Feng, Y, Chen, X.M, Zhao, M, He, Z, Sun, L, Wang, C.Y, Ding, W.F, Edible insects in China: Utilization and prospects, *Insect Science*, 2018, 25(2), 184-198.
14. Bilgin, İ, Medine Müdafaası/ Çöl Kapları Fahreddin Paşa, 25nd edn., Timaş Yayıncılık, İstanbul, 2019, pp 187-194.
15. EatGrub, <https://www.eatgrub.co.uk/>, 2021, (accessed 14.10.2021).
16. HABERTURK, 460 kafeste, 9 farklı çeşit böcek ile Böcek Çiftliği. <https://www.haberturk.com/460-kafeste-9-farkli-cesit-bocek-ile-bocek-ciftligi-1974348>, 2018, (accessed 14/10/2021).
17. EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA), Safety of dried yellow mealworm (*Tenebrio molitor* larva)

- as a novel food pursuant to Regulation (EU) 2015/2283, *EFSA Journal*, 2021,19(1), e06343.
18. Yüksel, E, Canhilal, R, A survey of public opinion about entomophagy in Erciyes University, *Uluslararası Tarım ve Yaban Hayatı Bilimleri Dergisi*, 2018, 4(2), 203-208.
 19. Özkan, M, Güneş, E, Alternatif Gıda Kaynağı Olarak Yenilebilir Böceklerin Kullanımına Dair Bakış Açılarının Değerlendirilmesi, *Journal Of Tourism And Gastronomy Studies*, 2020, 8(2), 839-851.
 20. Karaman, R, Geçmişten günümüze gastronomi trendleri: potansiyel yerli turistlerin yenilebilir böcekler akımına yönelik algılarının ölçülmesi (Master's thesis, Balıkesir Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü), 2019.
 21. Next Food, New entomophages: which insects recipes to try first? <https://www.next-food.net/new-entomophages-which-insects-recipes-to-try-first/>, 2018, (accessed 04.09.2021).
 22. Rumpold, B.A, Schlüter O.K, Nutritional composition and safety aspects of edible insects, *Molecular nutrition & food research*, 2013, 57(5), 802-823.
 23. Meyer-Rochow, V. B, Gahukar, R.T, Ghosh, S, Jung, C, Chemical Composition, Nutrient Quality and Acceptability of Edible Insects Are Affected by Species, Developmental Stage, Gender, Diet, and Processing Method, *Foods*, 2021, 10(5), 1036.
 24. Ramos-Elorduy, J, Moreno, J.M.P, Prado, E.E, Perez, M.A, Otero, J.L, De Guevara, O.L, Nutritional value of edible insects from the state of Oaxaca, Mexico, *Journal of food composition and analysis*, 1997, 10(2), 142-157.
 25. Manditsera, F.A, Luning, P.A, Fogliano, V, Lakemond, C.M, Effect of domestic cooking methods on protein digestibility and mineral bioaccessibility of wild harvested adult edible insects, *Food Research International*, 2019, 121, 404-411.
 26. Orkusz, A, Edible Insects versus Meat—Nutritional Comparison: Knowledge of Their Composition Is the Key to Good Health, *Nutrients*, 2021, 13(4), 1207.
 27. Ekpo, K.E, Onigbinde, A.O, Nutritional potentials of the larva of *Rhynchophorus phoenicis* (F), *Pakistan Journal of Nutrition*, 2005, 4(5), 287-290.
 28. Ekpo, K.E, Onigbinde, A.O, Asia, I.O, Pharmaceutical potentials of the oils of some popular insects consumed in southern Nigeria, *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2009, 3(2), 051-057.
 29. Mwangi, M.N, Ooninx, D.G, Stouten, T, Veenenbos, M, Melse-Boonstra, A, Dicke, M, Van Loon, J.J, Insects as sources of iron and zinc in human nutrition, *Nutrition research reviews*, 2018, 31(2), 248-255.
 30. Latunde-Dada, G.O, Yang, W, Vera Aviles, M, In vitro iron availability from insects and sirloin beef, *Journal of agricultural and food chemistry*, 2016, 64(44), 8420-8424.
 31. Parker, M.E, Zobrist, S, Lutterodt, H.E, Asiedu, C.R, Donahue, C, Edick, C, Mansen, K, Peltó, G, Milani, P, Soor, S, Laar, A, Engmann, C.M, Evaluating the nutritional content of an insect-fortified food for the child complementary diet in Ghana, *BMC nutrition*, 2020, 6(1), 1-11.
 32. Di Mattia, C, Battista, N, Sacchetti, G, Serafini, M, Antioxidant activities in vitro of water and liposoluble extracts obtained by different species of edible insects and invertebrates, *Frontiers in nutrition*, 2019, 6, 106.
 33. Dutta, P, Dey, T, Manna, P, Kalita, J, Antioxidant potential of *Vespa affinis* L., a traditional edible insect species of North East India, *PLoS One*, 2016, 11(5), e0156107.
 34. Seo, M, Goo, T.W, Chung, M.Y, Baek, M, Hwang, J.S, Kim, M, Yun, E.Y, *Tenebrio molitor* larvae inhibit adipogenesis through AMPK and MAPKs signaling in 3T3-L1 adipocytes and obesity in high-fat diet-induced obese mice, *International journal of molecular sciences*, 2017, 18(3), 518.
 35. Kim, J, Yun, E.Y, Park, S.W, Goo, T.W, Seo, M, *Allomyrina dichotoma* larvae regulate food intake and body weight in high fat diet-induced obese mice through mTOR and Mapk signaling pathways, *Nutrients*, 2016, 8(2), 100.
 36. Wu, Q, Patočka, J, Kuča, K, Insect antimicrobial peptides, a mini review, *Toxins*, 2018, 10(11), 461.
 37. Selenius, O, Korpela, J, Salminen, S, Gallego, C.G, Effect of chitin and chitooligosaccharide on in vitro growth of *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Escherichia coli* TG, *Applied Food Biotechnology*, 2018, 5(3), 163-172.
 38. Ji, K, Chen, J, Li, M, Liu, Z, Wang, C, Zhan, Z, Wu, X, Xia, Q, Anaphylactic shock and lethal anaphylaxis caused by food consumption in China, *Trends in food science & technology*, 2009, 20(5), 227-231.
 39. Yew, K.L, Kok, V.S.L, Exotic food anaphylaxis and the broken heart: sago worm and takotsubo cardiomyopathy, *Medical Journal of Malaysia*, 2012, 67(5), 540-541.
 40. Ji, K.M, Zhan, Z.K, Chen, J.J, Liu, Z.G, Anaphylactic shock caused by silkworm pupa consumption in China, *Allergy*, 2008, 63(10), 1407-1408.
 41. Okezie, O.A, Kgomotso, K.K, Letswiti, M.M, Mopane worm allergy in a 36-year-old woman: a case report, *Journal of medical case reports*, 2010, 4(1), 1-4.
 42. De Marchi, L, Mainente, F, Leonardi, M, Scheurer, S, Wangorsch, A, Mahler, V, Piolli, R, Sorio, D, Zoccatelli, G, Allergenicity assessment of the edible cricket *Acheta domestica* in terms of thermal and gastrointestinal processing and IgE cross-reactivity with shrimp, *Food Chemistry*, 2021, 359, 129878.
 43. Van Broekhoven, S, Bastiaan-Net, S, de Jong, N.W, Wichers, H.J, Influence of processing and in vitro digestion on the allergic cross-reactivity of three mealworm species, *Food chemistry*, 2016, 196, 1075-1083.
 44. Van der Fels-Klerx, H.J, Camenzuli, L, Belluco, S, Meijer, N, Ricci, A, Food safety issues related to uses of insects for feeds and foods, *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 2018, 17(5), 1172-1183.
 45. Percipalle, M, Salvaggio, A, Pitari, G.M, Giunta, R.P, Aparo, A, Alfonzetti, T, Marino, A.M.F, Edible Insects and *Toxoplasma gondii*: Is It Something We Need To Be Concerned About? *Journal of Food Protection*, 2021, 84(3), 437-441.
 46. Gałęcki, R, Sokół, R, A parasitological evaluation of edible insects and their role in the transmission of parasitic diseases to humans and animals, *PLoS One*, 2019, 14(7), e0219303.
 47. Grabowski, N.T, Klein, G, Microbiology of processed edible insect products—Results of a preliminary survey, *International Journal of Food Microbiology*, 2017, 243, 103-107.
 48. Kachapulula, P.W, Akello, J, Bandyopadhyay, R, Cotty, P.J, Aflatoxin contamination of dried insects and fish in Zambia, *Journal of Food Protection*, 2018, 81(9), 1508-1518.
 49. Köhler, R, Kariuki, L, Lambert, C, Biesalski, H.K, Protein, amino acid and mineral composition of some edible insects from Thailand, *Journal of Asia-Pacific Entomology*, 2019, 22(1), 372-378.
 50. Kooh, P, Jury, V, Laurent, S, Audiat-Perrin, F, Sanaa, M, Tesson, V, Federighi, M, Boué, G, Control of Biological Hazards in Insect Processing: Application of HACCP Method for Yellow Mealworm (*Tenebrio molitor*) Powders, *Foods*, 2020, 9(11), 1528.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





DERLEME

REWIEV

CBU-SBED, 2023, 10 (1): 60-66

Yeni Küçük Kodlamayan RNA Sınıfı: tiRNA

New Class of Small Non-coding RNAs: tiRNA

Deniz Özdemir¹, Can Ali Ağca^{1*}

¹Bingöl Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, BİNGÖL, TÜRKİYE

e-mail: ozdemr.dnz@gmail.com, c.aliagca@bingol.edu.tr

ORCID No: 0000-0001-7659-742X

ORCID No: 0000-0002-0244-3767

*Sorumlu yazar: c.aliagca@bingol.edu.tr

Gönderim Tarihi / Received:28.06.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 05.01.2023

DOI: 10.34087/cbusbed.11317191

Öz

Küçük kodlamayan RNA'lar, kanser gelişimi, tanı ve tedavisinde, işlevleri nedeniyle her geçen gün daha da önem kazanmaktadır. Hüresel stres sırasında anjiyogenin aracılı olgun tRNA'nın ayrılması ile tiRNA yapıları meydana gelmektedir. tiRNA'lar antikodon kesim bölgesini barındırıp barındırmadığına bağlı olarak 3' ve 5' tiRNA'lar olarak sınıflandırılmaktadır. tRNAlar hücre stres yanıtına karşı nöroprotektif etki göstermesi ve başta kanser olmak üzere çeşitli insan hastalıklarının gelişiminde etkin roller oynamaktadır. tiRNA fonksiyonlarının derinlemesine çalışılması ile yeni yaklaşımların keşfedilmesi ve potansiyel terapötik biyobelirteçlerin hedeflenmesi öngörülmektedir. Bu yeni küçük kodlamayan RNA'ların sınıflandırmasını, biyogenezisini ve biyolojik rolünü kanseri tedavi etmek için yeni terapötik hedefler sağlayabileceği öngörülmektedir.

Anahtar kelimeler: Anjiyogenin, Kodlanmayan RNA, tRNA, Nöroprotektif, tiRNA.

Abstract

Small non-coding RNAs are gaining more and more importance in cancer development, diagnosis and treatment because of their functions. During cellular stress, tiRNA structures are formed by angiogenin-mediated cleavage of mature tRNA. tiRNAs are classified as 3' and 5' tiRNAs depending on whether they contain the anticodon cleavage site. tRNAs play an active role in the neuroprotective effect against cell stress response and in the development of various human diseases, especially cancer. Exploring new approaches with in-depth study of tiRNA functions and targeting potential therapeutic biomarkers are envisaged. It is predicted that this new class of small non-coding RNA may provide new therapeutic targets to treat cancer in its classification, biogenesis and biological role.

Keywords: Angiogenin, , Neuroprotective, Non-coding RNA, tRNA, tiRNA.

1. Giriş

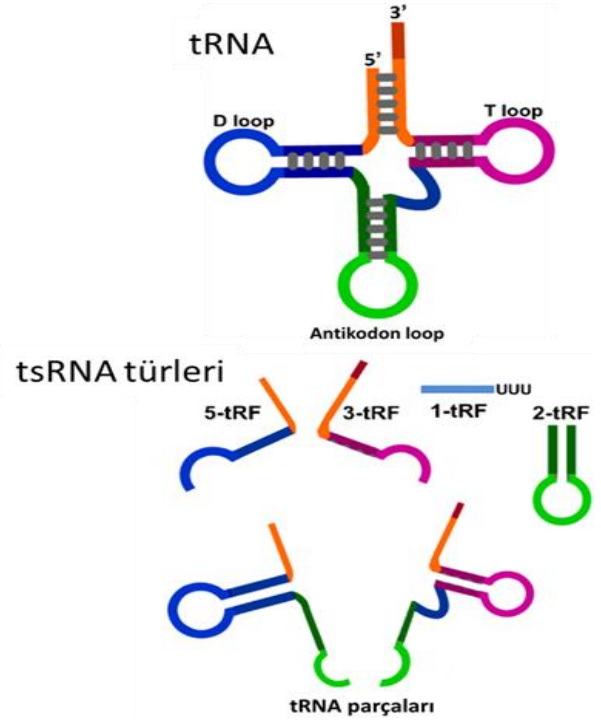
RNA, bir zamanlar çoğunlukla DNA'da bulunan kodlanmış bilgiyi taşıyan bir haberci olarak görev aldığı düşünülmekteydi [1]. Bu nedenle ribozom gibi diğer organellerin kodu proteine dönüştürmesi fikri öne sürülmüştü [2]. Son 30 yılda araştırmacılar, birden fazla RNA türünün olduğunu keşfetmişler [3]. Bunlar arasında, hüresel süreçlerde önemli roller oynamasına rağmen, protein kodlanmayan RNA'ların (ncRNA) varlığını ön plana çıkarmıştır [3, 4]. Çığır açıcı konulardan biri olan , ncRNA'nın önemi yakın zamana kadar bilinmemekteydi [3]. Yeni nesil sekanslama ile ncRNA'ların belirlenmesi, araştırmacıların hastalık

gelişimi üzerine düşünme biçimlerinin değişmesine neden olmuştur [5]. ncRNA' lar, insan genomu kaynaklı-RNA'ların %90'ından fazlasını oluşturduğu bilinmektedir. Ancak>50.000'den fazla bilinen ncRNA'nın çoğu, yalnızca son 10 yılda keşfedilmiş ve birçoğunun fonksiyonu henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. [6, 7]. ncRNA' lar, protein kodlama potansiyeli olmayan RNA transkriptleri olup, küçük ncRNA'lara (sncRNA'lar, 18~200 nt) [8], uzun ncRNA'lara (lncRNA'lar, >200 nt) [9] ve dairesel RNA'lar (circRNA'lar) [9] olmak üzere 3 kısma ayrılmaktadır. Küçük kodlayıcı olmayan RNA'lar (sncRNA'lar), hücrelerin içinde ve dışında yaygın olarak

bulunmaktadır [10]. sncRNA'lar, arasında mikroRNA'lar (miRNA'lar) [11], küçük enterferans yapan RNA'lar (siRNA'lar) [12], küçük nükleer RNA'lar (snRNA'lar) [13], PIWI etkileşimli RNA'lar (piRNA'lar) [14] ve tRNA'dan türetilen stres kaynaklı RNA'lar (tiRNA'lar) [15] dahil olmak üzere farklı alt tipler şeklinde sınıflandırılmaktadır [16]. Hücre içerisinde yaklaşık olarak RNA miktarı %85'ni ribozomal (rRNA), %10-12, transfer-RNA'lar (tRNA) ve %2-5 ise mRNA'lar oluşturmaktadır [17, 70]. tRNA'lar mesajcı RNA (mRNA)'dan amino asitleri ribozoma getiren ve geçici taşıyıcıları olarak hareket eden moleküllerdir [18]. Böylece tRNA'lar nükleotid ve amino asit dizileri arasında aracı görevi görmektedirler. tRNA ise ilk karakterize edilen kodlamayan RNA'dır [6, 17]. tRNA genleri tRNA'ları üretmek için, RNA polimeraz III (RNA Pol III) tarafından öncül tRNA'lar (ön tRNA'lar) olarak kopyalanmaktadır [19]. tRNA olgunlaşması sırasında, 5' lider ve 3' fragman dizisi, sırasıyla RNase-P ve RNase-Z tarafından çıkarılmaktadır. pre-tRNA'da bulunan bazı intron dizileri ise, RNA endonükleazı tarafından eklenmektedir. Son olarak, trinükleotid 'CCA', tRNA nükleotidiltransferaz enzimi tarafından fragmansız tRNA'nın 3' ucuna eklenmektedir [20]. Sitoplazmaya taşınmadan önce, olgun tRNA, doğru yapının oluşması ve hücresel nükleazların toleransı için gerekli olan transkripsiyon sonrası modifikasyona uğramaktadır [21, 22]. Olgun tRNA, D, T, antikodon ve değişken döngüleri içeren L-şekilli üçüncül yapıda katlanmaktadır [23]. Geçtiğimiz on yılda, tRNA'nın protein sentezindeki biyolojik işlevi kapsamlı bir şekilde çalışılmıştır. RNA ve aminosil-tRNA'nın stres tepkisi, hücre proliferasyonu, translasyon inhibisyonu, ve genom stabilitesinin korunması gibi sorumlu düzenleyici moleküller olarak hizmet ettiği ortaya çıkarılmıştır [24, 25]. Bu düzenleyici roller, hem bozulmamış tRNA'lar hem de tRNA'dan türetilen küçük kodlamayan RNA'lar (tsncRNA'lar) tarafından yapılmaktadır. tsncRNA'lar genellikle yeni nesil dizileme (NGS) veri setlerinde bulunmakta ve tRNA bozunma ürünleri olarak kabul edilmektedir [26, 27]. Küçük RNA'lar (tsRNA'lar) ise, tRNA'dan türetilen küçük ncRNA'lar olarak adlandırılmaktadır [28]. Yakın zamanlı çalışmalar, tsRNA'ların tRNA bozunma ürünleri olarak düşünüldüğü ve birden fazla işlevsel görevi olduğunu göstermektedir. Uzunluk ve bölünme bölgesine bağlı olarak, tsRNA genel olarak iki türe ayrılmaktadır. Bunlar tRNA'dan türetilen stres kaynaklı RNA (tiRNA) ve fonksiyonel rolleri farklılık gösteren tRF' yapılarıdır (Şekil.1) [24, 29].

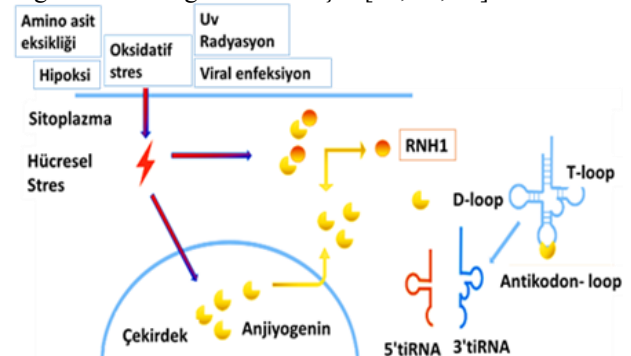
1.2. tiRNA'ların Biyosentezi ve Özellikleri

RNA metabolizması, stres tepkilerinin ve karmaşık sinyalleşme ağının vazgeçilmez bir bileşenidir. MikroRNA'lar, lncRNA'lar ve tRNA'lar dahil olmak üzere çeşitli RNA türlerinin hücresel strese tepki yollarında yer aldığı bildirilmiştir [30]. Özellikle tRNA'lar, stresli koşullar altında yoğunluğunu değiştirerek protein sentezini düzenlemektedir [24, 31]. Hücresel stres ile birlikte aktive olan, ribonükleazlar olgun tRNA'ları parçalayarak çeşitli fonksiyonel yapılar



Şekil 1. tRNA'nın yapısı ve tsRNA'ların sınıflandırılması. tRNA'nın ikincil yapısının şematik gösterimi. tsRNA türleri: 1-tRF (ribozomal RNA öncüsünün 3' fragmanında RNase Z tarafından bölünür), 2-tRF (ribonükleaz tarafından üretilir), 3-tRF'ler ve 5-tRF'ler, 5' tiRNA ve 3' tiRNA antikodon döngüsünden ayrılarak meydana gelirler [72].

üretmektedir. tRNA parçalanması, olumsuz bir ortam altında hücrenin hayatta kalmasını teşvik etmek için korunmuş bir yanıt olarak kabul edilmektedir [32]. tRNA parçaları ilk olarak 1969'da tanımlanmıştır [33]. tRNA parçaları, hipoksi, oksidatif, ısı şoku ve beslenme eksikliği gibi stres koşulları altında gerçekleştiğinden, tRNA'dan türetilen stres kaynaklı tiRNA'lar olarak adlandırılmaktadırlar [34]. tiRNA, RNaz anjiyogenin (ANG) tarafından antikodon döngüsünde olgun tRNA'dan ayrılmakta ve 31-40 nt uzunluğunda RNA iplikleri şeklinde oluşmaktadır [35]. tiRNA'lar, ilk olarak amino asit yoksunluğuna yanıt olarak Tetrahymena termofilinde keşfedilmiştir [36]. tiRNA oluşumu daha sonra bakteri, mantar ve memeli hücreleri gibi diğer organizmalarda gözlemlenmiştir [37, 38, 39].



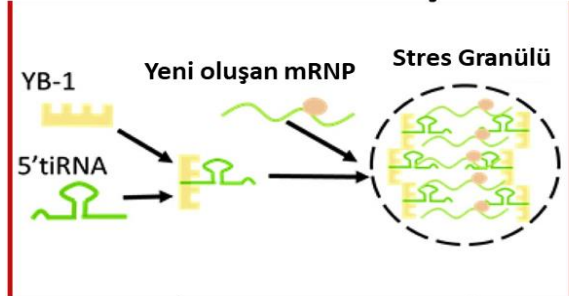
Şekil 2. tiRNA'ların hücresel stress ile oluşumu. tiRNA'ların biyogenezi. Stres koşulları altında, ANG, çekirdekteki tiRNA'ları sitoplazmaya yer değiştirerek sitoplazmada birikerek ve RNH1 (ribonükleaz inhibitörü)'i ayırarak aktive etmektedir. Daha sonra ANG, tRNA'nın antikodon bölgesine bağlanarak 5' ve 3' tiRNA'ları oluşturmaktadır [34].

RNaz A süper ailesinin bir üyesi olan ANG, sitoplazmada RNH1 (RI veya ANG inhibitörü olarak da bilinir) ile kompleks halinde bulunan nükleer bir proteindir. Strese yanıt olarak ANG, çekirdekte sitoplazmaya yer değiştirmekte ve RNH1'den ayrılmaktadır [40]. Olgun tRNA'lar, anjiyogenin (ANG) tarafından antikodon halkalarında 5'-tRNA (5'-tiRNA'lar) [41] ve 3'-tRNA yapıları (3'-tiRNA'lar) [40] şeklinde ayrılmaktadır (Şekil 2). 5'-tiRNA'lar, olgun tRNA'ların 5'-ucundan antikodon döngüsünün sonuna kadar bölünmektedir. 3'-tiRNA ise anti-kodon döngüsündeki nükleotitte başlamakta ve olgun tRNA'ların 3'-uçlarına kadar ilerlemektedir [40]. Böyle bir bölünme anlık translyasyon durmasına neden olsada, tRNA havuzunun sadece küçük bir kısmı (<%5) bölündüğü için 5'/3'-tRNA oluşumu neredeyse gözlenmemektedir [35, 39].

1.3. tiRNA'ların Biyolojik Roller

tsRNA'lar, çeşitli stres faktörlerine yanıt olarak birikmekte ve hücre içerisinde efektör moleküller olarak ortaya çıkmaktadır [35]. tsRNA, protein translyasyonu ve gen ekspresyonu, hücrel sağkalımı ve inflamatuvar yanıtları kontrol etmektedir [34]. Stres granülleri, hücrel strese yanıtta veya protein translyasyonun engellendiği durumda ortaya çıkan sitoplazmik RNA-protein kompleksleridir [43]. Stres granüllerinin dinamik yapısının yıkılması durumunda, protein translyasyon araçlarının serbest bırakılması translyasyonun düzenlenmesine katkı sağlamaktadır [44]. Emara ve ark. [45] yaptıkları bir çalışmada 5'monofosfat modifikasyonu ile ANG aracılı 5'tiRNA oluşumunu gerektiren fosfo-eIF2a'dan bağımsız bir stres granülü oluşumu mekanizmasını tanımlamışlardır. Daha fazla analiz ile, 5'tiRNAların soğuk şok alanı yoluyla YB-1'e (Y kutusu transkripsiyon faktörü) bağlandığını ve bunun, durmuş translyasyon komplekslerinin stres granüllerine paketlenmesi için gerekli olduğunu ortaya koymuştur (Şekil 3) [46]. Stres granülleri içerisinde yer alan tiRNA varlığının, protein translyasyonu üzerine doğrudan etkileri bulunduğu bilinmektedir. Yamasaki ve ark. [35] bir dizi yayında, eIF2a fosforilasyonundan bağımsız olan protein translyasyonunun tiRNA aracılı bir inhibisyonunun olduğunu göstermiştir. Stres koşulları altında, tiRNA'nın anjiyogenin tarafından bölünmesi, 3' ve 5'tiRNA seviyesini arttırmaktadır [35, 37].

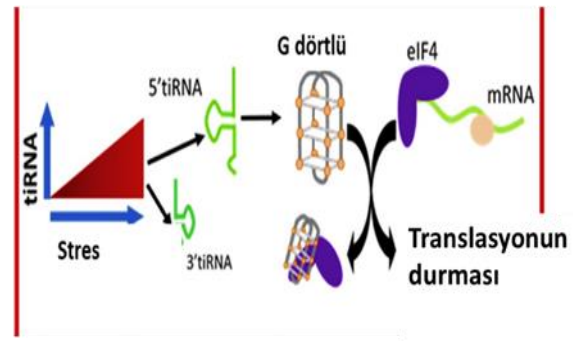
Stres Granüllerinin Oluşumu



Şekil 3. tiRNA'ların stress granülleri oluşumuna etkisi. 5'tiRNA, YB-1'i soğuk şok alanı yoluyla, durmuş translyasyon komplekslerini stres granüllerine paketlenmek için bağlamaktadır [46].

5'tiRNAAla ve 5'tiRNACys gibi bir terminal oligoguanin (TOG) motifi içeren spesifik 5'tiRNA'lar, doğrudan eIF4G'nin HEAT alanına bağlanan G-dörtlü (G4) yapılarını oluşturmaktadır. Bu durumda translyasyon durdurur ve bozulmaya neden olmaktadır (Şekil 4). Hücrenin translyasyon durumu ve stres granülü oluşumu poliribozom kompleksinin bütünlüğünü korumaya hizmet etmektedir. Artan kanıtlar ile birlikte, anjiyogenin (ANG) aracılı tiRNA'nın koruyucu olması, nöronların hayatta kalmasını desteklediğini göstermektedir [47, 48]. tiRNA'nın bir alt kümesinin, translyasyona spesifik olarak bağlandığı, inhibe ettiği ve durmuş translyasyon komplekslerini stres granüllerine paketlediğini göstermektedir (Şekil 4). Daha da önemlisi, stres yanıtının birincil rolü, hücrel sağkalımı arttırmaktır. ANG, bilinen nöroprotektif bir faktördür. Anderson ve arkadaşları, G4 tarafından oluşturulan tiRNA'nın ve kararlı DNA analoglarının motor nöronlar tarafından alındığını göstermiştir. Bu durumda, ANG'nin tiRNA üretimi yoluyla nöroprotektif bir görevinin olabileceği düşünülmektedir [47].

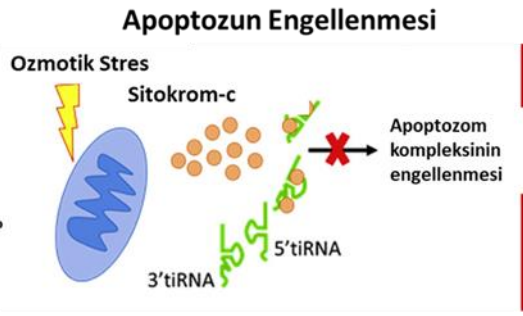
Protein Translyasyonun inhibisyonu



Şekil 4. tiRNAların translyasyon üzerindeki rolü. Hücrel stres, tiRNA (terminal oligoguanin (TOG) motifi 5'tiRNA)ların oluşumunu arttırmaktadır. 5'tiRNA'lar, G dörtlü (guanin açısından zengin diziler) yapılar meydana getirerek mRNA'nın uç (m7GTP) üzerine bağlanabilen translyasyon başlama faktörü (eIF4)'ü uzaklaştırarak translyasyon inhibe edilmektedir [44, 45].

ANG, nöronları korumak için astrositlerde tiRNA üretimi yoluyla da hareket edebilmektedir [49]. Aksine, bu stres tepki mekanizmasının düzensizliğinin nöronal hücre ölümüne neden olduğu gösterilmiştir. NSun2 inhibisyonunun yol açtığı tiRNA'nın hipo-metilasyonu, ANG tarafından bölünmesi, protein translyasyonunda azalmaya yol açarak 5'tiRNA birikimini arttırmaktadır. Bu durum, nöron boyutunun azalmasına, hücre ölümünün artmasına ve sinaps oluşumunda bozulmaya neden olmaktadır [50].

Ozmotik stres ile indüklenen tiRNA (5' ve 3') 'ların mitokondriden salınan sitokrom-c'leri alıkoyarak apoptotik proteaz aktive edici faktör 1 (APAF1) ile etkileşimi ortadan kalkmaktadır. Bunun sonucunda apoptozom kompleksi oluşmamakta ve programlı hücre ölümü tip-1 (Apoptoz) engellenmektedir [51].



Şekil 5. tiRNA ile apoptozun engellenmesi.

tiRNA'nın, protein translasyonu veya gen ekspresyonu üzerindeki etkilerinin yanı sıra, proapoptotik sinyalleşme kaskadını inhibe ederek nöronal sağkalımı etkilediği bilinmektedir. Fare embriyonik fibroblastlarında ve hiperozmotik stres altındaki primer kortikal nöronlarda, ANG'nin apoptozom oluşumunu baskılayarak hayatta kalmayı arttırdığı tespit edilmiştir. Bu süreç, bir ribonükleoprotein kompleksinde sitokrom c ile etkileşime giren, apoptozom oluşumunu ve kaspaz-3 aktivasyonunu sınırlayan tiRNA'ların üretilmesine bağlanmaktadır (Şekil 5) [51].

1.4. tiRNA'lar ve Kanser

tiRNA'lar normal şartlar altında hücreleri hipoksi koşullardan korumaktadır. Bu nedenle, kanser gibi strese bağlı hastalıklarda rol oynayabileceklerini göstermektedir. Kanseri gelişimini ve ilerlemesini uyarıcı bir tümör anjiyogenik faktörü olan ANG, birçok katı tümörde yukarı regüle edilmektedir [25, 49]. Ayrıca ANG olgun tRNA'ları tiRNA'lara bölmek için bir ribonükleaz görevi görmektedir [53]. Dhahbi ve ark. [55] serum küçük RNA'larının, normal kontrollere kıyasla meme kanseri hastalarında spesifik tiRNA'ların yükseldiğini ve klinikopatolojik özelliklerle ilişkili olduğunu tespit etmiştir. Bu bulgular, tiRNA'ların kanserle ilişkili olduğunu ve aynı zamanda kanser taraması için potansiyel biyobelirteçler olarak hizmet edebileceğini göstermektedir [56]. Ayrıca, son çalışmalar, tiRNA'ların kanser gelişiminde önemli ölçüde rol oynadığını bildirmektedir.

Örneğin, Honda ve ark. [60], bazı spesifik 5'-tiRNA'ların meme ve prostat kanserlerinde hücre proliferasyonunu arttırdığı görüşündedirler. Shao ve ark. [61] hormona bağımlı kanserlerin yanı sıra, 5'-tiRNA-Leu-CAG seviyesinin NSCLC (Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri) hücre dizilerinde ve serumda yüksek miktarda bulunduğunu keşfetmişlerdir. Bu özel tiRNA'lar, hücre proliferasyonunu ve hücre döngüsünü teşvik ederek NSCLC tümör oluşumuna neden olmaktadır. Bunun yanı sıra kolorektal kanserde (CRC) ise, 5'-tiRNA-Val'inin tümör metastazı ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, bir anjiyogenin tiRNAs (tiRNA'ların) hücre göçünü ve CRC metastazını desteklediği öne sürülmüştür [15]. Tao ve ark. [69] spesifik bir tiRNA (5'tiRNA-His-GTG), HIF1 α /ANG eksenini aracılığıyla hipoksiye yanıt vererek ve büyük tümör baskılayıcı kinaz 2 (LATS2)'yi

düzenleyerek kolorektal kanser ilerlemesinde destekleyici bir fonksiyonu olduğu rapor edilmiştir.

Bazı çalışmalarda kanser ilerlemesini baskılayabilecek bir kaç tiRNA'nın, aşağı regüle edildiği belirlenmiştir [62]. Ancak, Mo ve ark. [54] 5'-tiRNA-Val'in FZD3/Wnt/ β -Catenin sinyal yolunu inhibe ederek meme kanseri hücrelerinin çoğalmasını, göçünü ve istilasını baskıladığını kanıtlamışlardır. Zheng ve ark. [66] mide kanseri hücrelerinde tiRNA-Val-CAC-001'i aşırı eksprese ederek, metastazı ve proliferasyonu inhibe etti, ve apoptozun aktive olduğu görülmüş. Yine tiRNA-Val-CAC-0012 inhibisyonunun ise, metastazı ve proliferasyonu arttırıp, apoptozu ise azalttığını ortaya çıkarmışlardır. Deng ark. [67] laringeal skuamöz hücreli karsinom (LSCC)'da spesifik bir 5'-tiRNA ile fosfoinositid 3-kinaz katalitik alt birimini (PIK3CD) doğrudan susturarak LSCC'de hücre büyümesini, çoğalmasını ve göçünü baskılayabileceğini göstermişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada ise Han ve ark. [68] tiRNA-Gly, RBM17 proteinine bağlanarak ve papiller tiroid kanserinde alternatif splicingi aktive ederek hücre çoğalmasını ve göçünü artırıcı bir yönde etki ettiği tespit edilmiştir. Yine bu çalışmada, tiRNA-Gly'nin susturulması ile ters yönde bir etkinin'de olduğu görülmüştür. Benzer bir araştırmada Qin ve ark. [71] tanımlanan yeni bir tiRNA-Gly-GCC-1'in, mesane kanserinin ilerlemesinde teşvik edici bir görevinin toll bezeri resöptörü TLR4'ü hedefleyerek yaptığını ortaya çıkarmışlardır. tiRNA-Gly-GCC-1'in aşağı regülasyonu sonucunda ise, hücre çoğalması göçünü ve apoptozu teşvik edebileceğini gösterdiler.

tiRNA'ların çeşitli kanserlerde farklı roller oynayabileceği düşünülmektedir (Tablo 1).

Çoğu tiRNA üretiminin, ANG artışının bir sonucu olarak kanser dokularında arttığı bildirilmiştir. Kanseri ilerlemesinde esas olarak, 3'-tiRNA'dan ziyade 5'-tiRNA'ların yer aldığı gösterilmektedir [63]. Bununla birlikte, tiRNA'ların ayrıntılı işlevlerinin ve kansere karşı koruyucu bir etkisinin belirlenmesi için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Böylece, tiRNA'ların ayrıntılı işlevi ve tiRNA'ların kansere karşı koruyucu bir etki sağlayıp sağlamadığı daha fazla araştırma gerektirmektedir [63, 64].

2. Sonuç

Yapılan çalışmalar, tiRNA'ların hücre stres yanıtlarında işlevsel ve koruyucu adaylar olup olmadığını keşfetme konusunda büyük ilgi uyandırmıştır. tiRNA'lar yalnızca hücre aktiviteyi yavaşlatmak ve enerjiyi korumak için protein translasyonunu bastırmakla kalmayıp, olumsuz koşullarla başa çıkmak için mRNA ekspresyonunu seçici olarak değiştirmektedirler. Genetik ve çevresel faktörlerin neden olduğu hücre stresin kanserlerde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. RNAi tedavisinin hızlı gelişimi ve tiRNA fonksiyonlarının derinlemesine çalışmaları, tiRNA'ların terapötik potansiyeline dair yeni anlayışlara yol açmasını sağlamaktadır. tiRNA'ların üretilmesinin, stresle başa çıkmak ve hücreleri olumsuz koşullara karşı korumak için yeni bir mekanizma olduğunu varsayıyoruz.

Tablo 1. tiRNA'ların kanserdeki görevleri [65].

Kanser tipi	tiRNA	Örnek tipi	Kanser ile ilişkisi	Yazar
Meme Kanseri	5'tiRNAArg/Asn/Cys/Gln/Gly/Leu/Ser/Trp/Val/Asp/Lys	Serum	Kliniko patolojik özelliklerle ilişkili	Dhahbi ve ark. 2014 [57]
	5' tiRNA-Val	Hücre, Doku, Serum	Hücre proliferasyonunu, göçünü ve yayılımını engellemek	Mo ve ark. 2019 [54]
Prostat Kanseri	5'-tiRNA-Asp-GUC,5'-tiRNA-Glu-CUC	Serum, Doku	prognostik parametre	Zhao ve ark. 2018 [58]
	5'-SHOT-RNA ^{AspGUC} ,5'-SHOTRNA ^{HisGUG} , 5'SHOT-RNA ^{LysCUU}	Hücre	Artmış Hücre Profilerasyonu	Honda ve ark. 2016 [59] Honda ve ark. 2015 [60]
Akciğer Kanseri	5'-tiRNA-Leu-CAG	Hücre, Doku, Serum	Hücre çoğalmasını ve hücre döngüsünü teşvik etmek	Shao ve ark. 2017 [61]
Mide Kanseri	tiRNA-5034-GluTTC-2	Hücre, Doku, Plazma	Teşhis için biyobelirteç	Zhu ve ark. 2019 [62]
Kolorektal kanser	5'-tiRNA-Val	Hücre, Doku, Serum	Hücre göçünü, istilasını ve metastazı teşvik etmek	Li ve ark. 2019 [15]

Sonuç olarak tiRNA'lar gelecekteki çalışmalarda kanser tedavisinde potansiyel biyobelirteçler ve yeni terapötik hedefler olarak hizmet edebileceği düşünülmektedir.

Referanslar

- Higgs, N, Lehman, P.G, The RNA World: Molecular cooperation at the origins of life, *Nature Reviews Genetics*, 2015, 16(1), 7–17.
- Litwack, G, Protein Biosynthesis in Human Biochemistry, GLitwack (Ed) Academic Press: Boston, 2018; pp 319–336.
- Adams, B.D, Parsons, C, Walker, L, Zhang, W.C, Slack, F.J, Targeting noncoding RNAs in disease, *The Journal of Clinical Investigation*, 2017, 127(3), 761–771.
- Rupaimoole, R, Slack, F.J, MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases, *Nature Reviews Drug Discovery*, 2017, 16(3), 203–222.
- McGuire, A.L, Gabriel, S, Tishkoff, S.A, Wonkam, A, Chakravarti, A, Furlong, E.E.M, et al., The road ahead in genetics and genomics, *Nature Reviews Genetics*, 2020, 21(10), 581–596.
- Deveson, I.W, Hardwick, S.A, Mercer, T.R, Mattick, J.S, The dimensions, dynamics, and relevance of the mammalian noncoding transcriptome, *Trends in Genetics*, 2017, 33(7), 464–478.
- Kopp, F, Mendell, J.T, Functional classification and experimental dissection of long noncoding RNAs, *Cell*, 2018, 172(3), 393–407.
- Watson, C.N, Antonio, B, Valentina, D.P, Small non-coding RNAs: new class of biomarkers and potential therapeutic targets in neurodegenerative disease, *Frontiers in Genetics*, 2019, 26(04), 364.
- Ma, L, Bajic, V.B, Zhang, Z, On the classification of long non-coding RNAs, *RNA Biology*, 2013,10(6), 924-933.

- Dozmorov, M.G, Giles, C.B, Koelsch, K.A, Wren, J.D, Systematic classification of non-coding RNAs by epigenomic similarity, *In BMC bioinformatics*, 2013, 14(14), 1-12.
- Brien, O, Hayder, J, Zayed, H, Peng, C, Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation, *Frontiers Endocrinol, (Lausanne)*, 2018, 9, 402.
- Dana, H, Chalbatani, G.M, Mahmoodzadeh, H, Karimloo, R, Rezaiean, O, Moradzadeh, et al., Molecular Mechanisms and Biological Functions of siRNA, *International Journal Biomedical Science*, 2017, 13(2), 48–57.
- Karijolic, J, Yu, Y.T, Spliceosomal snRNA modifications and their function, *RNA Biological*, 2010, 7(2), 192–204.
- Liu, Y, Dou, M, Song, X, Dong, Y, Liu, S, Liu, H, et al., The emerging role of the piRNA/piwi complex in cancer, *Molecular Cancer*, 2019,18(1), 123.
- Li, S, Shi, X, Chen, M, Xu, N, Sun, D, Bai, R, et al., Angiogenin promotes colorectal cancer metastasis via tiRNA production, *International Journal of Cancer*, 2019, 145(5), 1395–1407.
- Liu, Q.C, Ding, X, Lang, G, Guo, Chen J, Su, X, Small noncoding RNA discovery and profiling with sRNAtools based on high-throughput sequencing, *Briefings in Bioinformatics*, 2021, 22(1), 463–473.
- Kirchner, S, Ignatova, Z, Emerging roles of tRNA in adaptive translation, signalling dynamics and disease, *Nature Reviews Genetics*, 2015, 16(2), 98–112.
- Donoghue, P.O, Ling, J, Söll, D, Transfer RNA function and evolution, *RNA Biology*, 2018, 15(4–5), 423–426.
- Turowski, T.W, Tollervey, D, Transcription by RNA polymerase III: insights into mechanism and regulation, *Biochemical Society Transactions*, 2016, 44(5), 1367–1375.
- Weiner, A.M, tRNA maturation: RNA polymerization without a nucleic acid template, *Current Biology*, 2004, 14(20), 883–885.
- Powell, C.A, Nicholls, T.J, Minczuk, M, Nuclear-encoded factors involved in post-transcriptional processing and modification of mitochondrial tRNAs in human disease, *Frontiers in Genetics*, 2015, 6, 79.
- Tuorto, F, Liebers, R, Musch, T, Schaefer, M, Hofmann, S, Kellner, S, et al., F, RNA cytosine methylation by Dnmt2 and

- NSun2 promotes tRNA stability and protein synthesis, *Nature Structural & Molecular Biology*, 2012, 19(9), 900–905.
23. Lorenz, C, Lünse, C.E, Mörl, M, tRNA Modifications: Impact on Structure and Thermal Adaptation, *Biomolecules*, 2017, 7(2), 35.
 24. Yamasaki, S, Nakashima, M, Ida, H, Possible Roles of tRNA Fragments, as New Regulatory ncRNAs, in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis, *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(17), 9481.
 25. Zhang, Y, Qian, H, He, J, Gao, W.D, Mechanisms of tRNA-derived fragments and tRNA halves in cancer treatment resistance, *Biomarker Research*, 2020, 8(1), 1–14.
 26. Kawaji, H, Nakamura, M, Takahashi, Y, Sandelin, A, Katayama, S, Fukuda, S, et al., Hidden layers of human small RNAs, *BMC Genomics*, 2008, 9(1), 1–21.
 27. Mattick, J.S, Challenging the dogma: the hidden layer of non-protein-coding RNAs in complex organisms, *Bioessays*, 2003, 25(10), 930–939.
 28. Qin, C, Xu, P.P, Zhang, X, Zhang, C, Liu, C.B, Yang, D.G, et al., Pathological significance of tRNA-derived small RNAs in neurological disorders, *Neural Regeneration Research*, 2020, 15(2), 212–221.
 29. Kumar, P, Kuscu, C, Dutta, A, Biogenesis and function of transfer RNA-related fragments (tRFs), *Trends in Biochemical Sciences*, 2016, 41(8), 679–689.
 30. Valadkhan, S, Hipólito, A.V, lncRNAs in stress response, *Long Non-coding RNAs Human Disease*, 2015, 203–236.
 31. Torrent, M, Chalancon, G, Groot, N.S.D, Wuster, A, Babu, M.M, Cells alter their tRNA abundance to selectively regulate protein synthesis during stress conditions, *Science Signaling*, 2018, 11(546), 6409.
 32. Tosar, J.P, Cayota, A, Extracellular tRNAs and tRNA-derived fragments, *RNA Biology*, 2020, 17(8), 1149–1167.
 33. Imura, Weiss, G.B, Chambers, R.W, Reconstitution of alanine acceptor activity from fragments of yeast tRNAAlaII, *Nature*, 1969, 222(5199), 1147–1148.
 34. Zong, T, Yang, Y, Zhao, H, Li, L, Liu, M, Fu, X, et al., tsRNAs: Novel small molecules from cell function and regulatory mechanism to therapeutic targets, *Cell Proliferation*, 2021, 54(3), 12977.
 35. Yamasaki, S, Ivanov, P, Hu, G, Anderson, P, Angiogenin cleaves tRNA and promotes stress-induced translational repression, *Journal Cell Biology*, 2009, 185(1), 35–42.
 36. Lee, S.R, Collins, K, Starvation induced cleavage of the tRNA anticodon loop in *Tetrahymena thermophila*, *Journal Biology Chemistry*, 2005, 280(52), 42744–42749.
 37. Haiser, H.J, Karginov, F.V, Hannon, G.J, Elliot, M.A, Developmentally regulated cleavage of tRNAs in the bacterium *Streptomyces coelicolor*, *Nucleic Acids Research*, 2008, 36(3), 732–741.
 38. Jöchl, C, Rederstorff, M, Hertel, J, Stadler, P.F, Hofacker, I.L, Schrettl, M, Hüttenhofer, A, Small ncRNA transcriptome analysis from *Aspergillus fumigatus* suggests a novel mechanism for regulation of protein synthesis, *Nucleic Acids Research*, 2008, 36(8), 2677–2689.
 39. Thompson, D.M, Lu, C, Green, P.J, Parker, R, tRNA cleavage is a conserved response to oxidative stress in eukaryotes, *Rna*, 2008, 14(10), 2095–2103.
 40. Su, Z, Kuscu, C, Malik, A, Shibata, E, Dutta, A, Angiogenin generates specific stress-induced tRNA halves and is not involved in tRF-3-mediated gene silencing, *Journal of Biological Chemistry*, 2019, 294 (45), 16930–16941.
 41. Han, L, Lai, H, Yang, Y, Hu, J, Li, Z, Ma, B, et al., A5⁻-tRNA halve, tiRNA-Gly promotes cell proliferation and migration via binding to RBM17 and inducing alternative splicing in papillary thyroid cancer, *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2021, 40(1), 222.
 42. Saikia, M, Krokowski, D, Guan, B.J, Ivanov, P, Parisien, M, Hu, et al., Genome-wide identification and quantitative analysis of cleaved tRNA fragments induced by cellular stress, *Journal of Biological Chemistry*, 2012, 287(51), 42708–42725.
 43. Buchan, J.R, Parker, R, Eukaryotic stress granules: the ins and outs of translation, *Molecular Cell*, 2009, 36(6), 932–941.
 44. Guzikowski, A.R, Chen, Y.S, and Zid, B.M, Stress-induced mRNP granules: form and function of processing bodies and stress granules, *Wiley Interdisciplinary Reviews RNA*, 2019, 10(3), 1524.
 45. Emará M. M, Ivanov, P, Hickman, T, Dawra, N, Tisdale, S, Kedersha, N, Anderson, P, Angiogenin-induced tRNA-derived stress-induced RNAs promote stress-induced stress granule assembly, *Journal of Biological Chemistry*, 2010, 285(14), 10959–10968.
 46. Lyons, S.M, Achorn, C, Kedersha, N.L, Anderson, P.J, Ivanov, P, YB-1 regulates tiRNA-induced Stress Granule formation but not translational repression, *Nucleic Acids Research*, 2016, 44(14), 6949–6960.
 47. Ivanov, P, ODay, E, Emará, M.M, Wagner, G, Lieberman, J, Anderson, P, G-quadruplex structures contribute to the neuroprotective effects of angiogenin-induced tRNA fragments, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2014, 111(51), 18201–18206.
 48. Lyons, S.M, Kharel, P, Akiyama, Y, Ojha, S, Dave, D, Tsvetkov, V, et al., eIF4G has intrinsic G-quadruplex binding activity that is required for tiRNA function, *Nucleic Acids Research*, 2020, 48(11), 6223–6233.
 49. Skorupa, A, King, M.A, Aparicio, I.M, Dussmann, H, Coughlan, K, Breen, B, Prehn, J.H, Motoneurons secrete angiogenin to induce RNA cleavage in astroglia, *Journal of Neuroscience*, 2012, 32(15), 5024–5038.
 50. Blanco, S, Dietmann, S, Flores, J.V, Hussain, S, Kutter, C, Humphreys, P, Frye, M, Aberrant methylation of tRNA's links cellular stress to neuro-developmental disorders, *The EMBO Journal*, 2014, 33 (8), 2020–2039.
 51. Saikia, M, Jobava, R, Parisien, M, Putnam, A, Krokowski, D, Gao, X.H, Hatzoglou, M, Angiogenin-cleaved tRNA halves interact with cytochrome c, protecting cells from apoptosis during osmotic stress, *Molecular and Cellular Biology*, 2014, 34(13), 2450–2463.
 52. Sand, L, Hu, G.F, Angiogenin-mediated rRNA transcription in cancer and neurodegeneration, *International Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 2010, 1(1), 26.
 53. Lyons, S.M, Fay, M.M, Kiyama, Y, Anderson, P.J, Ivanov, P, RNA biology of angiogenin: Current state and perspectives, *RNA Biology*, 2017, 14(2), 171–178.
 54. Mo, D, Jiang, P, Yang, Y, Mao, X, Tan, X, Tang, X, Yan, F, A tRNA fragment, 5'-tiRNAVal, suppresses the Wnt/β-catenin signaling pathway by targeting FZD3 in breast cancer, *Cancer Letters*, 2019, 457, 60–73.
 55. Dhahbi, J.M, Atamna, H, Selth, L.A, Data mining of small RNA-seq suggests an association between prostate cancer and altered abundance of 5' transfer RNA halves in seminal fluid and prostatic tissues, *Biomarkers, Cancer*, 2018, 10, 1-8.
 56. Yamamoto, Y, Lasalvia, S, Susmita, S, Tahara, H, in *The Breast Cancer Evolving Challenges and Next Frontiers Potential Biomarkers for Therapeutic Monitoring and Clinical Outcome in Breast Cancer*, 3rd edn. Intechopen, United Kingdom, 2021, pp1-17.
 57. Dhahbi, J.M, Spindler, S.R, Atamna, H, Boffelli, D, Martin, D.I.K, Deep sequencing of serum small RNAs identifies patterns of 5' tRNA half and YRNA fragment expression associated with breast cancer, *Biomarkers in Cancer*, 2014, 6, 37-47.
 58. Zhao, C, Tolkach, Y, Schmidt, D, Muders, M, Kristiansen, G, Müller, S.C, Ellinger, J, tRNA-halves are prognostic biomarkers for patients with prostate cancer, *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 2018, 36(11), 503.
 59. Honda, S, Y, Kirino, Y, SHOT-RNAs: a novel class of tRNA-derived functional RNAs expressed in hormone-dependent cancers, *Molecular & Cellular Oncology*, 2016, 3(2), 1-3.
 60. Honda, S, Lohrer, P, Shigematsu, M, Palazzo, J. P, Suzuki, R, Imoto, I, Kirino, Y, Sex hormone-dependent tRNA halves enhance cell proliferation in breast and prostate cancers, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2015, 112(29), E3816-E3825.
 61. Shao, Y, Sun, Q, Liu, X, Wang, P, Wu, R, Ma, Z, tRF-Leu-CAG promotes cell proliferation and cell cycle in non-small cell lung cancer, *Chemical Biology & Drug Design*, 2017, 90(5), 730–738.

62. Zhu, L, Li, T, Shen, Y, Yu, X, Xiao, B, Guo, J, Using tRNA halves as novel biomarkers for the diagnosis of gastric cancer, *Cancer Biomarkers*, 2019, 25(2), 169–176.
63. Balatti, V, Nigita, G, Veneziano, D, Drusco, A, Stein, G. S, Messier, T.L, Croce, C.M, tsRNA signatures in cancer, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2017, 114(30), 8071–8076.
64. Shen, Y, Yu, X, Zhu, L, Li, T, Yan, Z, Guo, J, Transfer RNA-derived fragments and tRNA halves: biogenesis, biological functions and their roles in diseases, *Journal of Molecular Medicine*, 2018, 96(11), 1167–1176.
65. Tao, E.W, Cheng, W.Y, Li, W.L, Yu, J, Gao, Q.Y, tiRNAs: A novel class of small noncoding RNAs that helps cells respond to stressors and plays roles in cancer progression, *Journal of Cellular Physiology*, 2020, 235(2), 683-690.
66. Zheng, J, Li, C, Zhu, Z, Yang, F, Wang, X, Jiang, P, Yan, F, A 5-tRNA Derived Fragment NamedtiRNA-Val-CAC-001 Works as a Suppressor in Gastric Cancer, *Cancer Management and Research*, 2022, 14 2323-2337.
67. Deng, H, Wang, J, Ye, D, Chen, J, Qiu, S, Tang, M, Gu, S, A 5-tiRNA fragment that inhibits proliferation and migration of laryngeal squamous cell carcinoma by targeting PIK3CD, *Genomics*, 2022, 114(4), 110392.
68. Han, L, Lai, H, Yang, Y, Hu, J, Li, Z, Ma, B, Liao, T, A 5-tiRNA halve, tiRNA-Gly promotes cell proliferation and migration via binding to RBM17 and inducing alternative splicing in papillary thyroid cancer, *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2021, 40(1), 1-17.
69. Tao, E.W, Wang, H.L, Cheng, W.Y, Liu, Q.Q, Chen, Y.X, Gao, Q.Y, A specific tRNA half, 5-tiRNA-His-GTG, responds to hypoxia via the HIF1 α /ANG axis and promotes colorectal cancer progression by regulating LATS2, *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2021, 40(1), 1-17.
70. Finka, A, Sood, V, Quadroni, M, Rios, P.D.L, Goloubinoff, P, Quantitative proteomics of heat-treated human cells show an across-the-board mild depletion of housekeeping proteins to massively accumulate few HSPs, *Cell Stress and Chaperones*, 2015, 20(4), 605-620.
71. Qin, C, Chen, Z.H, Cao, R, Shi, M.J, Tian, Y, A Novel tiRNA-Gly-GCC-1 Promotes Progression of Urothelial Bladder Carcinoma and Directly Targets TLR4, *Cancers*, 2022, 14(19), 4555.
72. Jin, F, Guo, Z, Emerging role of a novel small non-coding regulatory RNA: tRNA-derived small RNA, *ExRNA*, 2019, 1(1), 1-6.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





OLGU SUNUMU

CASE REPORT

CBU-SBED, 2023, 10 (1): 67-70

Belirsizlik Kuramına Göre Çocukluktan Gençliğe Multiple Skleroz Hastası Olmak: Olgu Sunumu

Having Multiple Sclerosis from Childhood to Youth According to Uncertainty Theory: A Case Report

Didem Yüksel Yılmaz^{1*}

¹Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

e-mail: didemyukse15@gmail.com

ORCID: 0000-0003-2120-7679

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Didem Yüksel Yılmaz

Gönderim Tarihi / Received:31.01.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 15.12.2022

DOI: 10.34087/cbusbed. 1065743

Öz

Multiple skleroz, kronik ve dejeneratif bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Multiple skleroz tanılı çocuk hastalarda bazı belirti ve bulguların ortaya çıkması ve bu bulguların hastalığa özgü olmaması, belirsizliğin öncülleri olarak görülmektedir. Bu belirsizlikle büyümek çocuklarda ikincil sağlık problemlerine ve yetişkinlik döneminde bazı krizlerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu olgu sunumunda, 14 yaşında multiple skleroz tanısı almış ve şu anda 21 yaşında olan hastanın, çocukluktan erişkinliğe yaşamış olduğu deneyimleri ortaya çıkartılması ve bu deneyimlerin Hastalıkta Belirsizlik Kuramına göre açıklanması amaçlanmıştır. Buna yönelik olarak, olgu ile iki kez derinlemesine bireysel görüşme yapılmış ve bu görüşmelerde yarı yapılandırılmış görüşme formu kullanılmıştır. Görüşmeler sonucu elde edilen veriler fenomenolojik kuramsal temelde ele alınmış ve Maxqda Plus v10 nitel veri analiz programı kullanılarak analiz edilmiştir. Sonuç olarak, olgunun, çocukluk döneminde yaşadığı belirsizliği tehlike olarak anlamlandırıldığı ve öfke, kaçınma, içe kapanma, uyumsuzluk gibi etkisiz baş etme stratejilerini kullandığı belirlenmiştir. Erişkin dönemde ise, mevcut durumunu büyüme fırsatı olarak gördüğünü, hastalığı ve tedaviyi kabul ederek daha anlamlı bir yaşam sürmeye başladığını belirtmiştir.

Anahtar kelimeler: Çocuk, Fenomolojik, Hastalıkta belirsizlik kuramı, Hemşirelik, Multiple skleroz, Nitel çalışma.

Abstract

Multiple sclerosis is defined as a chronic and degenerative disease. Pediatric patients with multiple sclerosis are considered uncertain precursors of some of the sign and symptoms dominance of this group. Growing up with this uncertainty, without knowing what the outcome will be causes secondary health problems for children and some crises in their adulthood. In this case study, past experiences of a patient, from childhood to adulthood, who was diagnosed with sclerosis at the age of 14 and is now 21 years old, are revealed, and these experiences are explained according to the Uncertainty in Illness Theory. For this purpose, the individual interview done twice with the case and a semi-structured interview form were used. The phenomenological theoretical basis obtained as a result of the interviews was handled and analyzed through the Maxqda Plus v10 qualitative data analysis program. As a result, our case interpreted uncertainty as a danger for childhood, and used ineffective coping strategies such as anger, avoidance, introversion, and disharmony. To sum up, the case considered her current situation as an opportunity to grow up and started to lead a more meaningful life by accepting the disease and treatment.

Keywords: Child, Multiple sclerosis, Nursing, Qualitative study, Phenomenological, Uncertainty theory in disease.

1. Giriş

Multiple skleroz (MS), santral sinir sisteminde inflamasyon, demiyelinizasyon ve dejenerasyon süreci ile ilerleyen, kronik ve progresif bir hastalıktır. Pediyatrik MS (<18 yaş tanı alan) hastaları tüm MS hastalarının %3,5-%5'ini oluşturmaktadır ve insidansı 0,2 - 0,64 / 100000 arasında değişmektedir [1-5]. Erken yaşlardan itibaren bu çocuklarda bazı belirti ve bulguların görülmesi, bu bulguların MS hastalığına özgü olmaması, hastalıkla ilgili belirsizliklerin öncülleri olarak görülmektedir. Bu belirsizlikle büyümek çocuklarda ikincil sağlık problemlerine ve yetişkinlik döneminde bazı krizlerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır [6].

Bu olgu sunumunun kavramsal çerçevesi Hastalıkta Belirsizlik Kuramına (HBK) temellendirilmiştir. Kuram, 1981 yılında Merke Mishel tarafından oluşturulmuş ve hastaların yaşadıkları belirsizlik durumunu tanımlamak amacıyla geliştirilmiştir [7, 8]. Orta düzey bir kuram olan HKB, bireylerin yaşamış oldukları belirsizlikten ne anlam çıkardığını açıklamaktadır. Kurama göre, kişi yaşamış olduğu belirsizliği, yeni bir bakış açısı sağlayacak bir "fırsat" ya da başa çıkamayacağı bir "tehlike" olarak görmektedir. Kişi tarafından, belirsizlik eğer yaşamın normal bir parçası olarak kabul edilirse, pozitif duyguların oluşumunu sağlayan pozitif bir güç oluşur. Çocuklarda MS bulgularının ve tanı belirteçlerinin hastalığa özgü olmaması ve diğer demiyelinizasyon hastalıkları ile benzer özellik göstermesi, tanı ve tedavi sürecinde belirsizliğin uzamasına neden olmaktadır. Çocuklar, bu dönemde belirsizliği kriz olarak görmekte ve baş etme yöntemlerine başvurarak bu krizi yönetmeye çalışmaktadır [8]. Ülkemizde çocuk MS hastaları ile yapılan nitel bir çalışmada, çocukluk döneminde yaşanan uzun belirsizliklerin çocukların (n=17) büyüme ve gelişmelerini olumsuz etkilediği ve etkisiz baş etme yöntemlerine başvurduklarını göstermiştir [9].

Bu olgu sunumunda amaç; çocukluk çağında MS tanısı almış ve bu tanı ile büyümüş, şu anda 21 yaşında olan hastanın, tanı öncesi, tanı anı ve tanı konulduktan sonra yaşamış olduğu belirsizliği "Hastalıklarda Belirsizlik Kuramı" çerçevesinde ele almaktır.

2. Olgu

Bu çalışmada olguyla Zoom Platformunda çevrimiçi video konferans ile 60'şar dakikalık iki kez nitel derinlemesine bireysel görüşme gerçekleştirilmiştir. Görüşmelerde "Yarı Yapılandırılmış Görüşme Formu" kullanılmıştır.

"Yarı Yapılandırılmış Görüşme Formu" araştırmacı tarafından oluşturulmuştur. Görüşme formu, konu ile ilgili alanında dört uzmana sunularak (üç Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalında ve bir Psikiyatri Hemşireliği Anabilim Dalında öğretim üyesi) uzman görüşü alınmış ve forma son hali verilmiştir. Derinlemesine bireysel görüşmeler tamamlandıktan sonra olgunun verileri ile nitel araştırma yöntemlerinden yorumlayıcı fenomenolojik kuramsal temelde içerik analizi yapılmıştır. İçerik analizi yapılmadan önce,

araştırmacı tarafından ses kayıtları yazıya dökülmüş ve daha sonra Maxqda Plus v10 ile nitel veri analizi gerçekleştirilmiştir. Görüşmeler sırasında ortaya çıkan en dikkat çeken ifadeler yer verilmiştir [10, 11].

Görüşmeler Zoom Platformunda yapılmadan önce, olguya çalışmanın konusu, amacı, yöntemi hakkında bilgi verilerek yazılı ve sözlü onam alınmıştır. Görüşmeler gizlilik ilkesi dahilinde yapılmış ve araştırmacı tarafından yazılı olarak kaydedilmiştir.

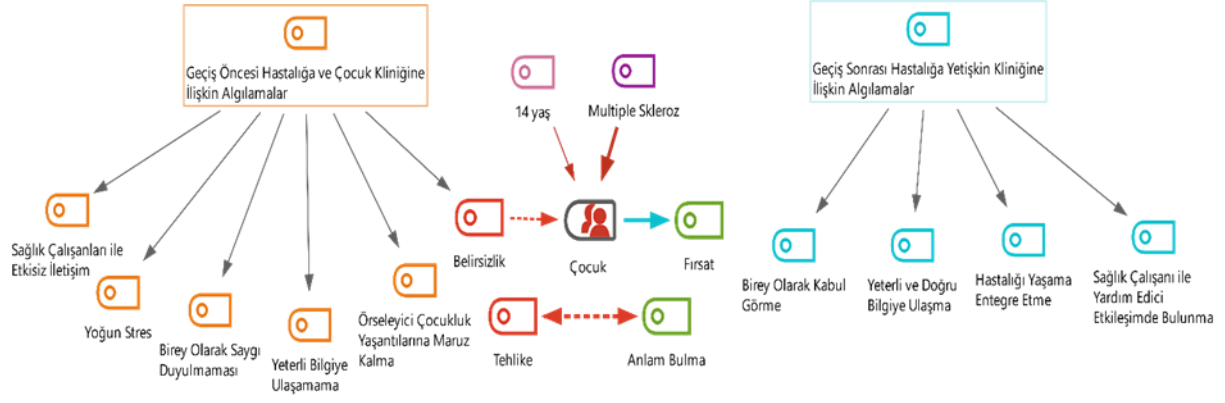
Özgeçmiş

FK, 21 yaşında, kadın, büyükşehirde yaşayan bir üniversite öğrencisidir. Multiple skleroz belirtileri 13 yaşında ellerde uyuşma, güçsüzlük, denge problemleri şeklinde ortaya çıkmış ve 14 yaşında erken başlangıçlı MS tanısı almıştır. Tanı almadan önce iki kere çocuk kliniklerine yatışı yapılmış ve kan, idrar, kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve beyin omurilik sıvısı (BOS) tetkikleri yapılmıştır. Multiple skleroz tanısı aldıktan sonra immünomodülatör tedavi olarak ilk aşamada Interferon beta 1a subkutan tedavisine başlanmıştır. Yapılan derinlemesine bireysel görüşmelerde, tanı aldıktan sonra 5 yıl boyunca hem tedaviyi hem hastalığı inkâr ettiğini, düzenli tedavi almadığını ve sağlık kontrollerine gitmediğini belirtmiştir. Ek olarak bu dönemde iki kere atak geçirmiş ve 5-10 gün arası metilprednizolon intravenöz tedavi almıştır. Bu dönemde okul ve sosyal yaşantısının olumsuz etkilendiğini; öfke, ruhsal sıkıntı, mutsuzluk, iç kapanma, nedensiz ağlama gibi sorunlar yaşadığını belirtmiştir. Bu dönemde örseleyici çocukluk yaşantılarına maruz kalmış, bu durumu ailesi de dahil olmak üzere kimseyle paylaşmamış ve herhangi bir destek almamıştır. On sekiz yaşını doldurduktan sonra çocuk kliniğinden yetişkin kliniğine geçiş yapmıştır. Erişkin kliniğine geçtikten sonra, özellikle sağlık personeli ile kurmuş olduğu pozitif ilişkinin hastalığı kabul etmede ve yaşamına entegre etmede çok yardımcı olduğunu belirtmiştir. Erişkin kliniğine geçtikten sonra tedavisi oral tablet ile devam etmiştir. Liseden mezun olduktan sonra, üniversite sınavını kazarak ailesinin yanında üniversiteye başladığını belirtmiştir. Kullanmış olduğu ilaçtan dolayı hafif saç dökülmesi, yüzde kızarıklık gibi yan etkileri yaşadığını, ancak şu anda kendisini çok daha güçlü hissettiğini, hayattan daha çok keyif aldığını, arkadaşlarını çok sevdiğini ve bir an önce mezun olup iş hayatına atılmak istediğini bildirmiştir.

3. Tartışma

Elde edilen veriler, yapılan içerik analizi sonucu iki tema altında toplanmıştır;

- 1) Geçiş Öncesi Hastalığa ve Çocuk Kliniğine İlişkin Algılamalar
- 2) Erişkin Kliniğine Geçiş Sonrası Hastalığa İlişkin Algılamalar (Şekil 1).



Şekil 1. Çocukluktan Gençliğe Geçiş Süreci

Belirsizlik “*tehlike*” olarak algılandığında zarar verici bir sonuç beklentisi oluşmaktadır. Belirsizlik “*fırsat*” olarak algılandığında ise pozitif sonuç beklenmektedir. Kronik hastalıklarda belirsizliğin yönetilmesindeki temel amaç; belirsizliğin normalleştiği ve yaşamın bir parçası haline geldiği yeni bir bakış açısı sağlamaktır [12, 13]. Bu çalışmada olgunun, çocukluk döneminde belirsizliği “*tehlike*” olarak anlamlandırıldığı ve bununla baş edebilmek için de öfke, kaçınma, ruhsal sıkıntı, içe kapanma, tedaviye uyumsuzluk gibi etkisiz baş etme stratejilerini kullandığı görülmüştür. Erişkin dönemine geçtiğinde ise mevcut durumunu büyüme fırsatı olarak gördüğünü ve daha anlamlı bir yaşam sürmeye başladığını belirtmiştir. Olgunun görüşlerine aşağıda yer verilmiştir;

“*Ben yeni kabullenme evresine geçtim hani kabullenme evresi beklediğimden çok daha kolay oldu gerçekten. Tabi ki aklımda mutlaka soru işaretleri var; gelecek kaygıları, ileride, hayatımda olacak dostlarıma, eşime nasıl faydam ya da zararım olacak, bunların hepsini düşünüyorum elbette. Ama yetişkinliğimde MS hastası olduğumu benim kabullenmem çok normal geliyor. MS artık bana ne bileyim grip gibi bir şey geliyor. Sıkıntılı değil. Çünkü şanslı olduğumuz nokta şu; mesela tabi ki şeker hastaları da o şekilde yaşıyor, kronik bir rahatsızlık. Ama perhizi var, çok fazla dikkat etmesi gereken şey var. Ama MS’de şanslı olduğumuz konulardan beri hiçbir perhizimiz yok. En azından şanslı olduğumuz konular var yani. Bizim bir perhizimiz yok, farklı dikkat etmemiz gereken konular yok. Ondan dolayı benim kafam biraz daha rahat yetişkinlik sürecinde.*”

Bu çalışmada olgu, çocukluk çağında ilk hastalık belirtilerinin görülmesiyle birlikte, tanı koyma sürecinde örseleyici çocukluk yaşantılarına maruz kaldığını belirtmiştir. Olgunun, tanı sürecindeki belirsizlikleri ve hastalığın doğasında olan zorlukları daha çok sağlık personeline ve çocuk kliniklerine attığı görülmüştür.

“*Kendimi iyi hissediyorum desenez dahi size inanmıyorlar. Ben en çok tanı sürecinde korkmuştum. Ben o süreci hiçbir zaman*

unutmuyorum ve bana dediler sen çok güçlü bir kızsın. Hani o boy bir iğnenin ben cenin pozisyonu alıp belimden girdiğini hissederek yaptılar ve ben o an nefes alsam felçtim hani. Bildiğimiz kobaydım ben. Tabi sonrasında çok farklı süreçler yaşadım, çok değişik şeyler yaşadım, çok korktum....”

“Hastalıklarda Belirsizlik Kuramı”na göre belirsizlik, bilişsel olarak tanımlanmakta ve hastalıkla ilgili olayları anlamlandırmada bilişsel şemanın yetersizliğini göstermektedir. Ayrıca belirsizlik, hastalığa ve tedaviye ilişkin yeterli bilgiye sahip olunmadığı durumlarda ortaya çıkmaktadır [7, 8]. Bu çalışmada olgu, çocukluk döneminde hastalık ve tedaviye ilişkin yeterli bilgiye ulaşamadığı ve birey olarak kendisine saygı duyulmadığını hissettiği için belirsizliği çok yoğun yaşadığını ifade etmiştir.

“*Şimdi söyle, çocukken pek fazla bir şeyin bilincinde değilsiniz, aslında bilincindediniz fakat aileniz, hiç kimse size inanmıyor. Sağlık personeli ile baban, annen daha çok muhatap oluyor, konuşuyorlar, ediyorlar...çocuğa hiç açıklama yapılmıyor ki...*”

Bu süreçte hemşireler, tedavinin gerekçesini anlamalarına yardım etme, terapötik bir çevre oluşturma, bilgi düzeyini yükseltme, otonomi ve kendi kendini kontrol hissini güçlendirme gibi hemşirelik girişimleri benimseyerek, bireylerin belirsizliğini iyileştirebilir ve yeni bir bakış açısı kazandırarak hastalığa ve tedaviye uyumu arttırabilirler [12-14]. Olgu, 18 yaşına geldikten sonra erişkin kliniğine geçişini tamamlamış ve erişkin kliniklerinde izlenmeye başlamıştır. Geçiş sonrası, hastalığı yaşamına entegre ettiğini ve sağlık çalışanları ile etkili iletişim kurduğunu ifade etmiştir. Olgunun görüşlerine aşağıda yer verilmiştir;

“*Yani doktor tanısı olarak 14 yaşının sonlarına doğru bu tanıyı aldım. Ama tabi siz bu görüşmeyi talep edene kadar bir de günlük kullanmam gereken ilacın saati gelene kadar ben bu hastalığı var diye kendimde görmüyorum açıkçası. Çünkü aslında ben diğer arkadaşlarıma, kardeşlerime örnek olacak bir MS hastasıyım.*”

“*Yetişkin kliniklerinde daha çok dikkate alınmıyorsunuz. Erişkin servisine gittikten sonra ailemi karıştırmamaya başladım, her işi kendim görüyorum, doktorlar ve hemşireler ile bizzat kendim görüşürüyorum, çok önemli bir şey arz etmediği sürece ailemi bile karıştırmam, kendi başıma halletmeye çalışıyorum”*

Bu çalışmada olgunun yaşadığı süreçlerin, literatürdeki benzer çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu olduğu görülmüştür. Ostlie ve arkadaşlarının (2007) juvenil idiyopatik artrit (JİA) hastalığı olan ve çocuk kliniklerinden erişkin kliniklerine geçen hastalar ile yapmış oldukları çalışmada, yetişkinlik döneminde “anlam bulma” temasının öne çıktığı ve bu olgu çalışmasında yer alan temalarla benzer temaların saptandığı belirtilmiştir. Bu olguya benzer şekilde bu çalışmada da, katılımcıların yetişkinlik döneminde bağımsızlık kazanmalarının, karar verme süreçlerine dâhil olarak sorumluluk almalarının, yaşamları üzerinde kontrol sahibi olmalarına destek sağladığı vurgulanmıştır [15]. Fegran ve arkadaşları (2014) tarafından pediatri kliniklerinden yetişkin kliniklerine geçiş ile yapılan nitel araştırmada sağlık çalışanlarının hastaları kendi tedavi ve bakım yönetiminde işbirlikçi olarak görmeleri ve değer vermeleri, hastaların ek sağlık sorunlarından koruyabilmeleri açısından önemli olduğunu belirtmiştir [16].

4. Sonuç

Bu olgu sunumunda ele alınan hasta, MS tanısı almadan önce belirti ve bulguların ortaya çıkmasıyla birlikte, belirsizlik ve korku yaşamış; tanı konulduktan sonra ise, tedavinin zorluğu ve hastalığın toplumda bilinirliğinin az olması nedeniyle yoğun öfke ve inkâr deneyimlemiştir. Ek olarak, tüm bu olumsuz duyguların, yaşam kalitesini düşürdüğünü, okul ve sosyal yaşamını olumsuz olarak etkilediğini belirtmiştir. Bu süreçte yetişkinliğe adım atmasıyla birlikte, yaşamış olduğu belirsizlik ve çaresizliklerin azaldığını bildirmiştir. Şu anda yaşamına dair yeni bir bakış açısı oluşturduğunu, MS hastalığını “ikinci bir şans” olarak değerlendirdiğini ve yaşamdan yeni anlamlar kazanmak için bir fırsat olarak gördüğünü ifade etmiştir.

Multiple skleroz tanıları bir hastanın çocukluk ve erişkinlik döneminde hastalığa ve yaşama dair deneyimlerinin sunulduğu bu olgu çalışmasının, konu ile ilgili daha geniş örneklemli çalışmalara ışık tutacağı düşünülmektedir.

Referanslar

1. Chitnis, T, Arnold, D.L, Banwell, B, Brück W, Ghezzi A, Giovannoni, G, et al., Trial of fingolimod versus interferon beta-1a in pediatric multiple sclerosis, *The New England Journal of Medicine*, 2018, 379(11), 1017–1027.
2. Hebert, D, Geisthardt, C, Hoffman, H, Insights and recommendations from parents receiving a diagnosis of pediatric multiple sclerosis for their child, *Journal of Child Neurology*, 2019, 34(8), 464–471.
3. Spiro, D.B, Early onset multiple sclerosis: a review for nurse practitioners, *Journal of pediatric health care: official publication of National Association of Pediatric Nurse Associates & Practitioners*, 2012, 26(6), 399–408.
4. Ünsal, M.A, Trial of fingolimod versus interferon beta-1a in pediatric multiple sclerosis, *Turkish Journal of Neurology*, 2019, 5(1), 50–51.
5. Reinhardt, K, Weiss, S, Rosenbauer, J, Gärtner, J, Von Kries, R, Multiple sclerosis in children and adolescents: Incidence and clinical picture - new insights from the nationwide German surveillance (2009–2011), *European Journal of Neurology*, 2014, 21(4), 654–659.
6. Conk, Z, Başbakkal, Z, Yardımcı, F, Çocuk Sağlığına Genel Bakış, Pediatri Hemşireliği, İçinde Conk Z, Başbakkal Z, Yılmaz BH, Bolşık B, (Ed), 2. Baskı, Akademisyen Tıp Kitabevi, Ankara, 2018, 33–43.
7. Meleis, A.I, Sawyer, L.M, Im, E.O, Hilfinger, Messias, D.K, Schumacher, K, Experiencing transitions: an emerging middle-range theory, *Advances in Nursing Science*, 2000, 23(1), 12–28.
8. Eppel-Meichlinger, J, Kobleider, A, Mayer, H, Developing a theoretical definition of self-organization: A principle-based concept analysis in the context of uncertainty in chronic illness, *Nursing Forum*, 2022, 57(5), 954–962.

9. Yılmaz Yüksel D, Yardımcı, F, Erdemir, E, Karabudak, R, Defining The Experiences Of Adolescent Patients With Multiple Sclerosis Intransition From Pediatric Care To Adult Care, *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 2022, 68, 104123, 1–6.
10. Braun, V, Clarke, V, Using Thematic Analysis in Psychology, *Qualitative Research in Psychology*, 2006, 3(2), 77–101.
11. Tong, A, Sainsbury, P, Craig, J, Consolidated criteria for reporting qualitative research (COREQ): A 32-item checklist for interviews and focus groups, *Journal of the International Society for Quality in Health Care*, 2007, 19(6), 349–357.
12. Bora, T. S, Buldukoglu, K, Using the uncertainty in illness theory to provide care for the caregiver: A case report, *Journal of Psychiatric Nursing*, 2020, 11(1), 70–77.
13. Zhang, Y, Uncertainty in illness: Theory review, application, and extension, *Oncology Nursing Forum*, 2017, 44(6), 645–649.
14. Lindmark, U, Bülow, P, H, Mårtensson, J, Rönning, H, & A.D.U.L.T Research Group, The use of the concept of transition in different disciplines within health and social welfare: An integrative literature review, *Nursing Open*, 2019, 6(3), 664–675.
15. Ostlie, I. L, Dale, O, Möller, A, From childhood to adult life with juvenile idiopathic arthritis (JIA): a pilot study, *Disability and Rehabilitation*, 2007, 29(6), 445–452.
16. Fegran, L, Hall, E.O, Uhrenfeldt, L, Aagaard, H, Ludvigsen, M.S, Adolescents' and young adults' transition experiences when transferring from paediatric to adult care: a qualitative metasynthesis, *International Journal of Nursing Studies*, 2014, 51(1), 123–135.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

