

Balıkesir Medical Journal



Cilt / Volume 8
Sayı / Number 1

ISSN: 2564-6664

Nisan / April
2024

YAYIN KURULU VE İLETİŞİM

SAHİBİ / OWNER

Balıkesir Üniversitesi Adına / On Behalf of Balıkesir University

REKTÖR / RECTOR

Prof. Dr. Yücel OĞURLU

BAŞ EDİTÖR / EDITOR IN CHIEF

Prof. Dr. Sinan SARAÇLI

Biyostatistik AD, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir, Türkiye

EDİTÖRLER / EDITORS

Prof. Dr. Onursal BUĞRA

Kalp ve Damar Cerrahisi AD, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir,
Türkiye

Doç. Dr. Üyesi Ali KIRIK

İç hastalıkları AD, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir, Türkiye

Dr. Öğr. Fatma Bahar SUNAY

Histoloji ve Embriyoloji AD, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir,
Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Murat AYSİN

Halk Sağlığı AD, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir, Türkiye

CERRAHİ TIP BİLİMLERİ ALAN EDITÖRLERİ

SURGICAL MEDICAL SCIENCES SECTION EDITORS

Prof. Dr. Arzu AVCI

Tıbbi Patoloji AD, İzmir Tınaztepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye

Prof. Dr. Murat ÖZEREN

Kalp ve Damar Cerrahisi AD, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mersin, Türkiye

Doç. Dr. Gülay TURAN

Tıbbi Patoloji AD, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir, Türkiye

Doç. Dr. Ali DURAN

Genel Cerrahi AD, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir, Türkiye

Doç. Dr. Ahmet Emrah AÇAN

**Ortopedi ve Travmatoloji AD, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir,
Türkiye**

Doç. Dr. Şakir ONGÜN

Üroloji AD, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir, Türkiye

Doç. Dr. Yusuf Murat BAĞ

**Genel Cerrahi AD, SBÜ Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Ankara,
Türkiye**

Doç. Dr. Sabri KÖSEOĞLU

KBB AD, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Muğla, Türkiye

Doç. Dr. Özgür KÜLAHCI

**Tıbbi Patoloji AD, SBÜ Adana Tıp Fakültesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Adana, Türkiye**

Doç. Dr. Sabit SARIKAYA

**Kalp ve Damar Cerrahisi AD, SBÜ Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, İstanbul, Türkiye**

Dr. Öğr. Üyesi Selim AFŞAR

**Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir,
Türkiye**

Dr. Öğr. Üyesi Ogün AYDOĞAN
Genel Cerrahi AD, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aydın,
Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Erman ALÇI
Genel Cerrahi AD, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir, Türkiye

Uzm. Dr. Ahmet Yücel ÜÇGÜL
Göz Hastalıkları AD, Ahi Evran Üniversitesi, Kırşehir Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Kırşehir, Türkiye

Uzm. Dr. Berk GÖKTEPE
Genel Cerrahi AD, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye

DAHİLİ TIP BİLİMLERİ ALAN EDITÖRLERİ

INTERNAL MEDICAL SCIENCES SECTION EDITORS

Prof. Dr. Figen EŞMELİ
Nöroloji AD, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir, Türkiye

Prof. Dr. Nilay ŞAHİN
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir,
Türkiye

Prof. Dr. Haldun EMİROĞLU
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Konya,
Türkiye

Prof. Dr. Tülay KURT İNCESU
Nöroloji AD, Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İzmir, Türkiye

Prof. Dr. Fikret BADEMKIRAN
Nöroloji AD, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye

Doç. Dr. Erdoğan BÜLBÜL
Radyoloji AD, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir, Türkiye

Doç. Dr. Hilal AYDIN
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir,
Türkiye

Doç. Dr. Hikmet ÇOBAN
Göğüs Hastalıkları AD, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir, Türkiye

Doç. Dr. Bilal KATIPOĞLU
Geriatri AD, Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Balıkesir, Türkiye

Doç. Dr. Hatice REŞORLU
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Çanakkale, Türkiye

Doç. Dr. Pınar KORKMAZ
Enfeksiyon Hastalıkları AD, Kütahya SBÜ Tıp Fakültesi, Kütahya, Türkiye

Doç. Dr. Tuba ERDEM SULTANOĞLU
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce,
Türkiye

Doç. Dr. Hilmi Erdem SÜMBÜL
İç Hastalıkları AD, Adana Şehir Eğitim Araştırma Hastanesi, Adana, Türkiye

Doç. Dr. İhsan SOLMAZ
İç Hastalıkları AD, Diyarbakır Gazi Yaşargil Sağlık Uygulama ve Araştırma
Merkezi, Diyarbakır, Türkiye

Doç. Dr. Nizamettin KOCA
İç Hastalıkları AD, Bursa Şehir Hastanesi, Bursa, Türkiye

Doç. Dr. Bahri ELMAS
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sakarya,
Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Deniz ALÇI
Ruh Sağlığı Hastalıkları AD, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir,
Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Özge KAMA BAŞCI
İç Hastalıkları AD, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Banu KARACA
Enfeksiyon Hastalıkları AD, Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, İzmir, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Yekta ÖZKAN
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, Afyonkarahisar SBÜ Tıp
Fakültesi Hastanesi, Afyon, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Göktuğ EFGAN
Acil Tıp AD, Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İzmir, Türkiye

TEMEL TIP BİLİMLERİ ALAN EDITÖRLERİ

BASIC MEDICAL SCIENCES SECTION EDITORS

Prof. Dr. Candan ÇİÇEK
Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye

Doç. Dr. Özgür BULMUŞ
Fizyoloji AD, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir, Türkiye

Doç. Dr. Ayla SOLMAZ AVCIKURT
Tıbbi Biyoloji AD, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir, Türkiye

Doç. Dr. Şule ÖNCÜL
Biyofizik AD, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Başak IŞILDAR
Histoloji ve Embriyoloji AD, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir,
Türkiye

HEMŞİRELİK BİLİMLERİ ALAN EDITÖRLERİ

NURSING SCIENCES SECTION EDITORS

Dr. Öğr. Üyesi Pınar ONGÜN
Cerrahi Hastalıklar Hemşireliği AD, Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri
Fakültesi, Balıkesir, Türkiye

İSTATİSTİK EDITÖRÜ

STATISTICS EDITOR

Prof. Dr. Şengül CANGÜR

Biyostatistik AD, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce, Türkiye

YAZIM VE DİL VE EDITÖRLERİ

WRITING AND LANGUAGE EDITORS

Dr. Öğr. Üyesi Ayşegül DALMIZRAK

Tıbbi Biyoloji AD, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir, Türkiye

Doç. Dr. Yonca YAŞI ÇELEN

Biyofizik AD, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir, Türkiye

Arş. Gör. Dr. Hasan Hüseyin ZORLU

İç hastalıkları AD, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir, Türkiye

MİZANPAJ EDITÖRLERİ

LAYOUT EDITORS

Arş. Gör. Dr. Deniz ÖNAL

Fizyoloji AD, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir, Türkiye

Arş. Gör. Dr. Mustafa Utku AKBAŞ

KBB AD, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir, Türkiye

Arş. Gör. Barış NARİN

Biyofizik AD, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir, Türkiye

DANIŞMA KURULU

Prof. Dr. Mine İSLİMYE TAŞKIN

**Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir,
Türkiye**

Prof. Dr. Özer GÜZEL

**Üroloji AD, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Ankara,
Türkiye**

Prof. Dr. Melih BALCI

Üroloji AD, Üsküdar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Gülen DEMİRPOLAT

Radyoloji AD, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir, Türkiye

Prof. Dr. Ertuğrul OKUYAN

**Kardiyoloji AD, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, İstanbul, Türkiye**

Prof. Dr. Hür HASOY

Halk Sağlığı AD, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye.

Prof. Dr. Sibel OĞUZKAN BALCI

Tıbbi Biyoloji AD, Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gaziantep, Türkiye

Prof. Dr. Hacı Ömer Ateş

**Tıbbi Biyoloji AD, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tokat,
Türkiye**

Prof. Dr. Fatma YÜCEL BEYAZTAŞ

Adli Tıp AD, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sivas, Türkiye

Prof. Dr. Halis DOKGÖZ

Adli Tıp AD, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mersin, Türkiye

Prof. Dr. Aslı AYKAÇ

Biyofizik A.D, Yakın Doğu Üniversitesi, Lefkoşa, KKTC

Doç. Dr. Gözde ŞAHİN VURAL

Göz Hastalıkları AD, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir, Türkiye

Doç. Dr. Salim KATAR

Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir,
Türkiye

Doç. Dr. Bahattin AYDOĞDU

Çocuk Cerrahisi AD, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir, Türkiye

Doç. Dr. Serdar SARGIN

Ortopedi ve Travmatoloji AD, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir,
Türkiye

Doç. Dr. Ali ATAŞ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir,
Türkiye

Doç. Dr. Tarık YILDIRIM

Kardiyoloji AD, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir, Türkiye

Doç. Dr. Gül ÜNSEL BOLAT

Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Hastalıkları AD, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Balıkesir, Türkiye

Doç. Dr. Yeşim ÇAĞLAR

Enfeksiyon Hastalıkları AD, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir,
Türkiye

Doç. Dr. Hilmi BOLAT

Tıbbi Genetik AD, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir, Türkiye

Doç. Dr. Ömer HIZLI

KBB AD, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir, Türkiye

Doç. Dr. Celal BÜTÜN

Adli Tıp AD, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir, Türkiye

Doç. Dr. Emrah ÖZCAN

Anatomi AD, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir, Türkiye

Doç. Dr. Tuncay KIRIŞ

Kardiyoloji AD, Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İzmir, Türkiye

Doç. Dr. İlkay DOĞAN
Biyostatistik AD, Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gaziantep, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Ramazan KIYAK
Acil Tıp AD, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Aslı KARAKILIÇ
Fizyoloji AD, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan KORKUT
Tıbbi Farmakoloji AD, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi İlkay CAN
Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir,
Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Yener ÖZEL
Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Saliha UYSAL
Tıbbi Biyokimya AD, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Yonca ÇOLUK
KBB AD, Giresun Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Giresun, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Esra M. Cüce AYDOĞMUŞ
Biyofizik A.D, Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

Uzm. Dr. Ahmet Naci EMECEN
Halk Sağlığı AD, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye.

İLETİŞİM ADRESİ / CORRESPONDENCE ADDRESS

Prof. Dr. Sinan SARAÇLI
Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çağış Yerleşkesi 10145 BALIKESİR
Faks: (0266) 612 10 09 E-posta: bmj.editor@balikesir.edu.tr
Web: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/bmedj>

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

<u>ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLE</u>	Sayfa Numarası / Page Number
<p>Böbrek ve İdrar Yollarının Konjenital Anomalileri ile Ebeveyn Yaşı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi</p> <p>The Impact of Parental Age on Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract (CAKUT) Diagnosis in Childhood: A Retrospective Case-Control Study</p> <p>Dilek ORBATU Alper SOYLU Salih KAVUKÇU</p>	1-13
<p>A Combination of Lymphocyte Count and Albumin Concentration as a New Prognostic Index for Hepatocellular Carcinoma</p> <p>Hepatosellüler Karsinom için Yeni Bir Prognostik İndeks Olarak Lenfosit Sayısı ve Albümin Konsantrasyonunun Kombinasyonu</p> <p>Ahmet Gökhan SARITAŞ Uğur TOPAL Burak YAVUZ Abdullah ÜLKÜ Kubilay DALCI Orçun YALAV Cihan ATAR İsmail Cem ERAY Atılğan Tolga AKÇAM</p>	14-25
<p>Malignancy Rates in Thyroid Nodules Classified as Benign According to the Nodule Size Threshold of 4 cm</p> <p>Nodül Boyutu 4 cm. Üzerinde Benign Olarak Sınıflandırılan Tiroid Nodüllerinde Malignite Oranları</p> <p>Yunushan Furkan AYDOĞDU Emre GÜLÇEK Çağrı BÜYÜKKASAP Kürşat DİKMEN</p>	26-34

<u>DERLEME / REVIEW</u>	
<p>Yetişkin Memeli Beyninde Nörogenez ve Koku Duyusu ile İlişkisi</p> <p>Neurogenesis in the Adult Mammalian Brain and Its Relationship to the Sense of Smell</p> <p>Oğuzhan EKİCİ Gönül ŐİMŐEK</p>	35-56



Balıkesir Medical Journal

e-ISSN: 2564-6664

B Med J 2024;8(1):1-13

DOI: 10.33716/bmedj.1385852



Böbrek ve İdrar Yollarının Konjenital Anomalileri ile Ebeveyn Yaşı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

The Impact of Parental Age on Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract (CAKUT) Diagnosis in Childhood: A Retrospective Case-Control Study

Dilek ORBATU^{1*} Alper SOYLU² Salih KAVUKÇU²

¹Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir, Türkiye.

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye.

Geliş / Received Tarihi: 18.11.2023

Kabul / Accepted Tarihi: 22.03.2024

Özet

Amaç: Böbrek ve idrar yollarının konjenital anomalileri (BİYKA) yenidoğanlarda en sık görülen doğum defektlerindedir. Bu çalışma ile çocukluk çağında önemli bir morbidite nedeni olan ve ilerleyen dönemde kronik böbrek hastalığına yol açabileceği düşünülen BİYKA tanısı için ebeveyn yaşının etkisi araştırıldı.

Gereç- Yöntem: Bu retrospektif vaka kontrol çalışması Mart 2013-Şubat 2018 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Kliniği ile Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği'ne başvuran antenatal böbrek ve idrar yollarının konjenital anomalileri tanısı almış 714 hastanın bilgisayar tabanlı medikal kayıtları incelenerek yapılmıştır. Böbrek ve idrar yollarının konjenital anomalileri tipi (hidronefroz, ektopi, agenezi, multistikistik displastik böbrek, çift toplayıcı sistem, üreteropelvik darlık, hipoplazi) ile doğum esnasındaki anne ve baba yaşları kaydedilmiştir. Kontrol grubunu ise aynı tarih aralığında doğan ve herhangi bir anomalisi olmayan sağlıklı infantlar oluşturmaktadır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen toplam 2178 olgunun 714'ü böbrek ve idrar yollarının konjenital anomalileri tanısı alan 1464'ü ise sağlıklı infantlardan oluşmaktaydı. Böbrek ve idrar yollarının konjenital anomalileri tanısı alan infantların anne ve baba yaş ortalamaları kontrol grubuna göre daha düşük saptandı. En sık tanı alan böbrek ve idrar yollarının konjenital anomalileri tipi hidronefrozdu (627 hasta, %87,8). Anne yaşı ile herhangi bir böbrek ve idrar yollarının konjenital anomalileri tipi arasında ilişki saptanmazken, hidronefroz ile baba yaşı arasında pozitif yönlü çok düşük düzeyde istatistiksel olarak önemli bir ilişki saptanmıştır ($\rho=0,08$; $p=0,032$).

Sonuç: Paternal yaş ve hidronefroz arasında düşük düzeyde istatistiksel anlamlılık saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Ebeveyn Yaşı; Çocukluk Çağı; Konjenital Böbrek Hastalığı

Abstract

Objective: Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) are among the most common birth defects in newborns. This study aimed to investigate the influence of parental age on the diagnosis of CAKUT, a significant cause of morbidity in childhood that may lead to chronic kidney disease in later stages.

Materials and Methods: This retrospective case-control study examined computer-based medical records of 714 patients diagnosed with antenatal CAKUT who presented to Dokuz Eylül University Faculty of Medicine Pediatric Nephrology and Tepecik Training and Research Hospital Pediatric Clinics between March 2013 and February 2018. The CAKUT types (hydronephrosis, ectopy, agenesis, multicystic dysplastic kidney, duplicated collecting system, ureteropelvic junction obstruction, hypoplasia) and the ages of both parents at the time of birth were recorded. The control group consisted of healthy infants born during the same period without any anomalies.

Results: The study included a total of 2178 subjects, with 714 diagnosed with CAKUT and 1464 healthy infants in the control group. The average ages of both mothers and fathers of infants with CAKUT were lower compared to the control group. Hydronephrosis was the most frequently diagnosed CAKUT type (627 patients, 87.8%). While no relationship was found between maternal age and any CAKUT type, a statistically significant positive correlation was observed between hydronephrosis and paternal age ($\rho=0.08$; $p=0.032$).

Conclusion: A low level of statistical significance was identified between paternal age and hydronephrosis.

Keywords: Parental Age; Childhood; Congenital Kidney Disease

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Dilek Orbatu, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir, Türkiye. E-mail: drdilekorbatu@gmail.com



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

GİRİŞ

Böbrek ve idrar yollarının konjenital anomalileri (BİYKA) embriyonik böbrek gelişiminde meydana gelen ve toplu olarak çeşitli yapısal böbrek anomalilerine atıfta bulunan bir kavramdır (Nicolaou ve ark., 2015). Tüm konjenital malformasyonların %20-30'unu oluşturur ve prevalansı 3-6/1000 doğum olarak bildirilmektedir (Brown ve ark., 1987). En sık bildirilen malformasyon postnatal dönemde %20 ile üreteropelvik bileşke darlığıdır. Bunu renal agenezi, multikistik displastik böbrek, böbrek displazisi, böbrek hipoplazisi, vezikoüreteral reflü (VUR), megaüreter, ektopik üreter, atnalı böbrek, çift toplayıcı sistem ve posterior üretral valv fenotipleri izlemektedir (Sanna-Cherchi ve ark., 2007). Böbrek ve idrar yollarının konjenital anomalileri içerisindeki bazı anomaliler ise, örneğin VUR ve çift toplayıcı sistem gibi, beraber bulunabilmektedir (Pope ve ark., 1999). Prenatal ultrasonografinin yaygınlaşması ve gelişmesi ile birlikte BİYKA'nın antenatal dönemde tespit edilme oranları belirgin artmıştır (Sanna-Cherchi ve ark., 2007).

Böbrek gelişimi çok basamaklı ve kompleks bir şekilde gerçekleşmektedir. Üreterik tomurcuk nefrik kanalı oluşturmak üzere mezenşimal epitel ile iletişime geçer. Ardından morfogenez açısından dallanma gösterir ve nefron yapısını oluşturmak üzere uzar (Pope ve ark., 1999). Normal nefronogenez, genetik, epigenetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi neticesinde olmaktadır. Gebelik öncesi ve gebelik esnasındaki birçok çevresel faktör patogenez üzerinde etkilidir (Woroniecki ve ark., 2011). Özellikle çevresel faktörler olarak maternal yaş, paternal yaş, maternal kilo alımı, annenin vücut kitle indeksi, maternal diyabetes mellitus (DM) varlığı, annenin sigara ve alkol kullanımı, parite sayısı, son gebelikten sonra geçen süre gibi faktörler üzerinde durulmaktadır (Parikh ve ark., 2002). Özellikle deneysel modellerde hiperglisemi, ve maternal diyabet ile BİYKA gelişimi arasındaki ilişki gösterilmiş ve nefron gelişimi üzerine olan etkiler tartışılmıştır (Amri ve ark., 1999). BİYKA konusunda yapılmış ve daha çok anne sağlığı üzerine yoğunlaşan bazı çalışmalar mevcuttur. Literatürde anne ve baba yaşının BİYKA üzerine etkisi konusunda yapılmış çalışma sınırlıdır. Bu çalışma, çocukluk çağında önemli bir morbidite nedeni olan, ilerleyen dönemde kronik böbrek hastalığına yol açabileceği düşünülen bu tanıda ebeveyn yaşının önemi var mı sorusuna cevap bulmak amaçlı planlanmıştır.

GEREÇ YÖNTEM

Bu çalışma, Mart 2013-Şubat 2018 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Nefroloji ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Çocuk Klinikleri'ne başvuran ve antenatal dönemde böbrek ve idrar yollarının konjenital anomalileri tanısı almış 714 hastanın

bilgisayar tabanlı medikal kayıtları incelenerek yapıldı. Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurularak 09.07.2015 tarih ve 2015/17-34 numarası ile onay alındı. Antenatal dönemde BİYKA tanısı almış infantların böbrek ve idrar yollarının konjenital anomalileri tipine (hidronefroz, ektopi, agenezi, multikistik displastik böbrek, çift toplayıcı sistem, ureteropelvik darlık, hipoplazi) ve doğum esnasındaki anne ve baba yaşlarına retrospektif olarak ulaşıldı. Aynı tarih aralığında doğumu gerçekleşen sağlıklı infantlar ise kontrol grubunu oluşturmak üzere çalışmaya dahil edildi.

BİYKA Tanımlanması

Bu çalışmada BİYKA tanısı antenatal dönemde perinatologlar tarafından yapılmış ultrasonografik bulgularla konuldu. Anomaliler, Hastalıkların Uluslararası Sınıflamasının 10. revizyonu (International Statistical Classification of Diseases-10, ICD-10) esas alınarak, Q60–Q64 kodlarına göre sınıflandırıldı. Hidronefroz tanısı, üriner sistem dilatasyon sınıflamasına göre, gebelik haftası ve renal pelvis ön-arka çap ölçümü dikkate alınarak yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS versiyon 24 yazılımı kullanılarak değerlendirildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel ve analitik yöntemlerle incelendi. Tanımlayıcı değişkenler frekans dağılımları ile verildi. Böbrek ve idrar yollarının konjenital anomalileri sıklığı ile yaş grupları arasındaki ilişki Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Ebeveynler 35 yaş altı ve üstü, 40 yaş altı ve üstü olacak şekilde gruplandırılarak böbrek ve idrar yollarının konjenital anomalileri tipi açısından Ki Kare testi ile karşılaştırıldı. Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi kullanılarak yaşın BİYKA tiplerine etkisi araştırıldı. En az biri normal dağılmayan ya da ordinal olan değişkenler için Spearman korelasyon testi kullanıldı. P değerleri 0,05'in altında olanlar anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 2178 olgunun 714'ü BİYKA tanısı alan 1464'ü ise sağlıklı infantlardan oluşmaktaydı. BİYKA grubunda anne yaşı $27,5 \pm 5,9$ yıl iken sağlıklı grupta anne yaşı $28,2 \pm 6,1$ yıl bulundu. BİYKA grubunda baba yaşı $33,1 \pm 5,5$ yıl iken sağlıklı grupta baba yaşı $33,2 \pm 5,8$ yıl olarak saptandı. En büyük anne yaşı 50, en büyük baba yaşı ise 52 idi. Her iki grubun yaş ortalamaları karşılaştırıldığında; BİYKA grubunda hem anne hem de baba yaşı istatistiksel olarak daha düşüktü (Tablo 1).

BİYKA tiplerinin dağılımına bakıldığında toplam 714 infantın 627(%87,8)'sinde hidronefroz saptandı. Diğer anomaliler ise sırası ile üreteropelvik darlık (UPJO) 36(%5), çift toplayıcı sistem (DCS) 15(%2,1), hipoplazi 4(%0,56), agenezi, 18(%2,5), ektopi 13(%1,8), multikistik displastik böbrek (MKDB) 1(%0,14) olarak belirlendi (Tablo 2).

Tablo 1. BİYKA tanısı olan infantların ve kontrol grubu infantların ebeveyn yaş ortalamalarının karşılaştırılması ($n=2178$).

	BİYKA Tanısı Grubu ($n=714$)	Kontrol Grubu ($n=1464$)	p değeri*
Anne yaşı (yıl) ort±sd	27,51±5,95	28,28±6,16	0,005
Medyan (Q_1-Q_3)	27 (23-32)	28 (23-33)	
Baba yaşı (yıl) ort±sd	33,11±5,59	33,26±5,86	0,048
Medyan (Q_1-Q_3)	34 (29-36)	35 (29-37)	

*Mann Whitney U Test

Anne yaşı ile BİYKA tipleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı. Baba yaşı ile BİYKA arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise hidronefroz saptanan infantlardaki baba yaşı ($33,47±5,76$), hidronefroz olmayan diğer böbrek ve idrar yollarının konjenital anomalileri infantlarının baba yaşından ($32,89±5,49$) daha yüksek olarak saptandı ($p=0,032$). Hidronefroz dışındaki BİYKA tipleri ile baba yaşı arasında istatistiksel anlamlı ilişki yoktu (Tablo 3).

Tablo 2. BİYKA tiplerinin dağılımı.

BİYKA Tanısı	n
Hidronefroz	627
Agenezi	18
Ektopi	13
Hipoplazi	4
Multikistik böbrek hastalığı (MCDK)	1
Çifte Toplayıcı Sistem (DCS)	15
Üreteropelvik Bileşke Darlığı (UPJA)	36

Hidronefrozlu olan babalar (yaş ortalaması $33,47±5,76$) ile sağlıklı çocukların babalarının yaş ortalaması ($33,26±5,85$) karşılaştırıldığında her ikisi arasında istatistiksel bir anlamlılık bulunmadı ($p=0,898$). Ebeveyn yaşları kendi arasında alt gruba ayrılıp anne yaşı 35 yaş üzerinde ve 35 yaş altında olan infantlar karşılaştırıldığında BİYKA tipi sıklığı açısından fark saptanmadı (Tablo 4).

Benzer şekilde anne yaşı 40 yaş üzerinde ve 40 yaş altında olan infantların böbrek ve idrar yollarının konjenital anomalileri tipi sıklığı arasında da fark yoktu. Baba yaşı 35 yaş üzerinde ve 35 yaş altında olan infantların böbrek ve idrar yollarının konjenital anomalileri sıklığı karşılaştırıldığında hidronefroz ($p<0,001$) açısından anlamlı fark vardı (Tablo 5).

Tablo 3. BİYKA tiplerine göre BİYKA olan bebeklerin ebeveynlerinin yaşlarının karşılaştırılması (n=714)

	Evet ort±ss Medyan (Q1-Q3)	Hayır ort±ss Medyan (Q1-Q3)	p değeri*
Hidronefroz	(n=627)	(n=87)	
Anne yaşı	27,85±6,08 27,00 (23-32)	27,30±5,86 27 (23-32)	0,291
Baba yaşı	33,47±5,76 34,50 (29-37)	32,89±5,49 33 (29-36)	0,032
Agenezi	(n=18)	(n=696)	
Anne yaşı	26,00±4,41 26,50 (22,75-28,25)	27,55±5,98 27 (23-32)	0,364
Baba yaşı	34,33±6,46 37,00 (29,00-38,25)	33,08±5,57 34 (29-36)	0,153
Ektopi	(n=13)	(n=701)	
Anne yaşı	30,00±5,79 29 (27-33,5)	27,46±5,94 27 (23-32)	0,106
Baba yaşı	32,62±6,17 31 (28,5-38)	33,12±5,58 34 (29-36)	0,524
Hipoplazi	(n=4)	(n=710)	
Anne yaşı	29,00±7,79 28,5 (22-36,5)	27,50±5,94 27 (23-32)	0,675
Baba yaşı	37,25±3,40 38 (33,75-40)	33,08±5,59 34 (29-36)	0,091
MCDK	(n=1)	(n=713)	
Anne yaşı	39	27,49±5,93 27 (23-32)	0,110
Baba yaşı	46	33,09±5,57 34 (29-36)	0,094
DCS	(n=15)	(n=699)	
Anne yaşı	26,80±5,28 25 (22-31)	27,52±5,96 27 (23-32)	0,647
Baba yaşı	31,33±6,67 28 (28-35)	33,15±5,57 34 (29-36)	0,082
UPJO	(n=36)	(n=678)	
Anne yaşı	26,72±6,17 26 (21,25-30,75)	27,55±5,94 27 (23-32)	0,349
Baba yaşı	33,97±5,59 34 (30,00-38,00)	33,06±5,59 34 (29-36)	0,130

*Mann Whitney U Test

Tablo 4. Yaşı 35 üzerinde olan annelerin çocukları ile altında olan annelerin çocukları arasında BİYKA sıklığı karşılaştırma sonuçları.

	Hidronefroz	Agenezi	Ektopi	Hipoplazi	MCDK	DCS	UPJO
Anne yaşı<35	542	18	11	3	0	13	31
Anne yaşı>35	85	0	2	1	1	2	5
p değeri	0,117 ⁺	0,250*	0,653*	0,387*	0,115*	0,687*	0,593*

⁺Pearson Ki kare Testi

* Fisher Exact Ki kare Testi

Multistikistik Displastik böbrek (MCDK), Çift Toplayıcı sistem (DCS), Üreteropelvik Bileşke darlığı (UPJO).

TARTIŞMA

BİYKA yenidoğanlarda en sık görülen doğum defektlerindedir. BİYKA prevalansı Uzakdoğu ülkelerinde 10.000 doğumda 4,2, Asya ve Avrupa ülkelerinde ise 1000 doğumda 4 olarak bildirilmiştir (Postoev ve ark., 2016; Bondagji, 2014; Andres-Jensen ve ark., 2016, Tain ve ark., 11; Laurichesse ve ark., 2017). Maternal obezite, infertilite tedavileri, multiparite, bulaşıcı hastalıklar ve gestasyonel diyabet BİYKA oluşumunu artırabilir (Groen ve ark., 2016; Macumber ve ark., 2017).

Tablo 5. Yaşı 35 üzerinde olan babaların çocukları ile 35 altında olan babaların çocukları arasında BİYKA sıklığı karşılaştırma sonuçları.

	Hidronefroz	Agenezi	Ektopi	Hipoplazi	MCDK	DCS	UPJO
Baba yaşı<35	266	8	9	1	0	12	19
Baba yaşı>35	361	10	4	3	1	3	17
p değeri	<0,001⁺	0,084 [·]	1 [*]	0,114 [*]	0,338 [*]	0,388 [·]	0,116 [·]

⁺Pearson Ki kare Testi

^{*}Fisher Exact Ki kare Testi

[·]Continuity Correction Test

Multistikistik Displastik böbrek (MCDK), Çift Toplayıcı sistem (DCS), Üreteropelvik Bileşke darlığı (UPJO).

Korelasyon analizinde ise hidronefroz tipi ile baba yaşı arasında pozitif yönlü çok düşük düzeyde istatistiksel olarak önemli bir ilişki saptandı ($\rho=0,08$; $p=0,032$). Diğer BİYKA tipleri ile anne, baba yaşı ölçümleri arasında istatistiksel olarak önemli bir ilişki saptanmadı. Baba yaşı olarak cut off değer 40 ve 45 yaş olarak alındığında bu değerlerin altında ve üzerindeki yaşlarda BİYKA tiplerinin sıklığı açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı. Ayrıca anne ve babanın birlikte her ikisinin de yaşlarının cut off değeri 35 ve 40 yaş olarak alındığında ve BİYKA tiplerinin sıklığı analiz edildiğinde bu değerlerin altında ve üzerindeki yaşlarda anomali tipi açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. BİYKA tipleri için tüm maternal ve tüm paternal yaşların istatistiksel önemini göstermek için tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Agenezi görülenlerin görülmeyenlere göre maternal yaşı 0,900 kat, paternal yaşı 1,116 kat daha yüksekti. Ayrıca ektopi görülenlerin görülmeyenlere göre maternal yaşı 1,154 kat daha yüksekti. Diğer BİYKA tipleri için lojistik regresyon analizinde maternal ve paternal yaşın etkisi bulunmadı (Tablo 6).

Tablo 6. Tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi test sonucu.

Değişkenler	Tek Değişkenli Test Sonuçları						Çok Değişkenli Test Sonuçları					
	b_j	SE(b_j)	Wald	p	Exp(b_j)	%95 CI Lower-Upper	b_j	SE(b_j)	Wald	p	Exp(b_j)	%95 CI Lower-Upper
Hidronefroz												
Anne yaşı	0,015	0,013	1,407	0,236	1,016	0,990-1,042	0,007	0,017	0,189	0,664	1,007	0,975-1,041
Baba yaşı	0,019	0,014	1,812	0,178	1,019	0,992-1,047	0,019	0,014	1,812	0,178	1,019	0,992-1,047
Agenezi												
Anne yaşı	-0,047	0,043	1,175	0,278	0,955	0,878-1,038	-0,106	0,050	4,436	0,035	0,900	0,815-0,993
Baba yaşı	0,040	0,042	0,888	0,346	1,040	0,958-1,130	0,110	0,055	4,049	0,044	1,116	1,003-1,242
Ektopi												
Anne yaşı	0,068	0,045	2,273	0,132	1,070	0,980-1,170	0,143	0,064	4,972	0,026	1,154	1,017-1,308
Baba yaşı	-0,016	0,050	0,103	0,748	0,984	0,891-1,086	-0,116	0,068	2,953	0,086	0,890	0,780-1,016
Hipoplazi												
Anne yaşı	0,041	0,081	0,252	0,616	1,042	0,888-1,222	-0,062	0,102	0,377	0,539	0,939	0,770-1,147
Baba yaşı	0,125	0,084	2,230	0,135	1,133	0,962-1,335	0,125	0,084	2,230	0,135	1,133	0,962-1,335
MCDK												
Anne yaşı	0,394	0,271	2,107	0,147	1,483	0,871-2,524	0,177	0,307	0,333	0,564	1,194	0,654-2,179
Baba yaşı	0,377	0,205	3,399	0,065	1,458	0,976-2,177	0,377	0,205	3,399	0,065	1,458	0,976-2,177
DCS												
Anne yaşı	-0,021	0,045	0,216	0,642	0,979	0,896-1,070	0,023	0,059	0,150	0,699	1,023	0,911-1,149
Baba yaşı	-0,059	0,048	1,544	0,214	0,942	0,858-1,035	-0,059	0,048	1,544	0,214	0,942	0,858-1,035
UPJO												
Anne yaşı	-0,024	0,030	0,659	0,417	0,976	0,921-1,035	-0,065	0,036	3,202	0,074	0,937	0,873-1,006
Baba yaşı	0,029	0,030	0,906	0,341	1,029	0,970-1,092	0,072	0,039	3,410	0,065	1,075	0,996-1,160

Multistikistik Displastik böbrek (MCDK), Çift Toplayıcı sistem (DCS), Üreteropelvik Bileşke darlığı (UPJO).

Literatürde BİYKA gelişimi için yaşın risk faktörü olarak araştırıldığı sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Her ne kadar ileri anne yaşının BİYKA gelişimini arttırdığını bildiren çalışmalar olsa da bu ilişkinin anlamsız olduğunu bildiren prevalans çalışmaları da mevcuttur (Nicolaou ve ark., 2015; Pope ve ark., 1999). Bu çalışmada maternal ve paternal yaşın BİYKA gelişimi üzerine etkisi değerlendirildi. Bulgularımız BİYKA saptanan infantların maternal ve paternal yaşlarının sağlıklı infantların ebeveyn yaşlarından daha düşük olduğu yönündeydi. Anne yaşının BİYKA gelişimi ile ilişkisi bulunmazken, baba yaşı 35 yaş üzerinde ve 35 yaş altında olan infantların BİYKA sıklığı karşılaştırıldığında hidronefroz açısından anlamlı fark vardı ($p<0,001$). Korelasyon analizinde hidronefroz tipi ile baba yaşı arasında pozitif yönlü çok düşük düzeyde istatistiksel olarak önemli bir ilişki saptandı. Son yıllarda infertilite tedavilerindeki gelişmeler nedeniyle doğurganlık yaşının arttığı, erken 20'li yaşlardan 30'lu ve hatta 40'lı yaşlara ilerlediği görülmektedir. Bu yaş artışı ile çocuğun kısa ve uzun dönemde karşılaşılabileceği sağlık problemleri arasındaki ilişkiler üzerinde düşünülmesine neden olmuştur (Jacobsson ve ark., 2004). İleri yaş gebelikleri ve çocukta gelişebilecek olası konjenital anomaliler ile ilişkinin mekanizması net olmamakla birlikte de nova mutasyonların yaş ile ilişkili olarak daha fazla oluşabileceği, germ hücrelerinde aberran epigenetik modifikasyonların olabileceği üzerinde durulmaktadır (Kovac ve ark., 2013). Yine artan yaşın gonadotropin ve seks steroidleri üzerinde etkisi olduğu gösterilmiştir (Troisi ve ark., 2003). Bu genetik ve hormonal değişikliklerin çocuğa geçtiği ve programlı fenotipik ve metabolik değişiklikler yaptığı düşünülmektedir (Liang ve ark., 2018). BİYKA hastalarının risk faktörlerini araştıran Tain ve arkadaşlarının (2016) Tayvan'da yaptıkları popülasyon temelli bir olgu kontrol çalışmasında 2004-2014 yılları arasındaki 1.603.794 doğumun 668 tanesinde BİYKA olduğu bildirilmiştir. Bu çalışma ile anne yaşı ile birçok ek prenatal, perinatal ve postnatal faktör değerlendirilmiştir. Anne yaşı <20, 20-29, 30-39 ve >40 olarak gruplandırıldığında; 20-29 yaş arası olan anneler ile BİYKA ilişkisi (OR, 2,18; %95 CI, 1,11-4,28) ve 30-39 arasında (OR, 2,29; %95 CI, 1,17- 4,51) olarak bulunmuştur. Çalışmamızda ise anne yaşlarını 35 yaş altı-35 yaş üstü ve 40 yaş altı- 40 yaş üstü alt gruplara ayırıp BİYKA oranlarını karşılaştırdığımızda gruplar arasında fark saptamadık. Sonuçlarımızı destekler nitelikte Postoev ve arkadaşlarının (2016) yapmış oldukları prevalans çalışmasında da 35 yaş altı ve üstü annelerde böbrek ve idrar yollarının konjenital anomalileri insidansı açısından fark saptanmamıştır. Gebe kalınma sırasındaki maternal yaş ve yaşam tarzının çocuklarda kısa ve uzun dönemde oluşturduğu etkiler daha net bilinmekle birlikte paternal veriler ile ilgili yapılmış çalışmalar daha az sayıdadır (Wennberg ve ark., 2016). Paternal yaş da maternal yaşa paralel olarak artış gösterme eğilimindedir (Khandwala ve ark., 2017). İzole sistem anomalileri üzerinde maternal ve

paternal yaş ilişkilerini araştıran çok sayıda çalışma bulunabilir (Oldereid ve ark., 2018). Son yıllarda yapılan çalışmalarda artmış ebeveyn yaşının tip 1 DM, artmış kan basıncı ve bozulmuş nörokognitif fonksiyonlarla ilişkisi olduğu bildirilmiştir (Liang ve ark., 2018). Bu anlamda literatürde maternal yaş etkilerinin, çocuktaki anomaliler ve gelişimine ilişkin kısa-uzun vadede prognoz ilişkisini ortaya koyan çalışmalara daha fazla rastlanmaktadır. Bir kohort çalışmasında 22.188 anne değerlendirilmiş, anne yaşı ve anne yaşına ilişkin en az bir patolojik sonuç için 19.403 çocuğa ulaşılmıştır. 19 yaş ve altında olmak ile 35 yaş ve üzerinde olmanın düşük doğum ağırlığı, gestasyonel yaş, çocuğun nutrisyonel durumu ve eğitimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Fall ve ark., 2015). Oldereid ve arkadaşlarının (2018) perinatal ve pediatrik klinik sonuçlar üzerinde paternal yaşın ve paternal yaşam tarzının etkisi ile ilgili yaptıkları bir meta-analizde, ise 10 meta-analiz, 127 kohort çalışması, 96 olgu kontrol çalışması ve 5 olgu serisi değerlendirilmiştir. Paternal yaş ve yaşam tarzının bir takım yan etkilerle beraber olduğu, özellikle otizm, otizm spektrum bozuklukları ve şizofreni ile ilişkisi bulunduğu bildirilmiştir. Ayrıca, orofasiyal yarık bozuklukları ve trizomi 21 ile de ilişkili olabileceği gösterilmiştir (Oldereid ve ark., 2018). Çalışmamızda baba yaşı 35 yaş üzerinde ve 35 yaş altında olan infantların BİYKA tipi sıklığı karşılaştırıldığında hidronefroz insidansı açısından anlamlı fark saptandı. Hidronefroz ile baba yaşı arasında pozitif yönlü düşük düzeyde bir ilişki mevcuttu. Baba yaşını sınır değer 40 ve 45 yaş olarak aldığımızda ise böbrek ve idrar yollarının konjenital anomalileri tipleriyle baba yaşı arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Her ne kadar Postoev ve arkadaşları (2016) yaptıkları çalışmada BİYKA tiplerini paternal yaşa göre karşılaştırmada da, baba yaşı 35 yaş altı ve üstü olan infantlar da BİYKA insidansı açısından fark bildirmemişlerdir. BİYKA prenatal tanı oranı yüksek olsa bile tüm konjenital hidronefroz olgularının ancak %73 'ü teşhis edilebilmektedir (Garne ve ark., 2019). Renal malformasyona bağlı konjenital hidronefroz için gebelik terminasyon oranı %4,9 iken renal agenezi için bu oran %68,2 dir (European Surveillance of Congenital Anomalies. 2013). Amri ve arkadaşlarının (1999) Colorado'da yaptıkları bir olgu kontrol çalışmasında renal agenezili 189 olgu ve 940 kontrol olgusu, renal agenezinin, maternal yaş, maternal kilo alımı, maternal DM, infantın doğum kilosu ve son doğumdan itibaren geçen süre parametreleri ile ilişkisi açısından değerlendirilmiştir. Renal agenezinin pregestasyonel DM ile belirgin ilişkili olduğu (OR=4,98; %95 CI 1,08-22,93) gösterilmiştir. Washington'da yapılan daha geniş bir olgu kontrol çalışmasında renal displazi ve/veya agenezi ve obstrüktif üropati tanı ve 21 yaşına kadar kronik böbrek yetersizliği (KBY) gelişmiş 1994 hasta ve 20.032 kontrol grubu değerlendirilmiştir. Anneye ait yaş, ırk, eğitim, kentsel veya kırsal kesimden gelme, sigara kullanımı, daha önceki gebelik, DM ve vücut kitle indeksi (VKİ) değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda lojistik regresyon analizinde renal agenezi görülenlerin görülmeyenlere göre paternal yaşı 1,116 kat daha yüksekti. Paternal yaş ilerledikçe spermde oluşabilecek de nova mutasyonlar ve çocuğun hastalık yapıcı mutasyonları taşıma ihtimali artmaktadır (Khandwala ve ark., 2017). Sperm DNA metilasyonu ve kromatin paketlemesinin paternal genlerin epigenetiği üzerinde önemi olduğu düşünülmektedir. Paternal yaş faktörünün de değerlendirildiği çalışmamızın bu anlamda literatüre katkısı olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda ayrıca BİYKA ile paternal yaş arasında ilişki çıkmış olması, maternal değerlendirmelerin yapıldığı birçok çalışmadan farklı olarak dikkatleri paternal özelliklere de yönlendirmek gerektirdiğini gösterebilir. Literatürde BİYKA ve paternal yaş gelişimi üzerine bir yayın bulunmadığı gibi mevcut sonuçlarımızın patogenezi üzerine de yorum yapabilmek için ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Veri setimizdeki şiddetli malformasyonu olan olgu sayısının düşüklüğü 22. gebelik haftasının altındaki gebeliklerin dışlanmasıyla açıklanabilir.

SONUÇ

Çalışmamızda retrospektif olarak BİYKA alt gruplarında maternal ve paternal yaşın etkisi araştırılmış ve paternal yaş ile renal hidronefroz ve agenezi arasında ilişki bulunmuştur. Benzer amacı araştıran ve benzer sonuca ulaşan bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Kısıtlayıcı etkenlere bakıldığında genetik faktörler, çevresel etkenler, örneklem büyüklüğü, düşünülebilir. Çalışmamızın literatüre ışık tutacağını düşünmekteyiz.

Etik Kurul

Araştırmanın gerçekleştirilmesi için etik izin Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (karar numarası: (2015/17-34).

Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedir.

Finansman Kaynakları: Yoktur.

KAYNAKLAR

- Amri, K., Freund, N., Vilar, J., Merlet-Bénichou, C., & Lelièvre-Pégorier, M. (1999). Adverse effects of hyperglycemia on kidney development in rats: in vivo and in vitro studies. *Diabetes*, 48(11), 2240–2245. <https://doi.org/10.2337/diabetes.48.11.2240>
- Andrés-Jensen, L., Jørgensen, F. S., Thorup, J., Flachs, J., Madsen, J. L., Maroun, L. L., Nørgaard, P., Vinicoff, P. G., Olsen, B. H., & Cortes, D. (2016). The outcome of antenatal ultrasound diagnosed anomalies of the kidney and urinary tract in a large Danish birth cohort. *Archives of Disease in Childhood*, 101(9), 819–824. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-309784>
- Bondagji, N. S. Antenatal diagnosis, prevalence and outcome of congenital anomalies of the kidney and urinary tract in Saudi Arabia. *Urology Annals*, 6(1), 36-40. <https://doi.org/10.4103/0974-7796.127021>
- Brown, T., Mandell, J., & Lebowitz, R. L. (1987). Neonatal hydronephrosis in the era of sonography. *AJR. American Journal of Roentgenology*, 148(5), 959–963. <https://doi.org/10.2214/ajr.148.5.959>
- European Surveillance of Congenital Anomalies. 2013. Prevalence tables 2008–2012. *Ispra, Italy: EUROCAT*.
- Fall, C. H., Sachdev, H. S., Osmond, C., Restrepo-Mendez, M. C., Victora, C., Martorell, R., Stein, A. D., Sinha, S., Tandon, N., Adair, L., Bas, I., Norris, S., Richter, L. M., & COHORTS investigators (2015). Association between maternal age at childbirth and child and adult outcomes in the offspring: a prospective study in five low-income and middle-income countries (COHORTS collaboration). *The Lancet. Global health*, 3(7), e366–e377. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(15\)00038-8](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(15)00038-8)
- Garne, E., Loane, M., Wellesley, D., Barisic, I., & Eurocat Working Group (2009). Congenital hydronephrosis: prenatal diagnosis and epidemiology in Europe. *Journal of Pediatric Urology*, 5(1), 47–52. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2008.08.010>
- Groen In 't Woud, S., Renkema, K. Y., Schreuder, M. F., Wijers, C. H., van der Zanden, L. F., Knoers, N. V., Feitz, W. F., Bongers, E. M., Roeleveld, N., & van Rooij, I. A. (2016). Maternal risk factors involved in specific congenital anomalies of the kidney and urinary tract: A case-control study. Birth defects research. Part A, *Clinical and Molecular Teratology*, 106(7), 596–603. <https://doi.org/10.1002/bdra.23500>
- Jacobsson, B., Ladfors, L., & Milsom, I. (2004). Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. *Obstetrics and Gynecology*, 104(4), 727–733. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000140682.63746.be>
- Khandwala, Y. S., Zhang, C. A., Lu, Y., & Eisenberg, M. L. (2017). The age of fathers in the USA is rising: an analysis of 168 867 480 births from 1972 to 2015. *Human Reproduction* (Oxford, England), 32(10), 2110–2116. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex267>
- Kovac, J. R., Addai, J., Smith, R. P., Coward, R. M., Lamb, D. J., & Lipshultz, L. I. (2013). The effects of advanced paternal age on fertility. *Asian Journal of Andrology*, 15(6), 723-728. <https://doi.org/10.1038/aja.2013.92>
- Laurichesse Delmas, H., Kohler, M., Doray, B., Lémery, D., Francannet, C., Quistrebert, J., Marie, C., & Perthus, I. (2017). Congenital unilateral renal agenesis: Prevalence,

- prenatal diagnosis, associated anomalies. Data from two birth-defect registries. *Birth Defects Research*, 109(15), 1204–1211. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1065>
- Liang, J., Guo, Y., Dai, M., Xiao, Q., Cai, W., Wei, Y., Amakye, W. K., Jing, J., & Zhang, Z. (2018). Differences in relationships of maternal and paternal age at childbirth with body fat distribution in offspring. *American Journal of Human Biology*, 30(6), e23143. <https://doi.org/10.1002/ajhb.23143>
- Macumber, I., Schwartz, S., & Leca, N. (2017). Maternal obesity is associated with congenital anomalies of the kidney and urinary tract in offspring. *Pediatric Nephrology* (Berlin, Germany), 32(4), 635–642. <https://doi.org/10.1007/s00467-016-3543-x>
- Nicolaou, N., Renkema, K. Y., Bongers, E. M., Giles, R. H., & Knoers, N. V. (2015). Genetic, environmental, and epigenetic factors involved in CAKUT. *Nature reviews. Nephrology*, 11(12), 720–731. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.140>
- Oldereid, N. B., Wennerholm, U. B., Pinborg, A., Loft, A., Laivuori, H., Petzold, M., Romundstad, L. B., Söderström-Anttila, V., & Bergh, C. (2018). The effect of paternal factors on perinatal and paediatric outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 24(3), 320–389. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy005>
- Parikh, C. R., McCall, D., Engelman, C., & Schrier, R. W. (2002). Congenital renal agenesis: case-control analysis of birth characteristics. *American Journal of Kidney Diseases*, 39(4), 689–694. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2002.31982>
- Pope, J. C., 4th, Brock, J. W., 3rd, Adams, M. C., Stephens, F. D., & Ichikawa, I. (1999). How they begin and how they end: classic and new theories for the development and deterioration of congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CAKUT. *Journal of the American Society of Nephrology*, 10(9), 2018–2028. <https://doi.org/10.1681/ASN.V1092018>
- Postoev, V. A., Grijbovski, A. M., Kovalenko, A. A., Anda, E. E., Nieboer, E., & Odland, J. Ø. (2016). Congenital anomalies of the kidney and the urinary tract: A murmansk county birth registry study. *Birth Defects Research. Part A, Clinical and Molecular Teratology*, 106(3), 185–193. <https://doi.org/10.1002/bdra.23475>
- Sanna-Cherchi, S., Caridi, G., Weng, P. L., Scolari, F., Perfumo, F., Gharavi, A. G., & Ghiggeri, G. M. (2007). Genetic approaches to human renal agenesis/hypoplasia and dysplasia. *Pediatric Nephrology* (Berlin, Germany), 22(10), 1675–1684. <https://doi.org/10.1007/s00467-007-0479-1>
- Tain, Y. L., Luh, H., Lin, C. Y., & Hsu, C. N. (2016). Incidence and Risks of Congenital Anomalies of Kidney and Urinary Tract in Newborns: A Population-Based Case-Control Study in Taiwan. *Medicine*, 95(5), e2659. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002659>
- Troisi, R., Potischman, N., Roberts, J. M., Ness, R., Crombleholme, W., Lykins, D., Siiteri, P., & Hoover, R. N. (2003). Maternal serum oestrogen and androgen concentrations in preeclamptic and uncomplicated pregnancies. *International Journal of Epidemiology*, 32(3), 455–460. <https://doi.org/10.1093/ije/dyg094>
- Woroniecki, R., Gaikwad, A. B., & Susztak, K. (2011). Fetal environment, epigenetics, and pediatric renal disease. *Pediatric Nephrology* (Berlin, Germany), 26(5), 705. <https://doi.org/10.1007/s00467-010-1714-8>

Wennberg, A. L., Opdahl, S., Bergh, C., Aaris Henningsen, A. K., Gissler, M., Romundstad, L. B., Pinborg, A., Tiitinen, A., Skjærven, R., & Wennerholm, U. B. (2016). Effect of maternal age on maternal and neonatal outcomes after assisted reproductive technology. *Fertility and Sterility*, 106(5), 1142–1149.e14. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.06.021>



Balıkesir Medical Journal
e-ISSN: 2564-6664
B Med J 2024;8(1):14-25
DOI: 10.33716/bmedj.1399394



A Combination of Lymphocyte Count and Albumin Concentration as a New Prognostic Index for Hepatocellular Carcinoma

Hepatosellüler Karsinom için Yeni Bir Prognostik İndeks Olarak Lenfosit Sayısı ve Albümin Konsantrasyonunun Kombinasyonu

Ahmet Gökhan SARITAŞ¹ Uğur TOPAL^{1*} Burak YAVUZ¹ Abdullah ÜLKÜ¹
Kubilay DALCI¹ Orçun YALAV² Cihan ATAR¹ İsmail Cem ERAY¹
Atılğan Tolga AKÇAM¹

¹ Department of General Surgery, Çukurova University Faculty of Medicine, Adana, Turkey.

² Department of General Surgery, Acibadem Adana Hospital, Adana, Turkey.

Received / Geliş Tarihi: 02.12.2023

Accepted / Kabul Tarihi: 10.03.2024

Abstract

Aim: The presented study aims to evaluate the prognostic significance of the lymphocytes (/L) × albumin (g/L) (LA) score in patients with hepatocellular carcinoma.

Material and Method: The study included patients who underwent curative surgery for hepatocellular carcinoma between January 2004 and November 2020. The LA score was calculated using the formula lymphocytes (/L) × albumin (g/L). The patients were subsequently divided into two groups based on a cut-off point of 4.620: Group 1 (Low LA) and Group 2 (High LA). The two groups were compared for clinical characteristics as well as oncological follow-up outcomes.

Results: The study included 36 patients, who were divided into Group 1 (n=21) and Group 2 (n=15). The MELD score was higher in Group 1 (12 vs. 9, p=0.022). The number of tumors, maximum tumor size and total tumor size were similar in both groups. At the last clinical follow-up, the mortality rate was 42.9% in Group 1 and 22.2% in Group 2. Recurrence rates were similar in both groups (42.9% vs. 33.3% p=0.467), and total survival (126 vs. 164 months p=0.1) and disease-free survival (26 vs. 29 months p=0.926) were also similar.

Conclusion: The use of the composite LA index – an indicator of immunonutritional status as a prognostic marker may not be significant in hepatocellular carcinoma patients undergoing curative resection.

Keywords: Hepatocellular carcinoma; Immunity; Lymphocytes; Nutritional status; Serum albumin.

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı, lenfosit (/L) × albümin (g/L) (LA) skorunun prognostik önemini ve hepatosellüler karsinom ile olan ilişkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma, Ocak 2004 ile Kasım 2020 arasında hepatosellüler karsinoma için küratif cerrahi yapılan hastaları kapsamaktadır. Lenfosit-Albümin (LA) skoru, lenfosit (/L) × albümin (g/L) formülü kullanılarak hesaplanmıştır. Hastalar daha sonra 4620 kesme değerine göre Düşük LA (Grup 1) ve Yüksek LA (Grup 2) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. İki grup, klinik özellikler ve onkolojik takip sonuçları açısından karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışma, 4620 LA kesme değerine göre Grup 1 (n=21) ve Grup 2 (n=15) olarak ayrılan 36 hastayı içermektedir. MELD skoru Grup 1'de daha yüksekti (12'ye karşı 9, p=0,022). Tümör sayısı, maksimum tümör boyutu ve toplam tümör boyutu her iki grupta benzerdi. Klinik takipte, Grup 1'deki mortalite oranı %42,9 iken, Grup 2'de %22,2 idi. Nüks oranları her iki grupta benzer bulunmuştur (%42,9'a karşı %33,3, p=0,467), toplam sağkalım (126'ya karşı 164 ay, p=0,1) ve hastalısız sağkalım (26'ya karşı 29 ay, p=0,926) oranları da benzer bulunmuştur.

Sonuç: Küratif rezeksiyon geçiren HCC hastalarında, immünonütrisyonel durumun bir göstergesi olan bileşik LA indeksinin prognostik bir işaretçi olarak kullanımı anlamlı olmayabilir.

Anahtar Kelimeler: Hepatosellüler karsinom; İmmünite; Lenfosit; Nütrisyonel durum; Serum albumini.

***Corresponding Author / Sorumlu Yazar:** Uğur Topal, Department of General Surgery, Çukurova University Faculty of Medicine, Adana, Turkey. **E-mail:** sutopal2005@hotmail.com



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

INTRODUCTION

Hepatocellular carcinoma (HCC) is recognized as the seventh most prevalent cancer globally and ranks third in cancer-related deaths (Sung et al., 2021). Its incidence is particularly high in developing countries, primarily due to environmental influences, viral infections, dietary habits, and limited healthcare resources (Clancy, 2023; Villanueva et al., 2010). Despite advances in diagnostic accuracy, perioperative care, and surgical methods, the long-term outcomes post-hepatic resection are still suboptimal. Evidence indicates a recurrence rate as high as 70% within five years in several studies, with an overall survival rate under 15% over the same period (European Association, 2012; Jia et al., 2014). This underscores the critical need to identify patients with poor prognoses before undertaking major surgeries like hepatic resection. The factors affecting survival post-resection are under continuous investigation, with recent studies focusing on new immune-based treatments, especially for unresectable HCC (De Lorenzo et al., 2018; Rizzo & Brandi, 2021; Rizzo et al., 2022).

There is a growing consensus on several prognostic indicators in predicting long-term outcomes for HCC patients. Emerging evidence links systemic inflammation and the immune status of HCC patients to cancer progression (Harimoto et al., 2013; Uchinaka et al., 2018; Voron et al., 2015). Based on these findings, numerous recent studies have highlighted a significant correlation between systemic inflammatory responses (SIRs) and HCC prognosis, considering its classification as an inflammation-driven cancer (Howell et al., 2017; Yang et al., 2017). Moreover, serum albumin levels, indicative of liver function, are recognized as crucial prognostic factors in HCC cases (Johnson et al., 2015).

A study introduced the lymphocyte-to-albumin ratio (LA) as a new composite index, linking it to lower survival rates in colorectal cancer (Yamamoto et al., 2021). It also highlights the use of the Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) and Albumin-Bilirubin (ALBI) systems for prognosis in liver cancer, focusing on tumor characteristics, liver function, and metabolic markers (Nault et al., 2018). This research specifically investigates the LA ratio's prognostic value in liver cancer patients, an area previously underexplored (Yang et al., 2020). This study investigates the potential of the LA ratio as an additional prognostic biomarker in HCC, where research is currently lacking.

MATERIAL AND METHOD

Following authorization from the local ethics committee at Çukurova University (Approval Date: 03.12.2021, Reference No: 117/17), this study identified individuals who underwent

curative surgery for hepatocellular carcinoma between January 2004 and November 2020. Eligible participants excluded those under 18, those who had palliative resection, or whose medical records were incomplete. An analysis was conducted on the eligible patients' medical records, utilizing a database incorporating pathology and clinical follow-up data.

The formula for calculating the LA ratio is derived from multiplying the lymphocyte count (/L) by the albumin level (g/L), using blood samples taken at the time of patient admission for surgical procedures. The cut-off value for the LA score was determined using Receiver Operating Characteristic (ROC) curves, leading to the classification of patients into two groups: Group 1 (Low LA) and Group 2 (High LA), according to the established cut-off. Comparative analyses between these cohorts included an array of variables: demographic and clinical characteristics, confirmed ascites, history of encephalopathy, Child-Pugh classification, etiological factors, laboratory parameters, Alpha-Fetoprotein (AFP) levels, Model for End-Stage Liver Disease (MELD) scores, tumor location, number and total size of tumors, multicentricity, surgical procedures, postoperative complications, perioperative mortality, recurrence during follow-up, current clinical status, and measurements of overall and disease-free survival.

Overall survival was characterized as the time span from the initial diagnosis to the patient's death, while disease-free survival was the interval from the liver resection to the radiologically verified recurrence of the tumor.

The types of liver resections were classified as segmentectomy, lobectomy, or transplantation, following the Milan Criteria for determining transplant suitability (Mazzaferro et al., 1996). The Milan Criteria stipulate either a solitary tumor no larger than 5 cm, up to three tumors with none exceeding 3 cm in size, and no significant vascular invasion or metastatic presence.

Statistical Assessment

The statistical analysis of the data was performed using IBM SPSS Statistics (Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Categorical measurements were summarized based on numbers and percentages, and continuous measurements based on means, standard deviations and minimum-maximum. The normality of the data was analyzed with a Shapiro-Wilk test; categorical variables were compared with Chi-square and Fisher's tests; an Independent Samples (Student's) t-test was used for normally distributed groups, and a Mann-Whitney U test for non-normally distributed groups. The sensitivity and specificity of the LA score were calculated based on the mortality of the study patients, and a cut-off point was established from an

examination of the area under the ROC curve. Kaplan-Meier and Log-rank tests were used to analyze the survival and disease-free survival findings of the patients. The statistical significance level was set at 0.05 for all tests.

RESULTS

The research encompassed 36 patients, divided into two cohorts based on their LA scores: Group 1 was defined as low LA group with 21 patients and group 2 was defined as high LA group with 15 patients. Mortality was used as the criterion in a Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis to establish a cut-off point for the LA score, which showed an area under the curve of 70.8%, indicating a 70.8% accuracy in mortality prediction. LA scores below 4620 were associated with increased mortality at follow-up, with a sensitivity of 75% and a specificity 75% (Figure 1 and Table 1).

Table 1. Proposed cut-off values for significant parameters in overall survival.

	Cut-off	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)	AUC (95% CI)	P
Lymphocytes x Albumin	<4620	75 (42.8–94.5)	75 (53.3–90.2)	60 (41.1–76.3)	85.7 (68.7–94.3)	0.708 (0.533–0.847)	0.032

CI: Confidence Interval, PPV: Positive Predictive Value, NPV: Negative Predictive Value, AUC: Area Under Curve

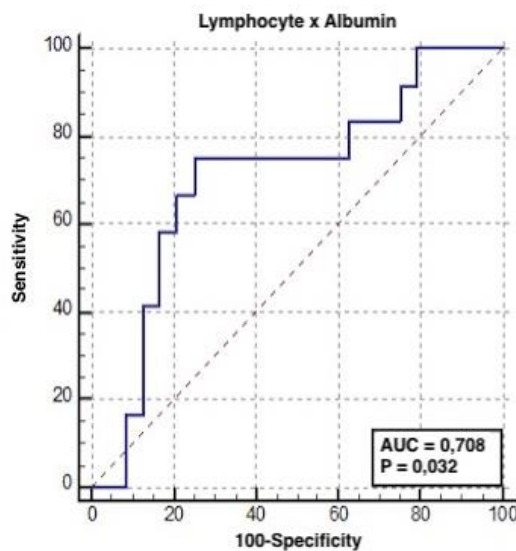


Figure 1. Receiver Operating Characteristic (ROC) curve analyses for mortality

In terms of demographics, a majority of participants in both groups were male (76.2% in Group 1 and 86.7% in Group 2, with $p = 0.434$), and the average ages were comparable (65 years for Group 1 and 64 years for Group 2, with $p = 0.872$) (Table 2). A larger percentage of patients in Group 2 were classified as Child-Pugh class A compared to Group 1 (81.5% vs. 50%, $p = 0.049$).

The most common cause identified in both groups was Hepatitis B virus (HBV) infection (53.6% in Group 1 vs. 66.7% in Group 2, $p = 0.547$).

Table 2. Demographic and clinical data

	Low n (%)	High n (%)	P
Gender			
Male	16 (76.2)	13 (86.7)	0.434
Female	5 (23.8)	2 (13.3)	
Age	65 (45–85)	64 (28–74)	0.872
ASA			
1	3 (14.3)	4 (26.7)	0.336
2	11 (52.4)	9 (60)	
3	7 (33.3)	2 (13.3)	
Abdominal pain	13 (61.9)	8 (53.3)	0.607
Jaundice	10 (47.6)	8 (53.3)	0.735
Preoperative biopsy	1 (4.8)	2 (13.3)	0.359
Preoperative percutaneous biliary drainage	11 (52.4)	5 (33.3)	0.257
Preoperative ERCP stent	11 (52.4)	5 (33.3)	0.320
Neoadjuvant therapy	1 (4.8)	-	NA

Clinical parameters showed that Group 1 had higher International Normalized Ratio (INR) values (1.2 vs. 1.1, $p = 0.022$), Child-Pugh scores (6.5 vs. 6, $p = 0.015$), Model for End-Stage Liver Disease (MELD) scores (12 vs. 9, $p = 0.022$), and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) values (5.02 vs. 2.58, $p < 0.001$) than Group 2.

Table 3. Laboratory parameters

	Low (n=21)	High (n=15)	P
WBC mm ³ /L	10.5 (5.3–30)	10.6 (6.1–31)	0.700
Neutrophil count mm ³ /L	8.8 (3.3–27.2)	6.8 (3.4–27.8)	0.553
Lymphocyte count mm ³ /L	1.4 (0.8–2.5)	2.56 (1.3–8.8)	<0.001
Platelet count mm ³ /L	304.5 ± 22.1	272.4 ± 20.6	0.314
CRP	10.3 (0.3–170)	5.52 (0.2–61)	0.748
Preop Hgb gr/dl	11.7 ± 0.4	13.7 ± 0.4	0.001
Preop albumin gr/dl	2.67 ± 0.1	3.45 ± 0.1	0.002
Total bilirubin mg/dL	7 (0.4–25.4)	2.29 (0.4–18.8)	0.078
Direct bilirubin mg/dL	3.84 (0.1–12.1)	0.82 (0.1–15.9)	0.095
Ast	71 (18–465)	115 (24–537)	0.178
Alt	80 (13–648)	137 (14–623)	0.248
Alp	284 (58–1769)	319 (47–670)	0.700
Ggt	194 (30–1155)	327 (42–1739)	0.312
Cea	3.5 (0.9–137)	2.1 (0.6–6)	0.095
Ca19.9	310 (0.8–20270)	71 (1.6–1631.5)	0.013

WBC: White Blood Cell, **CRP:** C-reactive protein, **Hgb:** Hemoglobin, **AST:** Aspartate Aminotransferase, **ALT:** Alanine Aminotransferase, **ALP:** Alkaline Phosphatase, **CEA:** Carcinoembryonic Antigen

Rates of preoperative Radiofrequency Ablation or Transarterial Chemoembolization were comparable between the groups (35.7% in Group 1 vs. 22.1% in Group 2, $p = 0.271$). The majority of lesions were located in the right lobe of the liver in both groups (71.4% in Group 1 vs. 66.7% in Group 2, $p = 0.702$). The number of tumors, maximum tumor size, and total tumor size were similar in both groups, as were the types of operations and postoperative complications. Notably, there were two deaths from postoperative sepsis and one from pneumonia and liver failure in the perioperative period (Table 4).

Table 4. Operational details

	Low n (%)	High n (%)	P
Surgery			
Biliary	13 (61.9)	10 (66.7)	0.441
Hepatic	2 (9.5)	3 (20)	
Hepatic + biliary	6 (28.6)	2 (13.3)	
Tumor localization			
Intrahepatic	4 (19)	6 (40)	0.133
Perihilar	9 (42.9)	2 (13.3)	
Distal	8 (38.1)	7 (46.7)	
Intraoperative complications			
Vascular invasion	-	1 (6.7)	0.230
Vascular invasion	1 (4.8)	4 (26.7)	0.061
Duration of operation	280.2 ± 31.5	268.2 ± 21.1	0.773
Length of postoperative hospital stay	16.5 ± 1.4	14.9 ± 1.7	0.497
Postoperative complications according to Clavien-Dindo			
1	19 (90.5)	13 (86.7)	0.472
2	2 (9.5)	1 (6.7)	
3B	-	1 (6.7)	
Postoperative mortality	-	2 (13.3)	0.085
Reoperation	-	1 (6.7)	0.230
90-day unplanned readmission	9 (42.9)	2 (13.3)	0.058

At the most recent clinical follow-up, mortality rates were 42.9% in Group 1 and 22.2% in Group 2. Recurrence rates were also comparable (42.9% in Group 1 vs. 33.3% in Group 2, $p = 0.467$).

Table 5. Pathological Characteristics

	Low n (%)	High n (%)	p
Tumor size	2.8 (0.7–10)	3.13 (0.5–6.2)	0.683
Number of lymph nodes	7 (1–18)	8 (3–47)	0.392
Number of metastatic lymph nodes	4.5 (2–10)	4.5 (4–5)	NA
Pathological grade			
1	-	1 (6.7)	
2	11 (52.4)	9 (60)	
3A	3 (14.3)	3 (20)	0.210
3C	7 (33.3)	1 (6.7)	
4	-	1 (6.7)	

There was no significant difference in overall survival (126 months in Group 1 vs. 164 months in Group 2, $p = 0.1$) and disease-free survival (26 months in Group 1 vs. 29 months in Group 2, $p = 0.926$) between the groups.

DISCUSSION

This study investigates the prognostic relevance of the LA index and its correlation with clinical outcomes in HCC patients who have undergone curative resection. It was found that a low LA score correlates with elevated Child-Pugh scores and more advanced Child-Pugh classes, and that patients with lower LA scores also tended to have higher MELD scores. No association between LA score and overall and disease-free survival were identified, nor any association with the postoperative period or long-term oncological follow-up.

The Prognostic Nutritional Index (PNI), formulated as $PNI = (10 \times \text{Albumin [g/dL]}) + (0.005 \times \text{total lymphocyte count/mm}^3)$, serves as a measure of patients' nutritional health and was originally devised for evaluating both immunological and nutritional states in individuals undergoing surgery in the gastrointestinal area (Onodera et al., 1984). Given the crucial role of nutrition in shaping immune responses, a connection is often drawn between low albumin levels (hypoalbuminemia) and weakened immune functions. The total lymphocyte count, another key element of the PNI, assumes a significant role in the prognostic evaluation of cancer patients, as it is frequently included in various inflammatory prognostic indices due to its importance in predicting patient outcomes. Lymphocytes are essential in cell-mediated immunity, especially in combating cancer cells through cytotoxic activities (Chen et al., 2023; Mantovani et al., 2008; Roxburgh & McMillan, 2010). In a study of 717 patients undergoing curative resection for

HCC, Imai et al. found the PNI to be superior to the Controlling Nutritional Status (CONUT) score, the neutrophil/lymphocyte ratio, the platelet / lymphocyte ratio or the Glasgow Prognostic Score, as an indicator of overall and disease-free survival in patients with HCC undergoing curative liver resection (Imai et al., 2020).

The CONUT score is another widely used metric for assessing nutritional and immunological health, utilizing a straightforward calculation based on three parameters: serum total cholesterol levels, total lymphocyte count, and albumin concentration in peripheral blood (Tanio et al., 2019). Numerous studies have linked a high preoperative CONUT (PreCONUT) score with both long-term survival outcomes and post-operative complications in HCC patients undergoing liver surgery (Harimoto et al., 2018; Takagi et al., 2017). In 2017, Takagi K et al. found that a PreCONUT score of 3 or higher was a dependable, independent indicator of decreased survival following liver resection in HCC patients (Takagi et al., 2017). Additionally, subsequent research indicated that a heightened PreCONUT score could be a predictive marker for survival among HCC patients (Harimoto et al., 2017).

In a pioneering study by Yamamoto T et al., which was the first to establish the LA score, 448 stage II/III rectal cancer patients who underwent curative resection were included. The study discovered an association between a low LA score and decreased overall and relapse-free survival rates. The researchers concluded that the LA score could help identify patients with a high risk of recurrence and proposed that it might also be beneficial in guiding postoperative treatment choices to prevent recurrence (Yamamoto et al., 2021). Chen and et al. also investigated the LA value in 216 newly diagnosed lung cancer patients and demonstrated that the LA value is statistically significantly correlated with invasion depth, lymph node metastasis, and clinical stage. They found that the LA value was lower as the disease progressed in their study (Chen et al., 2023). Based on the available evidence, the present study investigated the relationship between LA levels and HCC, and found LA to have no association with the clinical characteristics of tumors and survival, but to be associated with Child-Pugh and MELD scores, indicating liver function, and with the NLR value. These findings suggest that the LA score reflects liver function or inflammatory and immunological status rather than tumor status.

Evaluation of the prognosis at the diagnosis stage in HCC has an important place in the treatment management. It can be difficult to determine the prognosis in HCC due to factors such as the presence of an underlying cirrhotic background, different factors in the etiology of cirrhosis, and differences in the bio behavior of the tumor. In addition to the parameters used as prognostic factors such as portal vein thrombosis, tumor size, Child-Pugh class, AFP level,

extrahepatic metastasis, lymph node metastasis, different markers will be revealed; it will be determined which of a wide range of treatment methods such as resection, liver transplantation, ablation, systemic therapy will be used. In addition to conventional prognostic factors, LA score and similar scoring systems can be expected to take place more in clinical practice due to their easy and cheap use.

The primary constraints of this study include its retrospective nature and the relatively small patient cohort, which introduces certain statistical limitations. Nonetheless, we contend that this research makes a significant contribution to existing knowledge as it is the first to explore the prognostic implications of the LA score in patients with HCC.

CONCLUSION

In conclusion, the LA index, representing immunonutritional status in HCC patients undergoing curative resection, fails to reliably predict prognosis or postoperative outcomes. This highlights the need for extensive, multicenter research to clarify its prognostic value and establish a definitive LA index cut-off, crucial for understanding its role in HCC treatment outcomes.

Data Availability statement The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interests.

Ethics Approval: The study protocol was approved by the ethics committee of the University of Çukurova (Date: 03.12.2021 No:117/17)

Funding/Support: Not applicable

REFERENCES

- Chen, X.-X., Zhao, S.-T., Yang, X.-M., He, S.-C., & Qian, F.-H. (2023). Additional diagnostic value of the monocyte to red blood cell count ratio and the product of lymphocyte count and albumin concentration in lung cancer management. *Oncology Letters*, 25(4), 1-9.
- Clancy, E. (2023). ACS Report Shows Prostate Cancer on the Rise, Cervical Cancer on the Decline. *Renal & Urology News*, NA-NA.
- De Lorenzo, S., Tovoli, F., Barbera, M. A., Garuti, F., Palloni, A., Frega, G., Garajová, I., Rizzo, A., Trevisani, F., & Brandi, G. (2018). Metronomic capecitabine vs. best supportive care in Child-Pugh B hepatocellular carcinoma: a proof of concept. *Scientific Reports*, 8(1), 9997.
- European Association For The Study Of The Liver, & European Organisation For Research And Treatment Of Cancer (2012). EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*, 56(4), 908–943. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.12.001>
- Harimoto, N., Shirabe, K., Yamashita, Y., Ikegami, T., Yoshizumi, T., Soejima, Y., Ikeda, T., Maehara, Y., Nishie, A., & Yamanaka, T. (2013). Sarcopenia as a predictor of prognosis in patients following hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Journal of British Surgery*, 100(11), 1523-1530.
- Harimoto, N., Yoshizumi, T., Inokuchi, S., Itoh, S., Adachi, E., Ikeda, Y., Uchiyama, H., Utsunomiya, T., Kajiyama, K., & Kimura, K. (2018). Prognostic significance of preoperative controlling nutritional status (CONUT) score in patients undergoing hepatic resection for hepatocellular carcinoma: a multi-institutional study. *Annals of surgical oncology*, 25, 3316-3323.
- Harimoto, N., Yoshizumi, T., Sakata, K., Nagatsu, A., Motomura, T., Itoh, S., Harada, N., Ikegami, T., Uchiyama, H., & Soejima, Y. (2017). Prognostic significance of preoperative controlling nutritional status (CONUT) score in patients undergoing hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *World journal of surgery*, 41, 2805-2812.
- Howell, J. A., Pinato, D. J., Ramaswami, R., Arizumi, T., Ferrari, C., Gibbin, A., Burlone, M. E., Guaschino, G., Toniutto, P., & Black, J. (2017). Integration of the cancer-related inflammatory response as a stratifying biomarker of survival in hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *Oncotarget*, 8(22), 36161.
- Imai, D., Maeda, T., Shimokawa, M., Wang, H., Yoshiya, S., Takeishi, K., Itoh, S., Harada, N., Ikegami, T., & Yoshizumi, T. (2020). Prognostic nutritional index is superior as a predictor of prognosis among various inflammation-based prognostic scores in patients with hepatocellular carcinoma after curative resection. *Hepatology Research*, 50(1), 101-109.
- Jia, X., Liu, J., Gao, Y., Huang, Y., & Du, Z. (2014). Diagnosis accuracy of serum glypican-3 in patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review with meta-analysis. *Archives of medical research*, 45(7), 580-588.
- Johnson, P. J., Berhane, S., Kagebayashi, C., Satomura, S., Teng, M., Reeves, H. L., O'Beirne, J., Fox, R., Skowronska, A., & Palmer, D. (2015). Assessment of liver function in

- patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach—the ALBI grade. *Journal of Clinical Oncology*, 33(6), 550.
- Mantovani, A., Allavena, P., Sica, A., & Balkwill, F. (2008). Cancer-related inflammation. *nature*, 454(7203), 436-444.
- Mazzaferro, V., Regalia, E., Doci, R., Andreola, S., Pulvirenti, A., Bozzetti, F., Montalto, F., Ammatuna, M., Morabito, A., & Gennari, L. (1996). Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *New England Journal of Medicine*, 334(11), 693-700.
- Nault, J.-C., Sutter, O., Nahon, P., Ganne-Carrié, N., & Séror, O. (2018). Percutaneous treatment of hepatocellular carcinoma: state of the art and innovations. *Journal of hepatology*, 68(4), 783-797.
- Onodera, T., Goseki, N., & Kosaki, G. (1984). Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients. *Nihon geka gakkai zasshi*, 85(9), 1001-1005.
- Rizzo, A., & Brandi, G. (2021). Biochemical predictors of response to immune checkpoint inhibitors in unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer treatment and research communications*, 27, 100328.
- Rizzo, A., Dadduzio, V., Ricci, A. D., Massari, F., Di Federico, A., Gadaleta-Caldarola, G., & Brandi, G. (2022). Lenvatinib plus pembrolizumab: the next frontier for the treatment of hepatocellular carcinoma? *Expert opinion on investigational drugs*, 31(4), 371-378.
- Roxburgh, C. S., & McMillan, D. C. (2010). Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. *Future oncology*, 6(1), 149-163.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209-249.
- Takagi, K., Yagi, T., Umeda, Y., Shinoura, S., Yoshida, R., Nobuoka, D., Kuise, T., Araki, H., & Fujiwara, T. (2017). Preoperative controlling nutritional status (CONUT) score for assessment of prognosis following hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *World journal of surgery*, 41(9), 2353-2360.
- Tanio, A., Saito, H., Uejima, C., Takaya, S., Yamamoto, M., Tokuyasu, N., Sakamoto, T., Honjo, S., Ashida, K., & Fujiwara, Y. (2019). A prognostic index for colorectal cancer based on preoperative absolute lymphocyte, monocyte, and neutrophil counts. *Surgery today*, 49, 245-253.
- Uchinaka, E., Amisaki, M., Morimoto, M., Tokuyasu, N., Sakamoto, T., Honjo, S., Saito, H., & Fujiwara, Y. (2018). Utility and limitation of preoperative neutrophil lymphocyte ratio as a prognostic factor in hepatocellular carcinoma. *Yonago acta medica*, 61(4), 197-203.
- Villanueva, A., Minguez, B., Forner, A., Reig, M., & Llovet, J. M. (2010). Hepatocellular carcinoma: novel molecular approaches for diagnosis, prognosis, and therapy. *Annual review of medicine*, 61, 317-328.
- Voron, T., Tselikas, L., Pietrasz, D., Pigneur, F., Laurent, A., Compagnon, P., Salloum, C., Luciani, A., & Azoulay, D. (2015). Sarcopenia impacts on short-and long-term results of hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Annals of surgery*, 261(6), 1173-1183.
- Yamamoto, T., Kawada, K., Hida, K., Matsusue, R., Itatani, Y., Mizuno, R., Yamaguchi, T., Ikai,

- I., & Sakai, Y. (2021). Combination of lymphocyte count and albumin concentration as a new prognostic biomarker for rectal cancer. *Scientific reports*, 11(1), 5027.
- Yang, T., Zhu, J., Zhao, L., Mai, K., Ye, J., Huang, S., & Zhao, Y. (2017). Lymphocyte to monocyte ratio and neutrophil to lymphocyte ratio are superior inflammation-based predictors of recurrence in patients with hepatocellular carcinoma after hepatic resection. *Journal of surgical oncology*, 115(6), 718-728.
- Yang, Y., Ye, F., Xin, Y., Wang, Y., Li, X., Feng, D., Chen, Y., & Zhou, X. (2020). Prognostic significance of controlling nutritional status score-based nomogram for hepatocellular carcinoma within Milan criteria after radiofrequency ablation. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, 11(5), 1024.



Balıkesir Medical Journal
e-ISSN: 2564-6664
B Med J 2024;8(1):26-34
DOI: 10.33716/bmedj.1424770



Malignancy Rates in Thyroid Nodules Classified as Benign According to the Nodule Size Threshold of 4 cm

Nodül Boyutu 4 cm. Üzerinde Benign Olarak Sınıflandırılan Tiroid Nodüllerinde Malignite Oranları

Yunushan Furkan AYDOĞDU^{1*} Emre GÜLÇEK² Çağrı BÜYÜKKASAP³ Kürşat DİKMEN³

¹ Bandırma Research and Training Hospital, Department of General Surgery, Balıkesir, Turkey.

² Polatlı Duatepe State Hospital, Department of General Surgery, Ankara, Turkey.

³ Gazi University Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Ankara, Turkey.

Received / Geliş Tarihi: 24.01.2024

Accepted / Kabul Tarihi: 21.02.2024

Abstract

Aim: The false negative rate of fine needle aspiration biopsy (FNAB) in large thyroid nodules ranges from 7.7% to 53%. The treatment of nodules that are 4 cm or larger is controversial because of the potential for false-negative FNAB results. In order to make treatment recommendations for nodules ≥ 4 cm in size, we compared the results of preoperative FNAB with thyroid surgery specimens.

Materials and Methods: We evaluated patients who underwent thyroid surgery and had preoperative FNAB between 2017 and 2022. Patients were divided into two groups based on nodule size (< 4 cm and ≥ 4 cm). FNAB and specimen pathology results of both groups were compared.

Results: 982 patients who underwent surgery for nodular disease were evaluated. Patients in the Bethesda 2 group (n=231) were divided into two categories based on nodule size: ≥ 4 cm (n=56) and < 4 cm (n=175). Malignancy rates were higher in the group with tumors smaller than 4 cm. FNAB and specimen results were compared. A statistically significant difference was found between the groups (p = 0.039).

Conclusion: The benign fine-needle aspiration biopsy results were consistent with the specimen results in patients with nodules that were 4 cm or larger. Thyroid surgery should not be considered as the initial treatment for nodules ≥ 4 cm with benign cytology.

Keywords: Thyroid cancer; Nodular thyroid disease; Fine needle aspiration biopsy; Thyroidectomy; False negative rate.

Özet

Amaç: Büyük tiroid nodüllerinde ince iğne aspirasyon biyopsisinin (İİAB) yanlış negatiflik oranı %7,7 ile %53 arasında değişmektedir. Yanlış negatif İİAB sonuçları potansiyeli nedeniyle 4 cm. veya daha büyük nodüllerin tedavisi tartışmalıdır. Büyüklüğü 4 cm. ve üzerindeki nodüllere tedavi önerilerinde bulunmak amacıyla preoperatif İİAB sonuçlarını tiroid cerrahisi spesmenleri ile karşılaştırdık.

Gereç ve Yöntem: 2017-2022 yılları arasında tiroid ameliyatı geçiren ve ameliyat öncesi İİAB yapılan hastaları değerlendirdik. Hastalar nodül boyutlarına göre (< 4 cm. ve ≥ 4 cm.) iki gruba ayrıldı. Her iki grubun İİAB ve spesmen patoloji sonuçları karşılaştırıldı.

Bulgular: Nodüler hastalık nedeniyle ameliyat edilen 982 hasta değerlendirildi. Bethesda 2 grubundaki hastalar (n=231) nodül boyutlarına göre ≥ 4 cm. (n=56) ve < 4 cm. (n=175) olmak üzere iki kategoriye ayrıldı. Tümörü 4 cm.'den küçük olan grupta malignite oranları daha yüksekti. İİAB ve spesmen sonuçları karşılaştırıldı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0,039).

Sonuç: Nodülü 4 cm. ve üzerinde olan hastalarda benign ince iğne aspirasyon biyopsisi sonuçları spesmen sonuçlarıyla uyumluydu. Benign sitolojiye sahip ≥ 4 cm. nodüllerde tiroid cerrahisi ilk tedavi seçeneği olarak düşünülmemelidir.

Anahtar Kelimeler: Tiroid kanseri; Nodüler tiroid hastalığı; İnce iğne aspirasyon biyopsisi; Tiroidektomi; Yanlış negatiflik oranı

*Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Yunushan Furkan Aydoğdu, Bandırma Research and Training Hospital, Department of General Surgery, Balıkesir, Turkey. E-mail: yfaydogdu92@gmail.com



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

INTRODUCTION

Thyroid nodules are clinically important because although more than 90% of identified nodules are clinically insignificant benign lesions (HaugenBryan et al., 2016; Popoveniuc & Jonklaas, 2012), they may indicate thyroid cancer in 4.0% to 6.5% of cases (Popoveniuc & Jonklaas, 2012). With an increasing incidence rate, it ranked ninth globally in 2020 (Siegel et al., 2018). Thyroid cancers have a favorable prognosis (Altiner et al., 2022).

The results of fine needle aspiration biopsy (FNAB) provide us, the surgeons, with an idea about the treatment (Hou et al., 2023). Fine needle aspiration biopsy prevents unnecessary surgeries and complications (Cibas et al., 2008; Wong et al., 2018). According to the Bethesda categorization system, thyroid FNAB cytology can define six main diagnostic groups (Cibas & Ali, 2017).

The 2015 ATA guidelines (HaugenBryan et al., 2016) (Table 1) state that estimated malignancy risks based on diagnostic Bethesda classification categories differ from estimated malignancy risks based on specimen results. In the diagnosis of thyroid cancer, FNAB has been reported to have a false negative rate of 2.5% (Amrikachi et al., 2001). Recently, the false-negative rate for FNAB has been evaluated in patients with large thyroid nodules, and multiple studies have found that these patients have higher false-negative rates for FNAB, ranging from 7.7% to 53% (Baser et al., 2022; Pinchot et al., 2009; Shi et al., 2017). The guidelines do not clearly state whether nodules with benign cytology below 4 cm have a higher chance of developing cancer or whether they should be treated differently from nodules above 4 cm (HaugenBryan et al., 2016; Russ et al., 2017). Therefore, unnecessary operations may be performed (HaugenBryan et al., 2016). In the literature, it has been reported that the treatment approach to large nodules is controversial due to the high false negative rate of FNAB in ≥ 4 cm nodules. (Baser et al., 2022; Carrillo et al., 2000; Giles et al., 2015; McCoy et al., 2007; Mehanna et al., 2013; Meko & Norton, 1995; Pinchot et al., 2009; Wharry et al., 2014).

We aimed to obtain evidence-based treatment recommendations for ≥ 4 cm nodules by comparing thyroid surgery specimens obtained from patients operated in our center with the results of preoperative FNAB. With this comparison, we aimed to investigate the compatibility of our results with the current literature and to determine the necessity of thyroidectomy in ≥ 4 cm thyroid nodules.

Table 1. Predicted malignancy risks according to the diagnostic categories of the Bethesda classification and malignancy risks according to the specimen result [1].

Category	Predicted Risk of Malignancy (%)	Risk of malignancy according to the specimen (%)
Bethesda 1	1-4	20 (9-32)
Bethesda 2	0-3	2.5 (1-10)
Bethesda 3	5-15	14 (6-48)
Bethesda 4	15-30	25 (14-34)
Bethesda 5	60-75	70 (53-97)
Bethesda 6	97-99	99 (94-100)

MATERIALS AND METHOD

January 1, 2017 and June 30, 2022, 982 patients who underwent preoperative FNAB and thyroidectomy at General Surgery clinic were retrospectively evaluated. Patients in whom preoperative FNAB was not performed in our center, patients in whom preoperative nodule size was unknown, and patients in whom postoperative specimen results were not evaluated in our center were excluded from the study (Figure 1). Patients (n=689) were divided into 6 groups using Bethesda classification. In our study, dominant nodules in thyroid tissue were considered as index nodules. In operated patients and pathology results evaluation belongs to the index nodule. Postoperative specimen pathology results were then compared for each group separately and false negative rates were compared with the existing literature. Demographic data, dominant nodule size and benign/malignant status of the patients were evaluated. In the Bethesda 2 group, a biopsy was taken from the index nodule. Patients who underwent procedures other than index nodule were not included in the study. The Bethesda 2 group (n=231), which differed from our data in the literature comparison, was divided into two subgroups as ≥ 4 cm and < 4 cm and evaluated.

Study was approved by the Gazi University Clinical Researchs Ethics Committee (2023-076). The study complies with the Declaration of Helsinki.

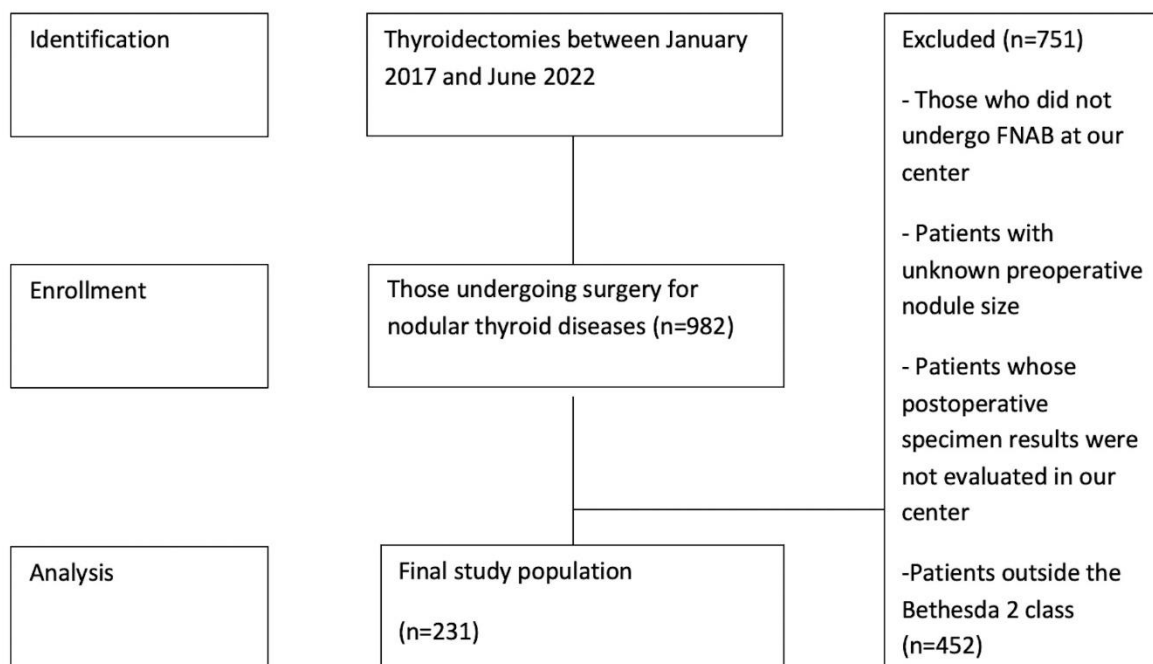


Figure 1. The sample collection scheme.

Statistical Analysis

The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 26.0, developed by SPSS Inc. in Chicago, IL, USA, was used. The median (min-max) or mean \pm standard deviation (SD) was used to express numerical parameters. Percentages were used to evaluate categorical variables. For parameters that did not exhibit normal distribution, the Mann-Whitney U test was used to compare two independent groups. The association between binary categorical groups was assessed using the chi-square test. A p-value of <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Of the study population, 527 (76.5%) were female and 162 (23.5%) were male. When subdivided according to the Bethesda classification, there were 4 patients (0.6%) in the Bethesda 1 group, 231 patients (33.5%) in the Bethesda 2 group, 138 patients (20%) in the Bethesda 3 group, 93 patients (13.5%) in the Bethesda 4 group, 69 patients (10%) in the Bethesda 5 group and 154 patients (22.4%) in the Bethesda 6 group. Malignant specimens were observed 0% in Bethesda 1 group, 18.2% in Bethesda 2 group, 44.9% in Bethesda 3 group, 38.7% in Bethesda 4 group, 59.4% in Bethesda 5 group and 95.5% in Bethesda 6 group. The specimen malignancy rate was as high as 18.2% in the Bethesda 2 group (Table 2).

Table 2. Distribution and clinicopathological characteristics of the groups according to Bethesda classification

	Bethesda 1	Bethesda 2	Bethesda 3	Bethesda 4	Bethesda 5	Bethesda 6	Total
Number of patients (n)	4	231	138	93	69	154	689
Age (year) (median), range	53.0 (50.0-60.0)	52.0 (20.0-74.0)	50.0 (21.0-78.0)	52.0 (19.0-81.0)	49.0 (18.0-75.0)	46.0 (18.0-76.0)	50.0 (18.0-81.0)
Gender							
Female n (%)	3 (75%)	179 (77.5%)	101 (73.2%)	71 (76.3%)	55 (79.7%)	118 (76.6%)	527 (76.5%)
Male n (%)	1 (25%)	52 (22.5%)	37 (26.8%)	22 (23.7%)	14 (20.3%)	36 (23.4%)	162 (23.5%)
Malignity							
Benign n (%)	4 (100%)	189 (81.8%)	76 (55.1%)	57 (61.3%)	28 (40.6%)	7 (4.5%)	361 (52.4%)
Malign n (%)	0 (0%)	42 (18.2%)	62 (44.9%)	36 (38.7%)	41 (59.4%)	147 (95.5%)	328 (47.6%)
Nodule size (cm), (median), range	1.60 (0.40-3.50)	2.50 (0.30-9.50)	2.30 (0.40-9.0)	2.0 (0.20-2.0)	1.50 (0.30-6.0)	1.50 (0.30-6.0)	2.0 (0.20-9.50)

In the continuation of the study, 231 patients in the Bethesda 2 group were evaluated. Demographic data showed that there were 179 female (77.5%) and 52 male (22.5%) patients. The median age was 52.0 years. When the final pathology results of the Bethesda 2 group were evaluated according to the specimen results, there were 189 benign (81.8%) and 42 malignant (18.2%) patients. The Bethesda 2 group was divided into groups by nodule size. There were 56 (24.2%) patients with ≥ 4 cm nodules and 175 (75.8%) patients with < 4 cm nodules. There were 5 (8.9%) malignant patients in the ≥ 4 cm group and 37 (21.1%) in the < 4 cm group. A significant difference was found when the results of FNAB and final specimen were compared ($p=0.039$) (Table 3).

Table 3. Sociodemographic, clinical and pathological characteristics of the Bethesda 2 group

Bethesda 2 group (n=231)	Benign (n=189 (81.8%))	Malign (n=42 (18.2%))	p value
Age (Year, Median)	52.0	50.0	0.9
Gender (Female/Male)	146/43	33/9	0.85
< 4 cm n (%)	138 (78.9%)	37 (21.1%)	0.039
≥ 4 cm n (%)	51 (91.1%)	5 (8.9%)	

DISCUSSION

Current literature in thyroid diseases is determined and updated according to ATA data (HaugenBryan et al., 2016). Based on the latest updated guidelines, evaluation of our data according to the Bethesda classification showed that our results were mostly consistent with the

current literature (HaugenBryan et al., 2016). FNAB results were evaluated and compared with specimen pathology. False negative rates of FNAB were similar in Bethesda 1, Bethesda 3, Bethesda 5 and Bethesda 6 classes. However, a higher malignancy rate was seen in the Bethesda 2 class with 18.2% and in the Bethesda 4 class with 38.7% malignant patients compared to the literature (Table 1) (HaugenBryan et al., 2016; Popoveniuc & Jonklaas, 2012).

ATA guidelines remain controversial as they do not provide a clear answer as to whether ≥ 4 cm nodules with benign cytology carry a greater risk of malignancy and whether there should be a different approach from < 4 cm nodules. This uncertainty may lead to unnecessary operations (HaugenBryan et al., 2016). Most studies report that the treatment approach for large nodules is controversial due to the higher rate of false negatives of FNAB in ≥ 4 cm nodules (Baser et al., 2022; Carrillo et al., 2000; Giles et al., 2015; McCoy et al., 2007; Mehanna et al., 2013; Meko & Norton, 1995; Pinchot et al., 2009; Wharry et al., 2014). Moreover, despite these studies, endocrinologists and surgeons disagree on the treatment approach for large nodules (Pinchot et al., 2009).

McCoy et al. (McCoy et al., 2007) evaluated 233 patients with nodules ≥ 4 cm in size and reported a false negative rate of approximately 16% for FNAB when all Bethesda classifications were included. Thyroid nodules measuring 4 cm or larger were more likely to develop carcinoma. They recommended diagnostic lobectomy for thyroid nodules ≥ 4 cm in size, regardless of the FNAB result. Pinchot et al. (Pinchot et al., 2009) reported a high rate of inaccurate FNAB results in patients with nodules ≥ 4 cm. They found that half of the patients reported as benign on FNAB were misclassified. Both preoperative fine-needle aspiration biopsy (FNAB) cytopathology and specimen pathology results were reported in 97 out of 155 patients (62.5%) with nodules < 4 cm. Although they supported the use of FNAB in thyroid nodules, they recommended diagnostic lobectomy in patients with nodules ≥ 4 cm regardless of FNAB cytology. Wharry et al. (Wharry et al., 2014) found that the incidence of thyroid cancer in nodules ≥ 4 cm was 22% ($n=83/382$). The study reported that the presence of suspicious ultrasonographic features did not differentiate malignant nodules from benign nodules. Furthermore, the study found that the risk of thyroid cancer was 20% in 86 nodules that were ≥ 4 cm and lacked suspicious ultrasonographic features. They recommended a primary thyroid lobectomy for thyroid nodules ≥ 4 cm in size. Giles et al. (Giles et al., 2015) reported a high rate of false negative results in large thyroid nodules and recommended lobectomy for such nodules, even when the FNAB cytology indicates benignity. Carrillo et al. (Carrillo et al., 2000) suggested in a study of 159 patients that close follow-up and lobectomy should be considered

when negative cytology is present with a nodule size of ≥ 4 cm. Meko et al. (Meko & Norton, 1995) recommended thyroid lobectomy as the diagnostic method due to the high false negative rate of ≥ 3 cm fine-needle aspiration biopsy (FNAB). Kim et al. (Kim et al., 2022) evaluated 123 patients with nodules ≥ 4 cm and benign cytology. According to their results, they recommended primarily diagnostic lobectomy for these nodules due to the high rate of false negative results from preoperative FNAB. Lee et al. (Lee et al., 2016) demonstrated that performing routine thyroid lobectomy leads to lower costs for thyroid nodules ≥ 4 cm. Baser et al. (Baser et al., 2022) recommended performing diagnostic lobectomy for nodules < 4 cm due to the high likelihood of false-negative results from preoperative cytology.

Shi et al. (Shi et al., 2017) analyzed 337 patients and reported that 99 patients had nodules < 4 cm, while 238 patients had nodules ≥ 4 cm. In their study, they found no difference in malignancy rates for nodules less than 4 cm or 4 cm or larger. In addition to these studies, in our extensive series of 982 patients, we categorized 231 patients based on nodule size using the Bethesda 2 classification (benign). Consistent with the findings of Shi et al. (Shi et al., 2017), our study also demonstrated that nodules larger than or equal to 4 cm did not elevate the risk of malignancy. However, the risk of malignancy had a higher false-negative rate compared to the sample results in nodules < 4 cm.

Our study included 56 patients (24.2%) with ≥ 4 cm nodules and 175 patients (75.8%) with < 4 cm nodules. There were 5 (8.9%) malignant patients in the ≥ 4 cm group and 37 (21.1%) malignant patients in the < 4 cm group. When the FNAB and specimen results were compared, it was determined that there was a significant difference. ($p=0.039$).

CONCLUSION

Contrary to the existing literature, benign FNAB results were compatible with specimen results in patients with nodules ≥ 4 cm. However, the malignancy rates predicted by the specimen pathology results in < 4 cm nodules were well above the literature. The fact that we had similar rates with the current literature in the other classes except for the Bethesda 2 class shows that we do not have any limitations in the evaluation of FNAB and postoperative specimen pathology. Thyroid surgery should not be considered as the initial option when benign cytology is present in nodules ≥ 4 cm.

Funding: None

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Authors Contributions: YF.A., E.G. and .B. wrote the main manuscript text. YF.A., K.D. prepared figure and tables. All authors reviewed the manuscript.

Ethics Approval: The study protocol was approved by the ethics committee of the Gazi University (2023-076)

REFERENCES

- Altiner, S., Kozan, R., Emral, A. C., Taneri, F., & Karamercan, A. (2022). Effects of patient and tumor characteristics on central lymph node metastasis in papillary thyroid cancer: a guide for selective node dissection. *Archives of Iranian Medicine*, 25(11), 730-736.
- Amrikachi, M., Ramzy, I., Rubinfeld, S., & Wheeler, T. M. (2001). Accuracy of fine-needle aspiration of thyroid: a review of 6226 cases and correlation with surgical or clinical outcome. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 125(4), 484-488.
- Baser, O. O., Koseoglu, D., Cetin, Z., Catak, M., & Kizilkaya, H. (2022). Benign cytology does not rule out malignancy in thyroid nodules larger than 4 cm. *Diagnostic cytopathology*, 50(11), 508-512.
- Carrillo, J. F., Frias-Mendivil, M., Ochoa-Carrillo, F. J., & Ibarra, M. (2000). Accuracy of fine-needle aspiration biopsy of the thyroid combined with an evaluation of clinical and radiologic factors. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, 122(6), 917-921.
- Cibas, E. S., Alexander, E. K., Benson, C. B., De Agustín, P. P., Doherty, G. M., Faquin, W. C., Middleton, W. D., Miller, T., Raab, S. S., & White, M. L. (2008). Indications for thyroid FNA and pre-FNA requirements: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagnostic cytopathology*, 36(6), 390-399.
- Cibas, E. S., & Ali, S. Z. (2017). The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid*, 27(11), 1341-1346.
- Giles, W. H., Maclellan, R. A., Gawande, A. A., Ruan, D. T., Alexander, E. K., Moore, F. D., & Cho, N. L. (2015). False negative cytology in large thyroid nodules. *Annals of surgical oncology*, 22, 152-157.
- HaugenBryan, R., AlexanderErik, K., BibleKeith, C., DohertyGerard, M., MandelSusan, J., NikiforovYuri, E., RandolphGregory, W., SawkaAnna, M., SchuffKathryn, G., & ShermanSteven, I. (2016). 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*.
- Hou, Y., Gao, Y., Guo, S., Zhang, Z., Chen, R., & Zhang, X. (2023). Applications of spatially resolved omics in the field of endocrine tumors. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 993081.
- Kim, H. K., Kim, S. Y., Lee, Y. S., Soh, E. Y., Chang, H.-S., & Park, C. S. (2022). Suspicious thyroid nodules 4 cm require a diagnostic lobectomy regardless of their benign fine needle aspiration results. *Asian Journal of Surgery*, 45(5), 1113-1116.

- Lee, L., Mitmaker, E. J., Chabot, J. A., Lee, J. A., & Kuo, J. H. (2016). Cost-effectiveness of diagnostic lobectomy versus observation for thyroid nodules > 4 cm. *Thyroid*, 26(2), 271-279.
- McCoy, K. L., Jabbour, N., Ogilvie, J. B., Ohori, N. P., Carty, S. E., & Yim, J. H. (2007). The incidence of cancer and rate of false-negative cytology in thyroid nodules greater than or equal to 4 cm in size. *Surgery*, 142(6), 837-844. e833.
- Mehanna, R., Murphy, M., McCarthy, J., O'Leary, G., Tuthill, A., Murphy, M. S., & Sheahan, P. (2013). False negatives in thyroid cytology: impact of large nodule size and follicular variant of papillary carcinoma. *The Laryngoscope*, 123(5), 1305-1309.
- Meko, J. B., & Norton, J. A. (1995). Large cystic/solid thyroid nodules: a potential false-negative fine-needle aspiration. *Surgery*, 118(6), 996-1004.
- Pinchot, S. N., Al-Wagih, H., Schaefer, S., Sippel, R., & Chen, H. (2009). Accuracy of fine-needle aspiration biopsy for predicting neoplasm or carcinoma in thyroid nodules 4 cm or larger. *Archives of surgery*, 144(7), 649-655.
- Popoveniuc, G., & Jonklaas, J. (2012). Thyroid nodules. *Medical Clinics of North America*, 96(2), 329-349.
- Russ, G., Bonnema, S. J., Erdogan, M. F., Durante, C., Ngu, R., & Leenhardt, L. (2017). European Thyroid Association guidelines for ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules in adults: the EU-TIRADS. *European thyroid journal*, 6(5), 225-237.
- Shi, H., Bobanga, I., & McHenry, C. R. (2017). Are large thyroid nodules classified as benign on fine needle aspiration more likely to harbor cancer? *The American Journal of Surgery*, 213(3), 464-466.
- Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2018). Cancer statistics, 2018. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(1), 7-30.
- Wharry, L. I., McCoy, K. L., Stang, M. T., Armstrong, M. J., LeBeau, S. O., Tublin, M. E., Sholosh, B., Silbermann, A., Ohori, N. P., & Nikiforov, Y. E. (2014). Thyroid nodules (≥ 4 cm): can ultrasound and cytology reliably exclude cancer? *World journal of surgery*, 38, 614-621.
- Wong, R., Farrell, S. G., & Grossmann, M. (2018). Thyroid nodules: diagnosis and management. *Medical Journal of Australia*, 209(2), 92-98.



Balıkesir Medical Journal

e-ISSN: 2564-6664

B Med J 2024;8(1):35-56

DOI: 10.33716/bmedj.1444256



Yetişkin Memeli Beyninde Nörogenez ve Koku Duyusu ile İlişkisi

Neurogenesis in the Adult Mammalian Brain and Its Relationship to the Sense of Smell

Oğuzhan EKİCİ^{1*} Gönül ŞİMŞEK¹

¹İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

Geliş Tarihi / Received: 28.02.2024

Kabul Tarihi / Accepted: 05.04.2024

Özet

Amaç: Bu derlemenin amacı; beyindeki nörogenez merkezleri, bu merkezlerin mikro mimarisi, nörogenezi etkileyen faktörleri, nöroblastların göç etmeleri, farklılaşmaları ve olgun nöron oluşturma mekanizmaları hakkında bilgiler sunmaktır. İnsan ve diğer memeliler arasındaki farklılıklara değinilerek nörogenez ve koku duyusu arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, yetişkin memeli beyinde nörogenez ve koku duyusu hakkında literatür taraması yapılarak derlenmiştir.

Bulgular: Nörogenez, kök hücrelerin bölünüp farklılaşarak yeni nöron üretmesidir. Yetişkin memeli beyinde nörogenezin varlığı gösterilmiştir. Beyinde, Subventriküler zon (SVZ) ve Subgranüler zon (SGZ) iki ana nöral kök hücre topluluğu olarak bilinmektedir. Bu bölgelerdeki nöral kök hücreler bölünüp farklılaşarak nöroblastları meydana getirmektedir. Nöroblastlar göç ederek hedef bölgelerinde olgun nöron haline almaktadırlar. SVZ’de üretilen nöroblastlar olfaktör bulbusta, SGZ’de üretilenler ise hipokampusun granüler katmanında olgun nöron olarak işlev görmektedir. Koku duyusu, burunda olfaktör epitelde başlamaktadır. Olfaktör epitelde koku molekülleri, kendilerine özgü reseptörlerine bağlanarak, olfaktör duyu nöronlarında sinirsel uyarıyı başlatmaktadır. Sinirsel uyarı beyinde önce olfaktör bulbusta işlenmekte daha sonra koku merkezlerine iletilmektedir. Koku bilgisinin iletiği yapılar arasında; piriform korteks, ön koku alma çekirdeği, koku alma tüberkülü, amigdala, hipotalamus, orbitofrontal korteks, entorinal korteks ve hipokampus bulunmaktadır.

Sonuç: Yetişkin memeli beyinde nörogenez ile meydana gelen yeni nöronlar, koku duyusu alanları ile doğrudan veya dolaylı olarak bağlantı kurmaktadır. Yeni nöronlar olfaktör bulbusta ara nöron haline alarak doğrudan koku duyusuyla ilişki kurarken, hipokampustaki yeni nöronlar koku hafızası oluşumunda dolaylı olarak katkı sağlamaktadır.

Anahtar Sözcükler: Nörogenez; Koku Alma Sistemi; Beyin, Kök Hücre

Abstract

Objectives: The aim of this review is to provide information about neurogenesis centers in the brain, microarchitecture of these centers, factors affecting neurogenesis, migration and differentiation of neuroblasts and mechanisms of mature neuron formation. It is aimed to examine the relationship between neurogenesis and the sense of smell by mentioning the differences between humans and other mammals.

Material and Methods: This study was compiled by reviewing the literature on neurogenesis and the sense of smell in the adult mammalian brain.

Results: Neurogenesis is the production of new neurons by stem cells dividing and differentiating. The existence of neurogenesis has been demonstrated in the adult mammalian brain. In the brain, Subventricular zone (SVZ) and Subgranular zone (SGZ) are known as two main neural stem cell populations. Neural stem cells in these regions divide and differentiate to form neuroblasts. Neuroblasts migrate and become mature neurons in their target areas. Neuroblasts produced in the SVZ function as mature neurons in the olfactory bulb, and those produced in the SGZ function as mature neurons in the granular layer of the hippocampus. The sense of smell begins in the olfactory epithelium in the nose. In the olfactory epithelium, odor molecules bind to their specific receptors and initiate neural stimulation in olfactory sensory neurons. The neural stimulus is first processed in the olfactory bulb in the brain and then transmitted to the olfactory centers. Among the structures through which odor information is transmitted, piriform cortex, anterior olfactory nucleus, olfactory tubercle, amygdala, hypothalamus, orbitofrontal cortex, entorhinal cortex and hippocampus.

Conclusion: New neurons formed through neurogenesis in the adult mammalian brain establish direct or indirect connections with olfactory areas. While new neurons become interneurons in the olfactory bulb and directly establish a relationship with the sense of smell, new neurons in the hippocampus indirectly contribute to the formation of olfactory memory.

Key Words: Neurogenesis; Olfactory System; Brain; Stem Cell

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Oğuzhan EKİCİ, İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye E-mail: oguzhan.ekici@iuc.edu.tr



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

GİRİŞ

Canlılar, yaşamsal faaliyetlerini dengeli bir şekilde sürdürebilmek için iç ve dış ortamdaki bilgi almak zorundadır. Beyin; iç ve dış çevreden alınan bilgilerin toplandığı, işlendiği ve yanıtların oluşturulduğu sinir sistemi parçasıdır. Beyin ve diğer sinir sistemi bölümlerinin fonksiyonel birimi nöronlardır. Nöronlar ile bilgi taşınmakta, depo edilmekte, bağlantı kurulmakta ve uyarı oluşturulmaktadır. Bu sebeple nöron yaşamı, beyin sağlığı için önem arz etmektedir. Nörogenez, kök hücrelerden yeni nöronların üretilmesine verilen isimdir. Doğumdan önce, yüksek nörogenez faaliyetleriyle beyin ve sinir sistemi yapıları oluşturulmaktadır. Üretilen nöronlar çok sayıda sinaps yaparak bağlantı kurmaktadır. Doğumdan sonra, yaşamın ilk yıllarında nöronlar yüksek bağlantı sayısına ulaşmaktadır ancak yetişkinliğe kadar kullanılmayan bağlantılar budanmaktadır (Sakai, 2020).

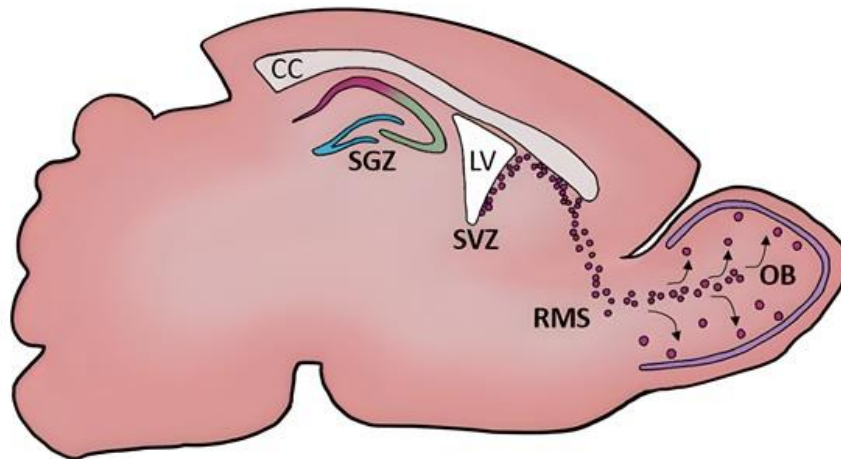
Uzun yıllar yetişkin memeli beyninde yeni nöron üretiminin yapılamadığı düşünülmüştür. Ancak son 60 yılda yapılan çalışmalar yetişkin beyinde de yeni nöron üretiminin gerçekleştiğini göstermiştir. Lateral ventrikül duvarında bulunan Subventriküler zon (SVZ) ve hipokampusta yer alan Subgranüler zon (SGZ) yetişkin beyinde nörogenezin devam ettiği yerlerdir (Lim ve Alvarez-Buylla, 2016). Nöral kök hücre (NKH)'ler, bu bölgelerde bulunan multipotent kök hücrelerdir. Dış ve iç uyaranlara bağlı olarak NKH'ler bölünmeye başlayarak yeni nöronları oluşturabilmektedir. SVZ ve SGZ'de oluşturulan olgunlaşmamış nöronlar (nöroblastlar), hedef bölgeye göç ederek olgun nöron haline gelmekte ve fonksiyonel olarak görev yapmaya başlayabilmektedir. SVZ'de üretilen nöroblastlar, rostral göç yolu (RGY) olarak adlandırılan bölgeyi takip ederek olfaktör bulbus (OB)'a ulaşmaktadır. Burada olgun nöron halini almakta ve inhibitör ara nöron olarak işlev görmektedir. SGZ'deki nöroblastlar daha kısa bir yol izleyerek hipokampusun granüler katmanında olgun nöron halini almaktadır (Kaneko ve ark., 2017).

Koku duyusu, burun olfaktör epitelinde koku moleküllerinin reseptörlerine bağlanmasıyla başlamaktadır. Koku bilgisi, olfaktör duysal nöron aracılığı ile kribriform tabakayı delerek beyne giriş yapmaktadır. Olfaktör bulbus; olfaktör duysal nöron ile mitral ve tiftik hücrelerinin sinaps yapması nedeniyle koku bilgisinin beyinde işlendiği ilk yerdir. Koku bilgisinin beyin üst merkezlerine ulaşmadan bu bölgede düzenlenmesi önem arz etmektedir. Mitral ve tiftik hücrelerin aksonları; priform korteks, ön koku alma çekirdeği, koku alma tüberkülü, entorinal korteks ve amigdala gibi bölgelere ulaşmaktadır. Bu bölgelerden hipotalamus, orbitofrontal korteks ve hipokampus gibi diğer beyin bölgelerine koku bilgisi aktarılmaktadır (Price, 2009).

Yetişkin memeli beyindeki SVZ ve SGZ bölgeleri sürekli olarak yeni nöron üretebilmektedir. Beyinde sadece belirli bölgelerde germinal alanların bulunması ve üretilen nöronların az sayıda başarılı olarak hayatta kalabilmesi, nöroblast hedef noktalarının canlı için önemli olabileceğini düşündürmüştür. OB ve hipokampus koku duyusunun işlendiği ve bağlantılı olduğu bölgelerdir. Bu derlemede yetişkin memeli beyindeki nörogenez detaylı olarak incelenecek ve koku duyusu ile bağlantısı tartışılacaktır. Ayrıca nörogenezle koku duyusu arasındaki ilişkide, insan ile diğer memelilerdeki benzer ve farklı yönleri değinilecektir.

Beyinde Nörogenez

Yetişkin vücudunda ömrünü tamamlamış birçok hücrenin yerine yenileri getirilebilmektedir. Sinir hücrelerinin bu özellikte olmadığı düşüncesi uzun yıllar devam etmiş, embriyogenezde meydana gelen nörogenezin doğumdan sonra devam etmediği fikri savunulmuştur. Son yıllarda yapılan birçok çalışma, doğumdan sonraki yıllarda hatta yetişkinlikte yeni sinir hücrelerinin üretilebileceğini göstermiştir (Azadian ve George, 2023). Beyinde nörogenezin devam ettiği başlıca iki bölge mevcuttur: lateral ventrikülün duvarında bulunan en geniş germinal bölge SVZ ve hipokampusun dentat girusunda yer alan SGZ (Şekil 1). Bazı çalışmalar; serebral korteks, priform korteks, amigdala, substansiya nigra, striatum ve hipotalamusta da yeni nöronların olduğunu göstermiştir (Jurkowski ve ark., 2020). Bu bölgelerde görülen nöronların buldukları bölgelerden mi üretildiği yoksa SVZ'de üretilen nöroblastların bu alanlara göç etmesinden mi kaynaklandığı tartışma konusudur.



Şekil 1: Beyinde Nörogenez Bölgeleri. Beyin Sagittal Kesit. SGZ (Subgranular Zon), SVZ (Subventriküler Zon), RMS (Rostral Göç Yolu), OB (Olfaktör Bulbus), LV (Lateral Ventrikül), CC (Corpus Callosum).

SVZ'de üretilen nöroblastlar, astrositlerin zincir halinde meydana getirdiği RGY olarak tanımlanan yol boyunca göç etmektedir. RGY sonunda olfaktör bulbusa ulaşan nöroblastlar burada radyal olarak göç ederek OB katmanlarına ulaşmaktadır. Nöroblastlar OB'de olgunlaşarak granül ve periglomeruler (PG) ara nöronlar halini almaktadır (Breton-Provencher ve Saghatelian, 2012). Bu ara nöronlar inhibitör özellikte olup mitral hücrelerle dendrodendritik sinaps yapmaktadır. Mitral hücrelerin inhibisyonu gereksiz sinyalleri sönmülendirerek asıl uyarana odaklanmayı sağlamaktadır. Koku uyarana odaklanma, koku ayırımının yapılmasında önemlidir. Ara nöronların azlığı veya yokluğu, mitral hücre uyarımını artırarak koku ayırımının bozulmasına neden olmaktadır.

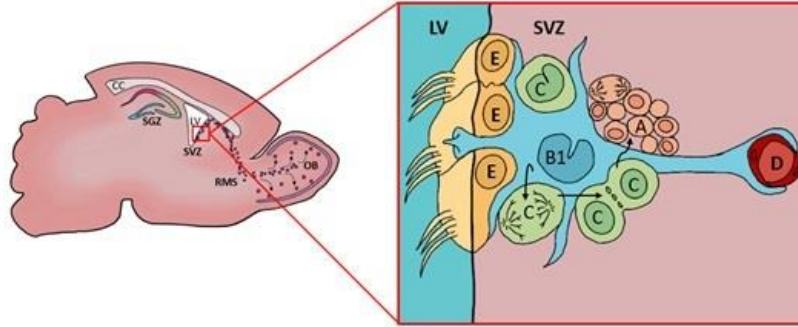
Yetişkin hipokampusunda meydana gelen nöroblastlar, SGZ'den dentat girusun granüler bölgesine göç etmekte ve granüler bölgede olgunlaşan nöronlar hipokampusun nöronal bağlantılarını oluşturmaktadır. Limbik sistemin bir parçası olan hipokampus, birçok beyin bölgesiyle sinaptik bağlantıya sahiptir. Hipokampus, ruh hali ve duygusal davranışların düzenlenmesine yardımcı olmakla birlikte asıl olarak hafıza ve öğrenme gibi bilişsel işlevlerde rol almaktadır (Chen ve ark., 2023). Yeni üretilen nöronlar hipokampusun sinirsel ağına eklenerek, hipokampusun karmaşık işlevlerini yerine getirmesine destek olmaktadır.

SVZ'de Nörogenез

NKH'ler; nöron, astrosit veya oligodendrosit oluşturabilen multipotent kök hücrelerdir. SVZ'de bulunan NKH'ler, B1 tipi hücre olarak da isimlendirilmektedir. Embriyoda radyal glialar hem nöron hem de glia üretebilmektedir. Bu hücrelerin somaları ventriküler alanda bulunmaktadır. Doğumdan sonra radyal gliaların B1 tipi hücrelere dönüştüğü ileri sürülmüştür. B1 tipi hücreler hareketsiz veya aktif durumda olabilmektedir. Yetişkin farenin lateral ventrikül duvarında yaklaşık 7000 B1 tipi hücre bulunduğu bildirilmiştir (Mirzadeh ve ark., 2008). Çeşitli uyarımlar ile aktive olan B1 tipi hücrelerin, kendi kendini yenilemek veya C tipi hücre olarak adlandırılan ara progenitör hücreleri oluşturmak için bölündüğü, C tipi hücrelerinin de bölünmeler gerçekleştirerek A tipi hücre olarak bilinen nöroblastları meydana getirdiği belirtilmektedir (Şekil 2) (Obernier ve Alvarez-Buylla, 2019).

Yetişkin beyinde nörogenезin düzenlenmesini sağlayan faktörler, araştırma konusu olarak ilgi çekici bulunmaktadır. Zira nörogenезi düzenleyen etmenlerin bilinmesi, hem yeni nöron üretimine dair fizyolojik bilgilerimize katkı sağlayacak hem de nörodejeneratif hastalıklar gibi patolojilerde tedavi seçeneklerinin oluşmasına imkan verecektir. B1 tipi hücreler, hangi

durumlarda çoğalmaya başlamaktadır, hangi bölgelerden bilgi almaktadır ve nasıl denetlenmektedir? Bu soruların kesin yanıtları ve mekanizmaları bilinmese de aşağıda bilinen etmenlerden bazıları verilmiştir.



Şekil 2: SVZ'deki Hücre Tipleri. LV (Lateral Ventrikül), SVZ (Subventiküler Zon), E (Ependimal Hücre), B1 (B1 Tip Hücre), C (C Tipi Hücre), A (A Tipi Hücre), D (Damar).

Lateral ventrikül, içerisinde beyin omurilik sıvısı (BOS) bulunan ve diğer ventriküllerle bağlantılı olan bir yapıdır. Lateral ventrikül ependimal hücreleri, bariyer görevi görerek beyin parankimine sıvının geçmesini engellemektedir. B1 tipi hücreler, birbirleri ile sıkı bağlantılı olan ependimal hücrelerin arasından uzanarak BOS'a temas etmektedir (Johansson ve ark., 1999). Ependimal hücreler çok sayıda hareketli silialara sahipken, B1 tipi hücreler merkezi çift mikrotübülden yoksun hareketsiz bir silyuma sahiptir. B1 tipi hücre silyumunun BOS ile teması nörogenezin düzenlenmesinde rol aldığı ileri sürülmektedir. BOS içerisinde bulunan insülin benzeri büyüme faktörü-2, sonik kirpi (sk) proteini, Wnt sinyal yolu, retinoik asit ve kemik morfolojik proteini gibi maddelerin B1 tipi hücrelerin çoğalmasını etkileyerek nörogenezi düzenlediği belirtilmektedir (Lehtinen ve ark., 2011). BOS ile temasa bağlı olarak dış çevreden gelen bilgilerin kullanılması, nörogenezin dış ortamdan etkilendiğini göstermektedir.

B1 tipi hücrelerin apikal kısımları BOS ile temas ederken, bazal uçları ise kan damarları ile bağlantılı ve dinamik bir yapı oluşturmaktadır. Vasküler bağlantı nöroblastların göçü için zemin oluştururken, damar endotel hücreleri tarafından salınan faktörlerin de SVZ'de nöral üretimi düzenlediği belirtilmektedir (Mercier ve ark., 2002).

Nörogenez, yakın bağlantılara ek olarak uzak nöronal bağlantılarla da düzenlenmektedir. Rafe nükleusundan çıkan serotonerjik nöronlar, B1 tipi hücrelerle yoğun temas kurmaktadır. Serotonerjik nöronlardan oluşan bu pleksus, B1 tipi hücrelerin çoğalmasında kritik öneme sahiptir. Substantia nigra ve ventral tegmental alandan çıkan dopaminerjik nöronlar da SVZ'de sinaps yapmaktadır (Tong ve ark., 2014). Dopaminerjik nöronların kaybı nörogenezin azalmasına neden olmakla beraber D2 antagonistinin nörogenezi arttırdığı gösterilmiştir (Kippin ve ark., 2005). Hipotalamustan kaynaklanan proopiomelanokortin (POMK) nöronlarının SVZ'de uzun mesafeli innervasyon yaptığı gösterilmiştir. POMK nöronlarının aktivasyonu, B1 tipi hücrelerinin proliferasyonuna neden olarak nörogenezi arttırdığı belirtilmiştir (Paul ve ark., 2017). POMK nöroendokrin uyarımının dışında hormonal etkileşim ile de SVZ nörogenezini düzenlemektedir. Hamileliğin erken dönemlerinde ve emzirme döneminde üretilen prolaktin hormonu da SVZ'de nörogenezi tetikleyerek yeni nöron üretimini desteklemektedir (Shingo ve ark., 2003).

İn vitro ve in vivo çalışmalar, B1 tipi nöral kök hücrelerin çoğalması ve farklılaşmasında gerekli maddelerin tanımlanmasına yardımcı olmuştur. İn vitro ortamda kültürlenmiş astrositlerden salınan fibroblast büyüme faktörü-2 ve epidermal büyüme faktörü'nün B1 tipi hücreleri çoğalttığı gösterilmiştir (Morita ve ark., 2005). Siliyer nörotrofik faktör, vasküler endotelial büyüme faktör ve beyin türevli nörotrofik faktörü (BTNF)'nün in vivo uygulamaları SVZ nörogenezini arttırdığı belirtilmiştir (Ge ve ark., 2022; Tan ve ark., 2021). Ayrıca sk, bazı Wnt sinyal yolağı ailesi üyeleri (Wnt3A, Wnt5A) ve Notch reseptörü uyarılması gibi sinyal yolları SVZ proliferasyonuna neden olduğu belirtilmiştir (Nachtergaele ve ark., 2013; Ables ve ark., 2011). Bu uyarımlara ek olarak bazı faktörler SVZ nörogenezini sınırlandırmaktadır. Endotel hücrelerinden salınan nörotrofin-3 (NT-3), endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS)'ın fosforilasyonunu sağlayarak nitrik oksit (NO) üretimine neden olmaktadır. NO'nun, SVZ nörogenezini sınırlandırarak kontrol altına aldığı belirtilmektedir (Delgado ve ark., 2014).

Koku duyusu aksonlarının kesilmesi, OB'nin çıkarılması ve RGY'nin hasarlanması SVZ nörogenezini değiştirmiştir. Koku duyusu aksonlarının kesilmesi ile meydana getirilen koku duyusu bozukluğu SVZ'de nörogenezi arttırmaktadır. Bu durum SVZ'nin, koku duyusu kaybına karşı yanıt oluşturduğunu göstermektedir (Mandairon N ve ark., 2003).

SVZ B1 tip hücrelerinin genel amacı OB'ye nöroblast göndermek olsa da, beynin farklı bölgelerinde meydana gelen nöron kayıplarına da yanıt oluşturabilmektedir. Beyinde meydana gelen hasar sonrası SVZ'de yeni nöroblastlar oluşturulmaktadır (Chang ve ark., 2016). Oluşturulan nöroblastlar normal RGY'den çıkarak yaralanma bölgesine göç etmektedir. Hasarlı

bölgedeki fonksiyonel nöronlara olgunlaşarak işlevlerine devam etmektedir. Ancak tamamen iyileşme için yeterli sayıda yeni nöron işlev kazanamamaktadır. Bu nedenle SVZ'deki nörogenez, hasarlı bölgede sınırlı ölçüde yenileme sağlayabilmektedir (Lindvall ve Kokaia, 2015).

Göç ve RGY

Nöroblastların nasıl göç ettiği ve göç için gerekli sinyallerin neler olduğu birçok çalışmada gösterilmiş olmasına rağmen henüz tanımlanmayan sistemlerin olması muhtemeldir. SVZ'deki B1 tipi hücreler A tipi hücreleri yani nöroblastları oluşturmaktadır. Üretilen nöroblastlar 15 gün içerisinde OB'ye ulaşarak olgun ara nöronlara dönüşmektedir (Petreanu ve Alvarez-Buylla, 2002). Nöroblastlar SVZ'den OB'ye gitmek için, uzun ve kıvrımlı bir yol izlemeleri gerekmektedir. Nöroblastlar, üç aşamalı sıçramalı tipte hareketle göç etmektedir. İlk aşamada nöroblast öncü uzantılar oluşturarak göç yoluna yönelmektedir. Öncü uzantıların ucunda filamentöz aktin (F-aktin) birikir ve bu mikrotübüler yönelim için gereklidir. Öncü uzantılar oluştuktan sonra öncü uzantıların proksimalinde sitozolik genişleme meydana gelmektedir. Sitozolik genişlemenin içerisinde; sentrozom, golgi aygıtı ve mitokondri gibi hücre içi organeller bulunmaktadır. Son aşamada somanın taşınması gerçekleşmektedir (Kaneko ve ark., 2017). F-aktin ve miyozin II birikimi ile aktomiyozin kasılmalar somanın taşınmasını sağlamaktadır.

Nöroblastların göç yönünün belirlenmesi ve yönlendirilmesi birçok mekanizmayla sağlanmaktadır. Bu mekanizmalar; nöroblastların kendi özellikleri, bulunduğu çevrenin fiziki yapıları ve ortamdan salgılanan molekülleri kapsamaktadır. Nöroblastlar, zincir adı verilen uzun kümeler oluşturmaktadır. Bu zincirdeki nöroblastlar yapışık bağlantılar oluşturarak birbirlerini takip eden göç yolağı oluşturmaktadır. SVZ'de üretilen nöroblastlar, nöral hücre yapışma molekülü ve N-kadherini eksprese etmektedir. Bu moleküllerin ekspresyonunun yapılamaması zincir oluşumunu bozmaktadır (Yagita ve ark., 2009). Bu nöroblastlar birbirlerini göç iskelesi gibi kullanmalarına rağmen in vitro yapılan çalışmalarda birbirinden bağımsız göçün meydana geldiği bildirilmiştir (Shinohara ve ark., 2012). Bu durum nöroblastların sıçramalı hareketleri için zincir oluşumunun gerekli olmadığını göstermektedir. Zincir oluşumunun fizyolojik önemi belirsiz olsa da nöroblastların koordineli hareketini sağladığı düşünülmektedir.

Hücre dışı matriksi (HDM), nöroblastların hareket edebilmeleri için gerekli zemini meydana getirmektedir. RGY; tenascin, proteoglikanlar ve laminin gibi çeşitli HDM proteinleri ile zenginleştirilmiştir. Nöroblastlarda eksprese edilen integrinler, çeşitli HDM proteinlerini bağlayarak kendilerine göç için zemin oluşturmaktadır (Dityatev ve ark., 2010).

Göç eden nöroblastların yönlendirilmesinde damar yapılarından ve astrositlerden destek alınmaktadır. Astrositler, RGY boyunca nöroblast zincirlerini çevreleyen tüneller oluşturmaktadır. Düzensiz astrosit tünelleri, nöroblastların OB'ye göçünü bozmaktadır (Kaneko ve ark., 2010). RGY'deki astrositler, kollajen tip1 A1 ve trombospondin 1 gibi çeşitli yapışma proteinlerini salgılayarak HDM'ye teması artırmakta, böylece nöroblast göçünü desteklemektedir (García-Marqués ve ark., 2010). Ayrıca astrositler, çeşitli uyarıların etkisiyle nöroblast göçünü modüle etmektedir. Astrositler tarafından salgılanan glutamat, nöroblastlardaki N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerine bağlanarak nöroblastların hayatta kalmasını ve göçün düzenlenmesini desteklemektedir. BTNF de hücre hayatta kalınımını destekleyerek nöroblast göçünü modüle etmektedir. Gama aminobütirik asit (GABA)'in, hücre içi kalsiyum mekanizmasını etkileyerek nöroblast göçünü azalttığı düşünülmektedir (Platel ve ark., 2010).

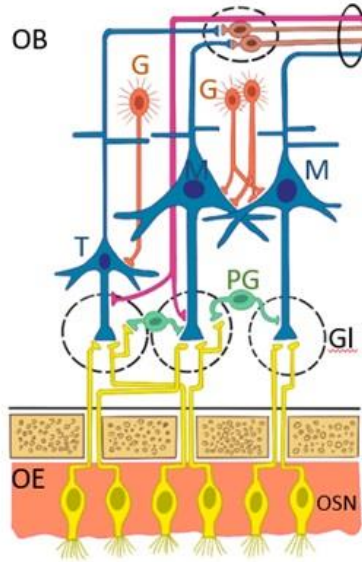
Nöroblastların göçü, itici ve çekici sinyallerle de desteklenmektedir. Nöroblastların hedef yeri olan OB, nöroblastlar için kimyasal çekici moleküller olan prokineticin-2 ve netrin1 üretmektedir (Ng ve ark., 2005). Bu moleküller nöroblastların yönlendirilmesinde rol aldığı düşünülse de, OB'nin ablasyonunda nöroblastların yönünün değişmediği gösterilmiştir (Kirschenbaum ve ark., 1999). Bu durum OB'den salgılanan kimyasal çekici moleküllerin rolünü belirsizleştirmektedir. Nöroblastlar için kimyasal itici sinyaller, Slit-Robo sinyal yolağıyla sağlanmaktadır. SVZ ve RGY'deki astrositler Robo2 reseptörünü eksprese etmektedir. Nöroblastlar, Robo2 reseptörüne bağlanan Slit'leri üretmektedir. Slit2, koroid pleksus ve medial septumda üretilerek BOS'a salgılanmaktadır. Ependimal hücreler silia hareketiyle BOS'da Slit2 akışını oluşturmaktadır. Lateral ventrikül ve çevre dokuda Slit2 konsantrasyon farkı oluşturularak nöroblastlarda itici bir güç meydana getirmektedir (Iversen ve ark., 2020).

SVZ'de üretilen nöroblastlar, beyin hasarında yaralı bölgeye de göç edebilmektedir. Hasarlı alanda meydana gelen değişiklikler nöroblastların göçünü düzenlemektedir. Hasar alan bölgede mikroglia ve astrositler aktive olmakta ve monosit kemo-çekici protein 1'i üretmektedir (Yan ve ark., 2007). Aktive olan mikroglialardan salgılanan osteopontinin de bu süreçte rol aldığı gösterilmiştir. Nöroblastlar hasarlı bölgeye göç edebilmek için mikro çevreyi keşfetmeleri

gerekmektedir. Nöroblastlar, tekrar tekrar öncü uzantılar oluşturup geri alarak yön değiştirmektedir. Hasarlı bölgeye göç eden nöroblastların, mikro çevreyi keşfetmesi ve göç yönünü belirlemesi nedeniyle RGY'ye göç eden nöroblastlara göre daha fazla vakit harcamasına neden olmaktadır.

Yeni Nöronların Olfaktör Bulbus'a Ulaşması

Nöroblastlar, olgun nöron haline geldikleri bölgeye ulaştığında göçlerini tamamlamaktadır. RGY ile OB'ye gelen nöroblastların, göç etmek için oluşturdukları zincir yapılarından ayrılmaları gerekmektedir. Reelin, Tenascin-R ve Prokineticin-2 gibi çeşitli HDM proteinleri, nöroblastların zincir yapılarından ayrılmasını düzenlediği belirtilmiştir (Ng ve ark., 2005). Ayrılan nöroblastlar, OB katmanlarına radyal olarak yerleşmektedir. OB katmanlarına yerleşen nöronların yaklaşık %95'i granül hücrelerine, kalanların büyük çoğunluğu ise PG hücrelere farklılaşmaktadır (Li ve ark., 2018). Bu nöronlar çoğunlukla GABAerjik veya dopaminerjik ara nöronlardır ve SVZ'de köken aldıkları hücrelere göre ara nöron alt tiplerini oluşturmaktadır. Nöronlar alt tiplerine göre çeşitli belirteçleri üreterek sinaptik bağlantılarını sağlamaktadır. OB'deki ara nöronlar; dokunun her katmanında bulunan, gelen ve giden uyarıların merkezinde yer alan işlevsel hücrelerdir.



Şekil 3: OB Nöronları ve Sinapsları. OE (Olfaktör Epitel), OSN (Olfaktör Sensör Nöronu), OB (Olfaktör Bulbus), Gl (Glomerul), M (Mitral Hücre), T (Tiftik Hücre), G (Granular Ara Nöron), PG (Periglomerular Ara Nöron).

PG ara nöronlar, glomerulleri çevreleyen ve glomeruller arasında sinaps yapan GABAerjik nöronlardır. Görevleri tam olarak bilinmemesine rağmen, PG ara nöronların glomerullere gelen uyarıları komşu glomerullere aktardığı düşünülmektedir. PG ara nöronlar, mitral ve tiftik hücreler ile sinaps yapmaktadır. Üst beyin bölgelerinden çıkan kolinerjik, noradrenerjik ve serotoninerjik nöronlar davranışla ilgili bilgileri PG ara nöronlara da iletmektedir (Lledo ve Valley, 2016).

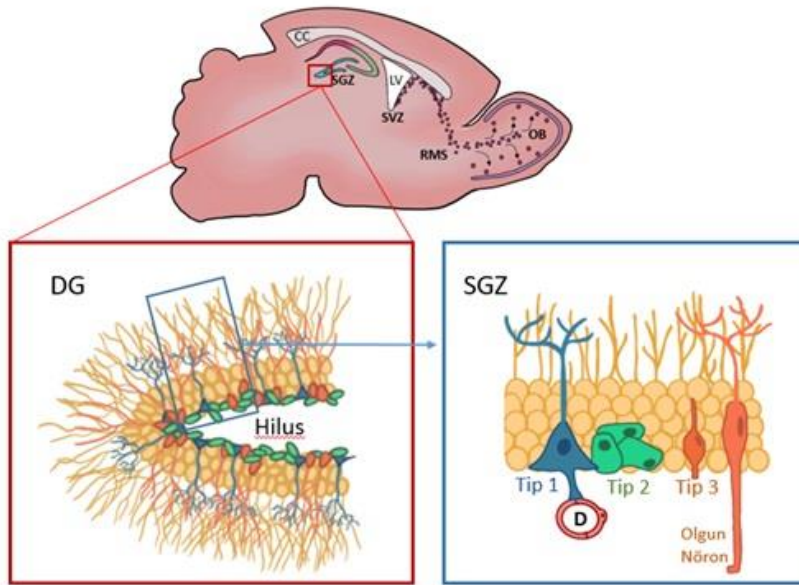
Granül ara nöronlar, mitral ve tiftik hücreler ile dendrodendritik sinaps yapmaktadır (Şekil 3). Bu benzersiz sinapsta hem presinaptik hem de postsinaptik özellikler bulunmaktadır (Lepousez ve Lledo, 2013). Böylece mitral veya tiftik hücreden uyarı alan granül ara nöronları, komşu sinapstan GABA salgılabileceği gibi aynı sinaps üzerinden de GABA serbestleyebilmektedir. Granül hücreleri ayrıca piriform korteks, ön koku alma çekirdeği, entorinal korteks, bazal çekirdekler ve lokus seruleus gibi üst merkezlerden bolca girdi almaktadır. Üst merkezlerden inhibitör ara nöronlara gelen uyarılar mitral hücrelerin aktivitesini modüle etmektedir (Lledo ve Valley, 2016). Bu girdiler, koku bilgisini çeşitli davranışsal yanıtlara göre biçimlendirmektedir.

Granül ara nöronlar, olfaktör bulbusun ana nöronları sayılan mitral hücrelerin inhibisyonunu gerçekleştirmektedir. Bu inhibisyon arka plan sinyallerini susturarak koku bilgisinin keskinleşmesine olanak sağlamaktadır. Koku bilgisinin keskinleşmesi, ince koku ayırımının yapılabilmesine yardım etmektedir (Imamura ve ark., 2020). Doğumdan sonra meydana gelen nörogenез ile OB'ye gelen genç ara nöronların, ince koku ayırımında oldukça önemli rolleri olduğu gösterilmiştir. Ara nöronların hem genç hem de olgun formları morfolojik olarak dinamiktir. Bu durum ara nöronların plastisite yeteneklerinin zamana bağlı olmadığını düşündürmektedir.

SVZ'de üretilen nöroblastların yalnızca %0,2'si olgun nöron halini alabilmektedir (Kaneko ve ark., 2017). OB'de olgunlaşan ara nöronların hayatta kalabilmesi için çeşitli girdilerin alınması gerekmektedir. Ara nöronların ölüm-yaşam kontrolü duysal aktiviteyle bağlantılıdır. Koku alma aktivitesinin kısıtlandığı veya ortadan kaldırıldığı durumlarda ara nöronların hayatta kalma oranlarının azaldığı gösterilmiştir (Adams ve ark., 2019). Aksine, koku ayırımının öğrenilmesi ile yeni üretilen ara nöronların apoptoz yoluyla ortadan kaldırılması azalmıştır.

SGZ'de Nörogenez ve Hipokampus

Subgranular zon; hipokampusun dentat girus bölgesinde, granüler hücre katmanı ile hilus arasında kalan germinal tabakadır. Bu bölge, Tip 1 hücreler olarak da anılan nöral kök hücrelerden oluşmaktadır. Tip 1 hücreler, SVZ'deki B1 hücreler gibi bölünerek yeni nöron üretimini sağlamaktadır. Tip 1 hücreler bölünerek Tip 2 hücreleri meydana getirmektedir. Tip 2A hücreler, doublekortin ekspres etmemiş az farklılaşmış hücreler iken, Tip 2B hücreler doublekortin sentezleyen daha fazla farklılaşmış hücrelerdir. Tip 2 hücreler farklılaşarak Tip 3 hücrelere (nöroblastlara) dönüşmektedir (Şekil 4) (Oddi ve ark., 2023).



Şekil 4: SGZ'de Bulunan Hücre Tipleri. DG (Dentat Girus), SGZ (Subgranular Bölge), D (Damar).

Nörogenez başladıktan sonra üç gün içerisinde hücre popülasyonu dört-beş kat artmaktadır. Yeni nöronların yaklaşık %20'si hayatta kalarak fonksiyonel hale gelmektedir. Kalan nöronlar yoğun apoptoz nedeniyle hızla ortadan kaldırılmaktadır (Kuhn ve ark., 2005). Hayatta kalan yeni nöronlar fonksiyonel bağlantılar kurduktan sonra çeşitli sinyallere ve trofik faktörlere ihtiyaç duymaktadır. Olgunlaşma aşamasında yeterince uyarı almayan nöronlar apoptoza sürüklenebilmektedir.

Tip 1 hücrelerin bölünmesini düzenleyen iç ve dış faktörler mevcuttur. Cinsiyet belirleme bölgesi Y – box2 olarak bilinen transkripsiyon faktörü, sk proteini ve Wnt sinyal yolağı üzerinden hücre çoğalmasımı düzenlemektedir (Favaro ve ark., 2009). Tip 1 hücre çoğalmasımı

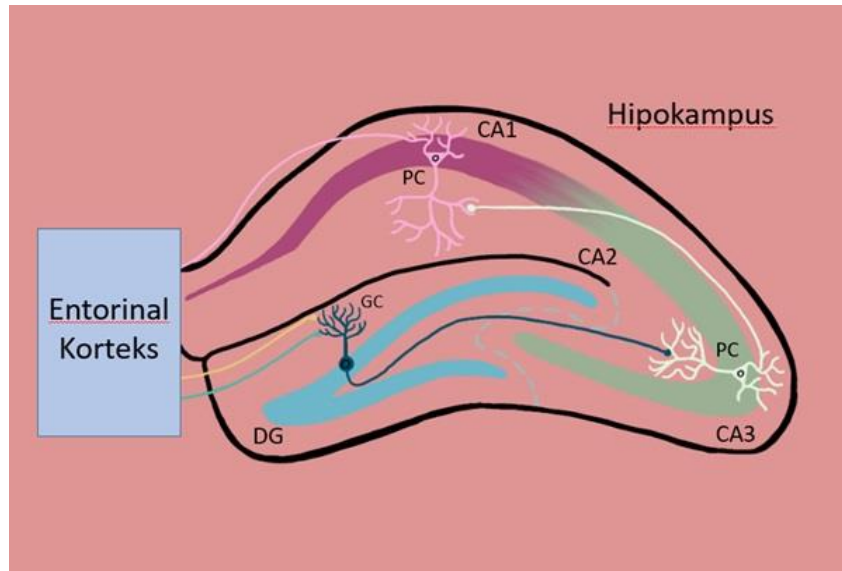
takiben hücre sağkalımı için de bazı süreçlere ihtiyaç duyulmaktadır. BTNF, hücre yaşamı ve hücre göçü için gerekli proteinlerin aktifleştirilmesinde rol oynamaktadır. Wnt sinyal yolağı üzerinden nöronal farklılaşma 1 protein ekspresyonu, nöronal hücre farklılaşmasında görev almaktadır. Nöronal olgunlaşma ve farklılaşmada cAMP yanıt elemanı bağlayıcı proteini (CYEBP) bir diğer önemli faktördür. CYEBP, GABAerjik sinyallerle düzenlenerek nöron büyümesini ve dendrit dallanmasını arttırmaktadır (Karalay ve ark., 2011).

SGZ nörogenezini düzenleyen başka faktörler de bulunmaktadır. Hipotalamus-hipofiz-adrenal bez aksı'nın aktivasyonu kandaki glukokortikoid seviyesini yükselterek hipokampal nörogenezi etkilemektedir. Çeşitli psikiyatrik durumlarda kronik stresin şekillenmesi, beyinde nörogenezin azalmasına neden olabilmektedir (Ye ve ark., 2024). Ayrıca proinflatuar faktörler, çeşitli farmakolojik ajanlar ve yaşlanma nörogenezi olumsuz etkileyen etmenler arasındadır. Serotonin geri alım inhibitörlerinin, kalori kısıtlamasının, fiziksel egzersizin ve çevresel zenginleştirmenin SGZ nörogenezini artırdığı gösterilmiştir (Jurkowski ve ark., 2020; Ryan ve Kelly, 2016).

NKH'lerin uyarılması ile başlayan nörogenez, Tip 3 hücre olarak adlandırılan nöroblastların olgun nöron haline gelmesiyle son bulmaktadır. Tip 3 hücreler, kısa bir göç ile SGZ'den granül katmanına geçiş yapmaktadır. Burada olgunlaşabilen nöroblastlar, dendritlerini dentat girusun moleküler katmanına, aksonlarını ise cornu ammonis 3 (CA3) bölgesine uzatmaktadır. Olgun nöronlar, hem uyarıcı hem de baskılayıcı tipteki nöronlarla sinaps yapmaktadır. Entorinal korteksten çıkan lifler ile yosunsu hücreler uyarıcı tipteki nöronlar iken, parvalbumin eksprese eden ve kolesistokininin eksprese eden ara nöronlar baskılayıcı tipteki nöronlardır (Miao ve ark., 2017). Uyarıcı ve baskılayıcı tipteki nöronlardan alınan girdiler olgun nöronların hipokampal etkinliğini belirlemektedir.

Hipokampus; limbik sistemin bir parçasıdır ve amigdala, nükleus akumbens, hipotalamus ve entorinal korteks gibi diğer limbik sistem yapılarıyla bağlantıları bulunmaktadır. Hipokampusun ventral kısmı limbik sistem ile ilişkiliyken, dorsal kısmı çeşitli kortikal alanlar ile bağlantılıdır. Hipokampusun ventral bağlantıları duygusal davranışlarda, dorsal bağlantıların ise öğrenme, hafıza ve mekânsal yer bulmada rol oynadığı düşünülmektedir. Hipokampus nöronlarının sinaptik bağlantı yapabilme yetenekleri yüksektir. Yeni oluşturulan nöronların bu yüksek plastisite özelliğine uyum sağlayabilmesi için dinamik yapıda olmaları gerekmektedir. Böylece hafıza ve öğrenme gibi canlı için önem arz eden işlevleri üstlenen nöronların yerine yeni nöronlar dahil olduğunda uyum sağlayabilmektir.

Entorinal korteks ile hipokampus arasında sıkı bağlantılar mevcuttur. Hipokampusa gelen ve giden uyarıların birçoğu entorinal korteks üzerinden gerçekleşmektedir. Entorinal korteks, hipokampus ve diğer beyin bölgeleri arasında kapı görevi görmesi nedeniyle hipokampal işlevlerde önemli rol oynamaktadır. Entorinal korteksten çıkan uyarıcı tipteki bağlantılar, granül hücrelerinin dendritlerine ulaşmaktadır. SGZ’de üretilen yeni nöronlar olgunlaşarak granül hücrelerine dönüşmektedir. Olgun granül hücrelerinin aksonları CA3 bölgesindeki piramidal hücrelere uzanmaktadır. CA3 bölgesindeki piramidal hücrelerden çıkan aksonlar cornu ammonis 1 (CA1) bölgesindeki piramidal hücreler ile sinaps yapmaktadır (Şekil 5). CA1 bölgesinden de entorinal kortekse sinir lifleri ulaşmaktadır. Hipokampusun bu belirgin yolağına trisinaptik devre ismi verilmektedir (Ünal, 2019). Trisinaptik devre, entorinal korteks aracılığıyla dış dünyadan duysal bilgilerin toplanıp hipokampusta işlenmesini sağlamaktadır. Entorinal korteks, dış çevrenin algılanması için korteks alanlarından ve asosiyasyon alanlarından sinyaller almaktadır. Olfaktör merkezlerle entorinal korteks arasında çok sayıda sinirsel bağlantı mevcuttur. Koku bilgisi entorinal korteks aracılığıyla hipokampusa ulaştırılmaktadır (Persson ve ark., 2022).



Şekil 5: Entorinal Korteks ve Hipokampus Bağlantıları. DG (Dentat Girus), GC (Granüler Hücre), PC (Piramidal Hücre), CA1 (Cornu Ammonis 1), CA2 (Cornu Ammonis 2), CA3 (Cornu Ammonis 3).

İnsan ve Diğer Memelilerde Nörogenez

Nörogenez ile ilgili yapılan çalışmalarda çoğunlukla kemirgen ve primatlar kullanılmıştır. İnsan beynindeki nörogeneze dair bilgilerimizin birçoğu diğer memeliler ile yapılan çalışmalardan elde edilmiş olsa da ölüm sonrası ve cerrahi işlemler ile insan beyнинin kullanılmasıyla yapılan çalışmalarla da desteklenmeye çalışılmıştır (Nogueira ve ark., 2022). Ancak ölüm sonrası işlemlerde dokuların kısa sürede fikse edilememesi ve cerrahi işlemlerin genellikle hastalıklı beyinlerde yapılması nedeniyle sahip olduğumuz bilgilerde eksiklikler olma olasılığı mevcuttur. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda beyin görüntüleme yöntemleri, bromodeoksiüridin boyaması ve karbon-14 işaretlemesi gibi teknikler kullanılmıştır (Moreno-Jiménez ve ark., 2021). Farklı yöntem ve işlemler nedeniyle tartışmalı sonuçlar elde edilebilmektedir. Yine de gerek insanlarda gerek diğer memelilerde yapılan çalışmalardan yola çıkılarak doğumdan sonra insan beyninde nörogenezin devam ettiği gösterilmiştir (Gault ve Szele, 2021). Doğumdan sonra nörogenez devam etmektedir ancak doğumdan 2 yıl sonra nörogenez hızı giderek azalmaktadır. Yenidoğan nörogenezinde SVZ'den göç etmeye başlayan nöroblastlar, RGY ile OB'ye gitmenin yanı sıra mediyal göç yolu ile prefrontal kortekse ve radyal olarak frontal loba gitmektedir (Yang ve ark., 2011). İnsan beyninde diğer memelilerden farklı olarak mediyal göç yolunun bulunması, gelişmiş frontal bölge ile bağlantılı olduğunu düşündürmektedir.

Embriyogenez ve doğumdan sonra beyinde nörogenezin devam ettiği gösterilmesine rağmen, yetişkinlerde nörogenezin meydana gelip gelmediği uzun süre tartışılmıştır. İnsanlarda NKH'lerin tanımlanmasıyla birlikte nörogenezin hangi bölgelerde devam ettiği sorusu ortaya çıkmıştır. Diğer memelilere benzer şekilde iki nörojenik bölgenin (SVZ ve SGZ) varlığı savunulmuştur (Nogueira ve ark., 2014). Yetişkin insan SVZ'sinde üretilen nöronların RGY ile OB'ye ulaşmadığı düşüncesi kabul görmektedir. RGY'nin, yenidoğanlarda mevcut olduğu ancak yetişkinlerde aktif olmadığı düşünülmektedir. SVZ'de üretilen nöronların, hipotalamus ve bazal gangliyonlar gibi beyin bölgelerinde işaretlendiği gösterilmiştir. Bu durum SVZ nörogenezinin insanlarda başka yapıları desteklediğini düşündürmektedir (Bartkowska ve ark., 2023).

Uzun yıllar insan hipokampusunda diğer memelilere benzer şekilde nörogenezin meydana geldiği, yeni nöronların hafıza ve öğrenmede rol aldığı düşünülmüştür. Alzheimer hastalığı gibi bazı nörodejeneratif hastalıklarla bağlantılı olabileceği varsayılmıştır. Ancak insanlarda SGZ nörogenezinin varlığı hala tartışmalıdır. Çok sayıda çalışma insanlarda SGZ nörogenezini tanımlarken bazı çalışmalar nörogenezin olmadığını, olsa bile çok az sayıda nöron üretildiğini

iddia etmektedir (Sorrells ve ark., 2018). Çalışmalardaki farklı sonuçlar günümüzde SGZ’de nörogenезe şüpheyle yaklaşılmasına neden olmuştur. Kullanılan metot ve işlem farklılıklarının sonuçların değişkenlik göstermesine neden olabileceği belirtilmektedir. Bu sebeple standart bir yöntem ve daha fazla araştırma yapılınca kadar, SGZ nörogenезinin varlığı belirsizliğini koruyacak gibi gözükmektedir.

Koku Duyusu ve Nörogenез Bağlantısı

Koku duyusu, burundaki olfaktör epitelde koku moleküllerinin yakalanmasıyla başlamaktadır. Koku moleküllerinin kendilerine özgü reseptörlerine bağlanmasıyla olfaktör sensör nöronları (OSN) aksiyon potansiyeli üretmeye başlamaktadır. OSN aksonları kribriiform tabakayı geçerek olfaktör bulbusta bilgiyi iletmektedir. Olfaktör bulbusta işlenen bilgi; ön koku alma çekirdeği, priform korteks, koku alma tüberkülü, amigdala ve entorinal kortekse ulaştırılmaktadır. Bu beyin bölgeleri birincil koku merkezleri olarak adlandırılmaktadır. Koku bilgisi birincil merkezlerden ikincil merkezlere gitmektedir. Aralarında insula, hipotalamus, hipokampusun bulunduğu ikincil koku merkezlerinden diğer beyin bölgelerine bilgi aktararak koku duyusu işlenmektedir (Kharlamova ve ark., 2023).

Koku duyusu, diğer duylardan farklı özelliklere sahiptir. Koku duyusu dışındaki tüm duylar kortekse iletilmeden önce talamusa uğramaktadır. Koku duyusunun aferent lifleri talamusa uğramadan doğrudan olfaktör kortekse iletilmekte, böylece koku bilgisinin talamus kontrolüne takılması engellenmektedir (Price, 2009). Talamustan filtrelenmeden geçen duysal bilgi, koku hafızasının oluşmasına olanak sağlamaktadır. Koku duyusunu farklı kılan özelliklerden birisi de nöral kök hücreler ile bağlantılı olmasıdır. Olfaktör epitelde, horizontal ve globoz kök hücre adı verilen kök hücreler mevcuttur. Bu kök hücreler, nörogenез ile bölünüp farklılaşarak yeni OSN meydana getirebilmektedir. Böylece periferde koku duyusunun bozulması nörogenез ile desteklenerek düzenlenebilmektedir.

Koku duyusu yalnızca periferde değil beyinde de nörogenез ile desteklenmektedir. Beyinde iki ana kök hücre kaynağından biri olan SVZ, nörogenез ile yeni nöronlarını OB’ye göndermektedir. OB’de olgun ara nöron halini alan yeni nöronlar, kokunun ayırt edilmesinde rol alarak koku duyusuna doğrudan katkıda bulunmaktadır. Diğer yandan koku bilgisi, koku merkezlerinden entorinal kortekse yoğun olarak iletilmektedir. Entorinal korteks lifleri hipokampustaki granül hücreleri ile sinaps yapmaktadır. SGZ’de üretilen yeni nöronlar granül

hücrelerinin yerini almaktadır (Chen ve ark., 2023). Böylece SGZ nörogenezi, koku duyusunun hipokampusta işlenmesine yardımcı olmaktadır.

Koku alma bozuklukları ve nörogenez patolojileri de birbirleri ile ilişkili gözükmemektedir. Nörodejeneratif hastalıklar, nöron yapısını bozarak nöron kaybına yol açan rahatsızlıklardır. Birçok nörodejeneratif hastalık; SVZ ve SGZ’de nörogenezi azaltmakta, oluşan nöroblastların farklılaşmasını bozmakta veya olgunlaşmasını engellemektedir (Coelho ve ark., 2022). Nörodejeneratif hastalıklarda koku alma bozuklukları çok sık görülen bir durumdur. Alzheimer ve Parkinson hastalığı gibi bazı nörodejeneratif hastalıklarda; koku bozukluğunun hastalığın semptomlarından önce ortaya çıktığı belirtilmektedir. Bu durumun; nörodejeneratif hastalıkların koku duyusu nöronlarını daha hızlı hasarlamasından mı, yoksa nörogenez ile desteklenemeyen koku duyusunun bozulmasından mı kaynaklandığı bilinmemektedir.

SONUÇ

Memeli sinir sistemi yapısı, nörogenez süreçleriyle doğumdan önce oluşturulmaya başlanır. Doğumdan sonra kısa bir süre nörogenezin devam ettiği ancak yetişkinlikte nörogenezin meydana gelmediği savunulmuştur. Birçok çalışma ile artık yetişkin beyninde nörogenezin sürdürüldüğü gösterilmiştir. Nörogenezi başlatan nöral kök hücrelerin, SVZ ve SGZ bölgelerinde bulunduğu görüşü yaygın olsa da başka beyin bölgelerinde de mevcut olduğu düşünülmektedir. SVZ ve SGZ’de nörogenezi, nöroblast göçünü ve olgun nöron oluşumunu etkileyen çeşitli faktörler bulunmaktadır. Nörogenezi düzenleyen etmenlerin bilinmesi tedavi seçeneğine olanak sağlayabilecektir. İnsan ve diğer memeli nörogenezi arasında birçok benzerlik bulunmasına rağmen farklı özellikler de bulunmaktadır. Yetişkin insan beyninde nörogenezin anlaşılması için ileri düzeyde çok sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Koku duyusunun hem periferde hem de beyinde nöral kök hücreler ile bağlantılı olması, koku duyusunu diğer duylardan farklı kılan özelliklerdendir. Özellikle diğer memelilerde belirgin olan SVZ nörogeneziyle üretilen nöroblastların OB’de olgunlaşması, koku duyusuna direkt katkıda bulunmaktadır. Yeni üretilen OB ara nöronları, koku ayırımı ve koku bilgisinin düzenlenmesinde rol almaktadır. Ayrıca koku bilgisi beyinde koku merkezlerine iletilmektedir. Koku merkezleri arasında entorinal korteks ve hipokampus da bulunmaktadır. Koku bilgisi, entorinal korteks aracılığıyla çok sayıda sinirsel ağ ile hipokampusa iletilmektedir. Entorinal korteks lifleri hipokampusta granül hücreleriyle bağlantılıdır. Granül hücreler, SGZ nörogenezi ile üretilen olgun nöronlardır. SGZ’de üretilen granül hücreleri; koku bilgisinin hipokampusta

işlenmesine yardımcı olarak, koku duyusuna dolaylı katkı sağladığı düşünülmektedir. Ek olarak, nörodejeneratif hastalıkların nörogenez üzerinde negatif etkisinin olması ve bu hastalıklarda koku duyusunun da bozulması, koku duyusu ile nörogenezin bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir.

Koku duyusunun nörogenez ile sürekli desteklenen bir sistem içerisinde olmasının esas nedeni bilinmemektedir. Koku sistemi nöronlarının daha kolay hasarlanabildiği varsayılmıştır. Periferde koku duyu nöronları, dış ortamla direkt temasta olmaları nedeniyle kolayca hasarlanabilmektedir. Bu nedenle olfaktör epitelde yeni nöron oluşturabilen kök hücrelerin bulunma nedeninin yüksek tehlike potansiyelini engellemek olduğu varsayılabilir. Ancak beyindeki nörogenez ile koku duyusunun bağlantılı olması, tek nedenin koku yollarının tehlikeye karşı korumak olmadığını düşündürmektedir. Esas neden ne olursa olsun yetişkin memeli beyinde nörogenez ile koku duyusu birbirini destekleyen sistemlerdir. Gelecekte bu iki sistem arasındaki bağlantı daha fazla araştırılarak, farklı hastalıklar için tanı ve tedavi yönteminin geliştirilebileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Ables, J. L., Breunig, J. J., Eisch, A. J., & Rakic, P. (2011). Not(ch) just development: Notch signalling in the adult brain. *Nature reviews. Neuroscience*, *12*(5), 269–283. <https://doi.org/10.1038/nrn3024>
- Adams, W., Graham, J. N., Han, X., & Riecke, H. (2019). Top-down inputs drive neuronal network rewiring and context-enhanced sensory processing in olfaction. *PLoS computational biology*, *15*(1), e1006611. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006611>
- Azadian, M. M., & George, P. M. (2023). Neurogenesis. Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology. Elsevier. doi.org/10.1016/B978-0-12-820480-1.00040-1.
- Bartkowska, K., Turlejski, K., Koguc-Sobolewska, P., & Djavadian, R. (2023). Adult neurogenesis in the mammalian hypothalamus: impact of newly generated neurons on hypothalamic function. *Neuroscience*, doi.org/10.1016/j.neuroscience.2023.02.012.
- Breton-Provencher, V., & Saghatelian, A. (2012). Newborn neurons in the adult olfactory bulb: unique properties for specific odor behavior. *Behavioural brain research*, *227*(2), 480–489. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.08.001>
- Carvalho, M. M., Tanke, N., Kropff, E., Witter, M. P., Moser, B., & Moser, E. I. (2020). A Brainstem Locomotor Circuit Drives the Activity of Speed Cells in the Medial Entorhinal Cortex. *Cell Reports*, *32*(10). <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108123>
- Chang, E. H., Adorjan, I., Mundim, M. V., Sun, B., Dizon, M. L., & Szele, F. G. (2016). Traumatic Brain Injury Activation of the Adult Subventricular Zone Neurogenic Niche. *Frontiers in neuroscience*, *10*, 332. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00332>
- Chen, P., Guo, Z., & Zhou, B. (2023). Insight into the role of adult hippocampal neurogenesis in aging and Alzheimer's disease. *Ageing research reviews*, *84*, 101828. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101828>
- Coelho, P., Fão, L., Mota, S., & Rego, A. C. (2022). Mitochondrial function and dynamics in neural stem cells and neurogenesis: Implications for neurodegenerative diseases. *Ageing research reviews*, *80*, 101667. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101667>
- Delgado, A. C., Ferrón, S. R., Vicente, D., Porlan, E., Perez-Villalba, A., Trujillo, C. M., D'Ocón, P., & Fariñas, I. (2014). Endothelial NT-3 delivered by vasculature and CSF promotes quiescence of subependymal neural stem cells through nitric oxide induction. *Neuron*, *83*(3), 572–585. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.06.015>
- Dityatev, A., Seidenbecher, C. I., & Schachner, M. (2010). Compartmentalization from the outside: the extracellular matrix and functional microdomains in the brain. *Trends in neurosciences*, *33*(11), 503–512. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2010.08.003>
- Favaro, R., Valotta, M., Ferri, A. L., Latorre, E., Mariani, J., Giachino, C., Lancini, C., Tosetti, V., Ottolenghi, S., Taylor, V., & Nicolis, S. K. (2009). Hippocampal development and neural stem cell maintenance require Sox2-dependent regulation of Shh. *Nature neuroscience*, *12*(10), 1248–1256. <https://doi.org/10.1038/nn.2397>
- García-Marqués, J., De Carlos, J. A., Greer, C. A., & López-Mascaraque, L. (2010). Different astroglia permissivity controls the migration of olfactory bulb interneuron precursors. *Glia*, *58*(2), 218–230. <https://doi.org/10.1002/glia.20918>

- Gault, N., & Szele, F. G. (2021). Immunohistochemical evidence for adult human neurogenesis in health and disease. *WIREs mechanisms of disease*, 13(6), e1526. <https://doi.org/10.1002/wsbm.1526>
- Ge, H., Hu, Q., Chen, T., Yang, Y., Zhang, C., Zhong, J., Yin, Y., Jiang, X., Zhou, X., Wang, S., Hu, R., Li, W., & Feng, H. (2022). Transplantation of layer-by-layer assembled neural stem cells tethered with vascular endothelial growth factor reservoir promotes neurogenesis and angiogenesis after ischemic stroke in mice. *Applied Materials Today*, 28, 101548. <https://doi.org/10.1016/j.apmt.2022.101548>
- Imamura, F., Ito, A., & LaFever, B. J. (2020). Subpopulations of Projection Neurons in the Olfactory Bulb. *Frontiers in Neural Circuits*, 14. <https://doi.org/10.3389/fncir.2020.561822>
- Iversen, K., Beaubien, F., Prince, J. E., & Cloutier, J. (2019). Axon guidance: Slit–Robo signaling. *Cellular Migration and Formation of Axons and Dendrites (Second Edition)*, 147–173. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814407-7.00007-9>
- Johansson, C. B., Momma, S., Clarke, D. L., Risling, M., Lendahl, U., & Frisén, J. (1999). Identification of a neural stem cell in the adult mammalian central nervous system. *Cell*, 96(1), 25–34. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80956-3](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80956-3)
- Jurkowski, M. P., Bettio, L., Patten, A., & Yau, S. (2020). Beyond the Hippocampus and the SVZ: Adult Neurogenesis Throughout the Brain. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 14, 576444. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.576444>
- Kaneko, N., Marín, O., Koike, M., Hirota, Y., Uchiyama, Y., Wu, J. Y., Lu, Q., Tessier-Lavigne, M., Alvarez-Buylla, A., Okano, H., Rubenstein, L. R., & Sawamoto, K. (2010). New Neurons Clear the Path of Astrocytic Processes for Their Rapid Migration in the Adult Brain. *Neuron*, 67(2), 213. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.06.018>
- Kaneko, N., Sawada, M., & Sawamoto, K. (2017). Mechanisms of neuronal migration in the adult brain. *Journal of neurochemistry*, 141(6), 835–847. <https://doi.org/10.1111/jnc.14002>
- Karalay, O., Doberauer, K., Vadodaria, K. C., Knobloch, M., Berti, L., Miquelajauregui, A., Schwark, M., Jagasia, R., Taketo, M. M., Tarabykin, V., Lie, D. C., & Jessberger, S. (2011). Prospero-related homeobox 1 gene (Prox1) is regulated by canonical Wnt signaling and has a stage-specific role in adult hippocampal neurogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(14), 5807–5812. <https://doi.org/10.1073/pnas.1013456108>
- Kharlamova, A. S., Godovalova, O. S., Otyga, E. G., & Proshchina, A. E. (2023). Primary and secondary olfactory centres in human ontogeny. *Neuroscience research*, 190, 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2022.12.005>
- Kippin, T. E., Kapur, S., & van der Kooy, D. (2005). Dopamine specifically inhibits forebrain neural stem cell proliferation, suggesting a novel effect of antipsychotic drugs. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 25(24), 5815–5823. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1120-05.2005>
- Kirschenbaum, B., Doetsch, F., Lois, C., & Alvarez-Buylla, A. (1999). Adult subventricular zone neuronal precursors continue to proliferate and migrate in the absence of the olfactory bulb. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 19(6), 2171–2180. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-06-02171.1999>

- Kuhn, H. G., Biebl, M., Wilhelm, D., Li, M., Friedlander, R. M., & Winkler, J. (2005). Increased generation of granule cells in adult Bcl-2-overexpressing mice: a role for cell death during continued hippocampal neurogenesis. *The European journal of neuroscience*, 22(8), 1907–1915. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04377.x>
- Lehtinen, M. K., Zappaterra, M. W., Chen, X., Yang, Y. J., Hill, A. D., Lun, M., Maynard, T., Gonzalez, D., Kim, S., Ye, P., D'Ercole, A. J., Wong, E. T., LaMantia, A. S., & Walsh, C. A. (2011). The cerebrospinal fluid provides a proliferative niche for neural progenitor cells. *Neuron*, 69(5), 893–905. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.01.023>
- Lepousez, G., & Lledo, P. M. (2013). Odor discrimination requires proper olfactory fast oscillations in awake mice. *Neuron*, 80(4), 1010–1024. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.07.025>
- Li, W. L., Chu, M. W., Wu, A., Suzuki, Y., Imayoshi, I., & Komiyama, T. (2018). Adult-born neurons facilitate olfactory bulb pattern separation during task engagement. *eLife*, 7, e33006. <https://doi.org/10.7554/eLife.33006>
- Lim, D. A., & Alvarez-Buylla, A. (2016). The Adult Ventricular–Subventricular Zone (V–SVZ) and Olfactory Bulb (OB) Neurogenesis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 8(5). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018820>.
- Lindvall, O., & Kokaia, Z. (2015). Neurogenesis following Stroke Affecting the Adult Brain. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 7(11), a019034. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a019034>
- Lledo, P. M., & Valley, M. (2016). Adult Olfactory Bulb Neurogenesis. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 8(8), a018945. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018945>
- Mandaïron, N., Jourdan, F., & Didier, A. (2003). Deprivation of sensory inputs to the olfactory bulb up-regulates cell death and proliferation in the subventricular zone of adult mice. *Neuroscience*, 119(2), 507–516. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(03\)00172-6](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(03)00172-6)
- Mercier, F., Kitasako, J. T., & Hatton, G. I. (2002). Anatomy of the brain neurogenic zones revisited: fractones and the fibroblast/macrophage network. *The Journal of comparative neurology*, 451(2), 170–188. <https://doi.org/10.1002/cne.10342>
- Mirzadeh, Z., Merkle, F. T., Soriano-Navarro, M., Garcia-Verdugo, J. M., & Alvarez-Buylla, A. (2008). Neural stem cells confer unique pinwheel architecture to the ventricular surface in neurogenic regions of the adult brain. *Cell stem cell*, 3(3), 265–278. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2008.07.004>
- Moreno-Jiménez, E. P., Terreros-Roncal, J., Flor-García, M., Rábano, A., & Llorens-Martín, M. (2021). Evidences for Adult Hippocampal Neurogenesis in Humans. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 41(12), 2541–2553. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0675-20.2020>
- Morita, M., Kozuka, N., Itofusa, R., Yukawa, M., & Kudo, Y. (2005). Autocrine activation of EGF receptor promotes oscillation of glutamate-induced calcium increase in astrocytes cultured in rat cerebral cortex. *Journal of neurochemistry*, 95(3), 871–879. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2005.03430.x>
- Nachtergaele, S., Whalen, D. M., Mydock, L. K., Zhao, Z., Malinauskas, T., Krishnan, K., Ingham, P. W., Covey, D. F., Siebold, C., & Rohatgi, R. (2013). Structure and function of the Smoothed extracellular domain in vertebrate Hedgehog signaling. *ELife*, 2. <https://doi.org/10.7554/eLife.01340>

- Ng, K. L., Li, J. D., Cheng, M. Y., Leslie, F. M., Lee, A. G., & Zhou, Q. Y. (2005). Dependence of olfactory bulb neurogenesis on prokineticin 2 signaling. *Science (New York, N.Y.)*, 308(5730), 1923–1927. <https://doi.org/10.1126/science.1112103>
- Nogueira, A. B., Sogayar, M. C., Colquhoun, A., Siqueira, S. A., Nogueira, A. B., Marchiori, P. E., & Teixeira, M. J. (2014). Existence of a potential neurogenic system in the adult human brain. *Journal of Translational Medicine*, 12, 75. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-12-75>
- Nogueira, A. B., Hoshino, H. S. R., Ortega, N. C., Dos Santos, B. G. S., & Teixeira, M. J. (2022). Adult human neurogenesis: early studies clarify recent controversies and go further. *Metabolic brain disease*, 37(1), 153–172. <https://doi.org/10.1007/s11011-021-00864-8>
- Obernier, K., & Alvarez-Buylla, A. (2019). Neural stem cells: origin, heterogeneity and regulation in the adult mammalian brain. *Development (Cambridge, England)*, 146(4), dev156059. <https://doi.org/10.1242/dev.156059>.
- Oddi, S., Fiorenza, M. T., & Maccarrone, M. (2023). Endocannabinoid signaling in adult hippocampal neurogenesis: A mechanistic and integrated perspective. *Progress in lipid research*, 91, 101239. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2023.101239>
- Paul, A., Chaker, Z., & Doetsch, F. (2017). Hypothalamic regulation of regionally distinct adult neural stem cells and neurogenesis. *Science (New York, N.Y.)*, 356(6345), 1383–1386. <https://doi.org/10.1126/science.aal3839>
- Persson, B. M., Ambrozova, V., Duncan, S., Wood, E. R., O'Connor, A. R., & Ainge, J. A. (2022). Lateral entorhinal cortex lesions impair odor-context associative memory in male rats. *Journal of neuroscience research*, 100(4), 1030–1046. <https://doi.org/10.1002/jnr.25027>
- Petreau, L., & Alvarez-Buylla, A. (2002). Maturation and death of adult-born olfactory bulb granule neurons: role of olfaction. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 22(14), 6106–6113. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-14-06106.2002>
- Platel, C., Dave, K. A., Gordon, V., Lacar, B., Rubio, M. E., & Bordey, A. (2010). NMDA receptors activated by subventricular zone astrocytic glutamate are critical for neuroblast survival prior to entering a synaptic network. *Neuron*, 65(6), 859. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.03.009>
- Price, J. L. (2009). Olfactory Higher Centers Anatomy. In *Encyclopedia of Neuroscience* (pp. 129-136). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/B978-008045046-9.01692-2>
- Ryan, S. M., & Kelly, Á. M. (2016). Exercise as a pro-cognitive, pro-neurogenic and anti-inflammatory intervention in transgenic mouse models of Alzheimer's disease. *Ageing research reviews*, 27, 77–92. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.03.007>
- Sakai J. (2020). Core Concept: How synaptic pruning shapes neural wiring during development and, possibly, in disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(28), 16096–16099. <https://doi.org/10.1073/pnas.2010281117>
- Shingo, T., Gregg, C., Enwere, E., Fujikawa, H., Hassam, R., Geary, C., Cross, J. C., & Weiss, S. (2003). Pregnancy-stimulated neurogenesis in the adult female forebrain mediated by prolactin. *Science (New York, N.Y.)*, 299(5603), 117–120. <https://doi.org/10.1126/science.1076647>

- Shinohara, R., Thumkeo, D., Kamijo, H., Kaneko, N., Sawamoto, K., Watanabe, K., Takebayashi, H., Kiyonari, H., Ishizaki, T., Furuyashiki, T., & Narumiya, S. (2012). A role for mDia, a Rho-regulated actin nucleator, in tangential migration of interneuron precursors. *Nature neuroscience*, *15*(3), 373–S2. <https://doi.org/10.1038/nn.3020>
- Sorrells, S. F., Paredes, M. F., Cebrian-Silla, A., Sandoval, K., Qi, D., Kelley, K. W., James, D., Mayer, S., Chang, J., Auguste, K. I., Chang, E. F., Gutierrez, A. J., Kriegstein, A. R., Mathern, G. W., Oldham, M. C., Huang, E. J., Garcia-Verdugo, J. M., Yang, Z., & Alvarez-Buylla, A. (2018). Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults. *Nature*, *555*(7696), 377–381. <https://doi.org/10.1038/nature25975>
- Tan, X. D., Liu, B., Jiang, Y., Yu, H. J., & Li, C. Q. (2021). Gadd45b mediates environmental enrichment-induced neurogenesis in the SVZ of rats following ischemia stroke via BDNF. *Neuroscience letters*, *745*, 135616. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135616>
- Tong, C. K., Chen, J., Cebrián-Silla, A., Mirzadeh, Z., Obernier, K., Guinto, C. D., Tecott, L. H., García-Verdugo, J. M., Kriegstein, A., & Alvarez-Buylla, A. (2014). Axonal control of the adult neural stem cell niche. *Cell stem cell*, *14*(4), 500–511. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2014.01.014>
- Ünal, G. (2019). The Cortico-hippocampal Circuit: The Brain's Center for Mapping and Declarative Memory, *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, *72*(1), 13-23. <https://doi.org/10.4274/atfm.galenos.2019.58077>
- Yagita, Y., Sakurai, T., Tanaka, H., Kitagawa, K., Colman, D. R., & Shan, W. (2009). N-cadherin mediates interaction between precursor cells in the subventricular zone and regulates further differentiation. *Journal of Neuroscience Research*, *87*(15), 3331-3342. <https://doi.org/10.1002/jnr.22044>
- Yan, Y. P., Sailor, K. A., Lang, B. T., Park, S. W., Vemuganti, R., & Dempsey, R. J. (2007). Monocyte chemoattractant protein-1 plays a critical role in neuroblast migration after focal cerebral ischemia. *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, *27*(6), 1213–1224. <https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600432>
- Yang, D., Li, Q., Fang, L., Cheng, K., Zhang, R., Zheng, P., Zhan, Q., Qi, Z., Zhong, S., & Xie, P. (2011). Reduced neurogenesis and pre-synaptic dysfunction in the olfactory bulb of a rat model of depression. *Neuroscience*, *192*, 609–618. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.06.043>
- Ye, Z., Wang, J., Fang, F., Wang, Y., Liu, Z., Shen, C., & Hu, Y. (2024). Zhi-Zi-Hou-Po decoction alleviates depressive-like behavior and promotes hippocampal neurogenesis in chronic unpredictable mild stress induced mice via activating the BDNF/TrkB/CREB pathway. *Journal of ethnopharmacology*, *319*(Pt3), 117355. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.117355>