



Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi mecmuası

Cilt-Volume: 76 Sayı-Issue: 4 Aralık-December 2023

Özgün Makaleler / Research Articles

- Havayolu Hiperreaktivitesi Olan ve Olmayan Hastaların Balgam Örneklerinde Eozinofil Yüzdesi ve Charcot-Leyden Kristal Varlığının Değerlendirilmesi
- The Contribution of 3 Tesla MRI to the Preoperative Assessment of Breast Cancer
- Intermittent Prophylactic Rectal Diazepam Treatment in Children with Febrile Seizure
- Access of Children with Cerebral Palsy to Rehabilitation and Special Education Services During the COVID-19 Pandemic
- The Assessment of Vascular Calcification, Arterial Stiffness, and Nutritional Status in Patients on Hemodialysis, A 5-Year Follow-up Study
- Investigation of Cytotoxic Effects due to Antibiotic Containing Teicoplanin Active Ingredient on Human Pancreatic Cells by MTT Test
- Zonulin is not Useful for the Diagnosis of Intestinal Permeability in Cirrhotic
- Böbrek Nakli Alıcılarında Kardiyolojik Değerlendirmede Miyokard Performans İndeksinin Yeri
- Kolorektal Kanser Cerrahisi Geçiren Anemik Hastalarda Preoperatif İntravenöz Demir Tedavisinin Taburculuk Sonrası Anemi İnsidansına Etkisi
- Comparison of Wideband Tympanometry Measurements with Conventional Tympanogram Measurements in Normal Hearing Adults
- Kompleks Chiari Olgularında Cerrahi Sorunlar ve Olası Başarısızlık Nedenleri
- Angle and Distance Analysis on Percutaneous Trigeminal Radiofrequency Rhizotomy for Trigeminal Neuralgia

Olgu Sunumları / Case Reports

- Papilödemisiz, İzole Komplet Okülomotor Sinir Paralizi ile Ortaya Çıkan Psödötümör Serebri Sendromu
- Elsberg Syndrome: One of the Causes of Cauda Equina Syndrome - A Case Series and Review of the Literature
- İki Loblu Flep ile Şakak Rekonstrüksiyonu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Adına İmtiyaz Sahibi ve Sorumlu Müdür
Prof. Dr. Zehra Aycan
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-4584-2976
E-mail: zaycan@ankara.edu.tr

Yazı İşleri Müdürü
Prof. Dr. K. Osman Memikoğlu
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Baş Editör
Prof. Dr. K. Osman Memikoğlu
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-7206-3552
E-mail: memikoglu@ankara.edu.tr

Yardımcı Editörler
Prof. Dr. Zeynep Ceren Karahan
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-7727-3363
E-mail: ckarahan@medicine.ankara.edu.tr

Prof. Dr. Elif İnce
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-6846-6048
E-mail: Eince@ankara.edu.tr

Prof. Dr. Ayhan Cömert
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-9309-838X
E-mail: comertayhan@yahoo.com / comert@medicine.ankara.edu.tr

Prof. Dr. Volkan Genç
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-3883-4791
E-mail: volkan@medicine.ankara.edu.tr

Prof. Dr. Mustafa Şahin
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Anabilim Dalı, Ankara,
Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-4718-0083
E-mail: mustafasahin@ankara.edu.tr - drsahinmustafa@yahoo.com

Önceki Editörler
Prof. Dr. Yücel Kanpolat - Merhum
Prof. Dr. Çetin Erol
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Bilimleri Anabilim Dalı, Kardiyoloji
Bölümü, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-7396-3818
E-mail: cerol@medicine.ankara.edu.tr

Prof. Dr. Aydın Yağmurlu
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri Anabilim Dalı, Çocuk
Cerrahisi Bölümü, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-3294-4482
E-mail: eayagmur@medicine.ankara.edu.tr

DANIŞMA KURULU/SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

George Feigl
Gottfried Schatz Araştırma Merkezi, Makroskopik ve
Klinik Anatomi Anabilim Dalı, Graz, Avusturya
ORCID ID: 0000-0001-6984-5413
E-mail: Georg.Feigl@uni-wh.de

David Kachlik
2. Tıp Fakültesi, Charles Üniversitesi, Prag, Çek
Cumhuriyeti
ORCID ID: 0000-0002-8150-9663
E-mail: david.kachlik@lfmotol.cuni.cz

Mustafa Sargon
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim
Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-6360-6008
E-mail: mustafa.sargon@lokmanhekim.edu.tr

Belma Turan
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-2583-9294
E-mail: belma.turan@medicine.ankara.edu.tr

Derya Gökmen
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-6266-3035
E-mail: oztuna@ankara.edu.tr

Deniz Billur
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji
Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-8541-8251
E-mail: billur@medicine.ankara.edu.tr

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin resmi yayın organıdır.
Journal of Ankara University school of medicine is an official journal of the Ankara University Faculty of Medicine.



Yayınevi İletişim/Publisher Contact
Adres/Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1 34093 İstanbul, Türkiye
Telefon/Phone: +90 (530) 177 30 97 / +90 (539) 307 32 03
E-posta/E-mail: info@galenos.com.tr/yayin@galenos.com.tr Web: www.galenos.com.tr
Yayıncı Sertifika No: 14521

Yayın Tarihi/Publishing Date: Aralık 2023 / December 2023

E-ISSN: 1307-5608

Üç ayda bir yayımlanan süreli yayındır.
International scientific journal published quarterly.



DANIŞMA KURULU/SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

Sinan Özkavukcu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-4525-9027
E-mail: ozkavukcu@ankara.edu.tr

Ali Doğan Dursun

Atılım Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000 E-mail: -0001-9056-0025
E-mail: ali.dursun@atilim.edu.tr

Aydın Karaaslan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-1256-1051
E-mail: karaars@medicine.ankara.edu.tr

Gülşay Aral Akarsu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-0007-9006
E-mail: gakarsu@ankara.edu.tr

Erdinç Devrim

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-7326-5104
E-mail: devrim@ankara.edu.tr

Meral Demirören

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi ve Bilişimi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-7415-9602
E-mail: meraldemiroren@hacettepe.edu.tr

Berna Arda

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi ve Bilişimi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-2043-2444
E-mail: arda@medicine.ankara.edu.tr

Gürol Cantürk

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-3720-3963
E-mail: canturk@medicine.ankara.edu.tr

Onur Polat

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-4850-8052
E-mail: opolat@medicine.ankara.edu.tr

Ayşe Gülsen Ceyhan Peker

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-0856-9790
E-mail: ceyhan@medicine.ankara.edu.tr

Ergin Çiftçi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-4955-160X
E-mail: Ergin.Ciftci@ankara.edu.tr

Filiz Şimşek Orhon

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sosyal Pediatri Bölümü, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-5949-2298
E-mail: simsek@ankara.edu.tr

Önder Ergönül

Koç Üniversitesi Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-1935-9235
E-mail: ondere@amerikanhastanesi.org

Şebnem Ataman

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-3570-3825
E-mail: atamans@ankara.edu.tr

Birkan Sonel Tur

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-0798-4554
E-mail: sonelb@medicine.ankara.edu.tr

Zeynep Pınar Önen

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-9778-9882
E-mail: zponen@ankara.edu.tr

Ömür Aydın

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Anabilim Dalı, Göğüs Hastalıkları Bölümü, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-3670-1728
E-mail: omuraydin@ankara.edu.tr

Deniz Çalışkan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-4877-0122
E-mail: dodabas@ankara.edu.tr

Mustafa Şahin

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolik Hastalıklar Bölümü, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-4718-0083
E-mail: mustafasahin@ankara.edu.tr

Özgür Demir

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolik Hastalıklar Bölümü, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-6555-3579
E-mail: ozgdemir@ankara.edu.tr

Betül Hatipoğlu

Case Western Reserve Üniversitesi, Cleveland Clinic Ana Kampüsü, Endokrinoloji, Diyabet ve Metabolizma Anabilim Dalı, Cleveland, ABD
ORCID ID: 0000-00025285-5858
E-mail: hatipob@ccf.org

Nuray Yazihan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Patofizyoloji Bölümü, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-1237-8468
E-mail: nurayyazihan@yahoo.com

Mehmet Bektaş

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bölümü, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-7644-4466
E-mail: info@drmehtembektas.com

Murat Varlı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bölümü, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-1176-5255
E-mail: mvarli@ankara.edu.tr

Meltem Yüksel

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bölümü, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-0369-299X
E-mail: mkyuksel@ankara.edu.tr

Göksal Keskin

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Allerji Tıbbi Bölümü, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-8553-5378
E-mail: goksalkeskin@ankara.edu.tr

Mark E. Rosenberg

Amerikan Nefroloji Derneği, Washington, ABD
ORCID ID:
E-mail: rosen0001@umn.edu

Şule Şengül

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bölümü, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-2831-2682
E-mail: sengul@medicine.ankara.edu.tr

Aşkın Ateş

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahiliye Anabilim Dalı, Romatoloji Bölümü, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-1966-33
E-mail: askinates@ankara.edu.tr

DANIŞMA KURULU/SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

Hakan Akbulut

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bölümü, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-1631-5739
E-mail: akbulut@medicine.ankara.edu.tr

Defne Altıntaş

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bölümü, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-7885-8942
E-mail: ndaltintas@ankara.edu.tr

Cansın Tulunay Kaya

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-1168-9005
E-mail: kayac@ankara.edu.tr

Çağdaş Özdöl

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Anabilim Dalı, Kardiyoloji Bölümü, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-3605-9365
E-mail: ozdol@ankara.edu.tr

Serdar Aksöyek

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-9118-6338
E-mail: serdar.aksöyek@hacettepe.edu.tr

Mine Hayriye Sorgun

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-2370-7319
E-mail: mhsorgun@ankara.edu.tr

Çağlar Uzun

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-8441-2912
E-mail: cuzun@ankara.edu.tr

Evren Üstüner

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-0932-1508
E-mail: eustuner@ankara.edu.tr

Ebru Düşünceli Atman

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-8515-281X
E-mail: eatman@ankara.edu.tr

Nurdan Çay

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-7022-514X
E-mail: nurdancay@ybu.edu.tr

Serap Akyürek

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-8840-0233
E-mail: akyurek@medicine.ankara.edu.tr

Vesile Şentürk Cankorur

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-2911-8323
E-mail: senturk@ankara.edu.tr

Ayşe Boyvat

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-7897-8349
E-mail: boyvat@medicine.ankara.edu.tr

Seray Çakmak

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-8536-5946
E-mail: seray.kulcucakmak@sbu.edu.tr

Rüştü Güner

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Spor Hekimliği Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-3473-346X
E-mail: guner@medicine.ankara.edu.tr

Kemal Sayar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-6807-4741
E-mail: ksayar@ankara.edu.tr

Nüket Kutlay

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-2999-4745
E-mail: nykutlay@medicine.ankara.edu.tr

Menekşe Özçelik

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-5893-8577
E-mail: mozcelik@ankara.edu.tr

Ömer Taylan Akkaya

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-4559-1209
E-mail: dr.taylanakkaya@gmail.com

Gökmen Kahiloğulları

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-8137-0510
E-mail: kahilogullari@ankara.edu.tr

Necmettin Tanrıöver

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Beyin Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-7628-9443
E-mail: nyazihan@ankara.edu.tr

Gülnur Göllü Bahadır

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-8163-2226
E-mail: ggollu@ankara.edu.tr

Eren Berber

Endokrin Cerrahi Merkezi Cleveland Klinik Ana Kampüsü, Cleveland, ABD
ORCID ID: 0000-0002-1964-9286
E-mail: BERBERE@ccf.org

Ayhan Kuzu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-1561-9060
E-mail: kuzu@ankara.edu.tr

Cüneyt Köksoy

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Periferik Damar Cerrahisi Bölümü, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-2767-2830
E-mail: cuneyt.koksoy@bcm.edu

Ayten Kayı Cangir

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-2052-1642
E-mail: cangir@medicine.ankara.edu.tr

Nilüfer Yalçındağ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-8963-5146
E-mail: nil.yalcindag@gmail.com

Ş. Esra Çetinkaya

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-2415-1236
E-mail: ecetinkaya@ankara.edu.tr

Şevki Çelen

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Etilik Zübeyde Hanım Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-7033-3474
E-mail: sevkicelen@sbu.edu.tr

Süha Beton

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-8195-4380
E-mail: sbeton@ankara.edu.tr



DANIŞMA KURULU/SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

Ela Cömert

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz
Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-7739-2717
E-mail: elacomert@kku.edu.tr

Gökhan Çakmak

Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve
Travmatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-7230-2871
E-mail: gokhancakmak@yiu.edu.tr

Bülent Özkurt

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği,
Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-6135-1870
E-mail: drbulentozkurt@yahoo.com

Mehmet Armançil

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve
Travmatoloji Anabilim Dalı, El Cerrahisi Bölümü, Ankara,
Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-0433-0253
E-mail: armançil@ankara.edu.tr

Burak Kaya

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik, Rekonstrüktif
ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-8516-3658
E-mail: burakkaya@ankara.edu.tr

Aylin Okçu Heper

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-7807-0717
E-mail: heper@medicine.ankara.edu.tr

Koray Ceyhan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı,
Sitopatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-6835-8709
E-mail: ckoray@ankara.edu.tr

Evren Süer

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-4093-5436
E-mail: esuer@ankara.edu.tr

Ömer Gülpınar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-0869-708X
E-mail: ogulpinar@ankara.edu.tr

Berk Burgu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı,
Çocuk Ürolojisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-1546-1179
E-mail: bburgu@ankara.edu.tr

Ferdi Tanır

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı
Anabilim Dalı, Adana, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-7408-8533
E-mail: ftanir@cu.edu.tr

Şehsuvar Ertürk

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Anabilim
Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-7437-318X
E-mail: erturk@medicine.ankara.edu.tr

AMAÇ VE KAPSAM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin resmi yayınıdır. Bağımsız, çift-kör hakemli ve açık erişimli bir dergidir. Yılda 4 sayı olmak üzere Mart, Haziran, Eylül, Aralık aylarında yayınlanır. Mecmua; Temel, Dahili ve Cerrahi alanlarda araştırma makaleleri, davetli derleme ve olgu sunumları yayınlar.

Derginin hedefi, güncel konular üzerine yüksek kaliteli ve değeri olan yazıları tüm araştırmacılar, doktorlar, uzmanlar ve öğrenciler için yayınlamaktır.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, makale başvuru, işlem veya yayınlama ücreti uygulamamaktadır.

Derginin editöryal ve yayın süreçleri ile etik kuralları the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE), ve National Information Standards Organization (NISO) gibi uluslararası kuruluşların kurallarına uygun olarak şekillenmektedir. Dergimiz, şeffaf olma ilkeleri ve "akademik yayıncılıkta en iyi uygulamalar ilkeleri" ile uyum içindedir.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, **Tübitak/ULAKBİM, Ebsco, Gale, ProQuest, CABI, Ideallonline, J-GATE, Hinari, GOALI, ARDI, OARE, AGORA, Türk Medline ve Türkiye Atıf Dizini** tarafından indekslenir.

Dergi Adı (İngilizce): Journal of Ankara University Faculty of Medicine

Dergi Adı (Türkçe): Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası

Resmi Kısaltma: J Ankara Univ Fac Med

E-ISSN: 1307-5608

Açık Erişim Politikası

Bu dergi, araştırmaları kamuya ücretsiz olarak sunmanın daha büyük bir küresel bilgi alışverişini desteklediği ilkesine dayanarak içeriğine anında açık erişim sağlar.

Yazarlar ve telif hakkı sahipleri, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası'nda yayınlanan makaleler için tüm kullanıcılara ücretsiz olarak erişim sağlar. Makaleler kaynak gösterilmek şartıyla kullanıma açıktır.

Açık Erişim Politikası, Budapeşte Açık Erişim Girişimi'nin (BOAI) kurallarına dayanmaktadır. "Açık erişim" ile, onun ücretsiz erişilebilirliğini kastedilmektedir. Herhangi bir kullanıcının bu makalelerin tam metinlerini okumasına, indirmesine, kopyalamasına, dağıtmasına, yazdırmasına, aramasına veya bağlantı vermesine, indeksleme için taramasına, yazılıma veri olarak ilemesine veya başka herhangi bir yasal amaç için internetin kendisine erişim elde etmekten ayrılmaz olanlar dışında finansal, yasal veya teknik engeller olmadan kullanılmasına izin verir. Çoğaltma ve dağıtım üzerindeki tek kısıtlama ve bu alandaki telif hakkının tek rolü, yazarlara

çalışmalarının bütünlüğü üzerinde kontrol ve uygun şekilde tanınma ve alıntılanma hakkı vermek olmalıdır.

Gönderim, değerlendirme ve yayın sürecinde yazarlardan herhangi bir ücret talep edilmez.

Creative Commons

Creative Commons lisansı, telif hakkıyla korunan çalışmaların veya çalışmaların ücretsiz dağıtımını sağlayan bir kamu telif hakkı lisansıdır. Yazarlar, çalışmalarını kullanma, paylaşma veya değiştirme hakkını üçüncü şahıslara devretmek için CC lisansını kullanır. Bu dergi, Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) altında lisanslanmıştır ve bu, üçüncü tarafların bu bilgileri orijinal çalışmaya uygun şekilde referans vererek paylaşmasına ve uyarlamasına ticari olmayan amaçlar için izin verir.

Reklam Politikası

Potansiyel reklam verenler, Yazı İşleri ile iletişime geçmelidir. Reklam görselleri sadece Genel Yayın Yönetmeni'nin onayı ile yayınlanır.

Materyal Sorumluluk Reddi

Dergide yayınlanan makalelerde yer alan ifadeler veya görüşler editörlerin, yayın kurulunun ve/veya yayıncının görüşlerini yansıtmaz. Editörler, yayın kurulu ve yayıncı bu tür materyaller için herhangi bir sorumluluk veya yükümlülük kabul etmez. Dergide yayınlanan tüm görüşler, makalelerin yazarlarına aittir.

Yazışma Adresi

Editorial Office:

Prof. Dr. K. Osman MEMİKOĞLU

Adres: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Komisyonu Başkanlığı, 06100 Sıhhiye, Ankara/Türkiye

Phone: +90 312 595 82 07

Fax: +90 312 310 63 70

E-mail: tipdergi@medicine.ankara.edu.tr

Yayınevi Yazışma Adresi

Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.

Adres: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21, 34093 Fındıkzade-İstanbul/Türkiye

Tel.: +90 (530) 177 30 97 / +90 (539) 307 32 03

E-posta: info@galenos.com.tr



AIMS AND SCOPE

Journal of Ankara University Faculty of Medicine is the official journal of Ankara University. The journal is an independent, double-blind peer-reviewed, open access publication and is published four times a year (March, June, September, December). The journal publishes original articles, invited reviews and case reports in Basic, Medical and Surgical Sciences.

The aim of the journal is to publish articles at the highest scientific and clinical value on current topics in medicine for all researchers, physicians, specialists and students.

Journal of Ankara University Faculty of Medicine does not charge any fees for submission, processing or publication of articles.

The editorial and publication process of the Journal of Ankara University Faculty of Medicine are shaped in accordance with the guidelines of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE), and National Information Standards Organization (NISO). The journal is in conformity with the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing.

Journal of Ankara University Faculty of Medicine is indexed in **Tübitak/Ülçkbim TR Dizin, Ebsco, Gale, ProQuest, CABI, Idealonline, J-GATE, Hinari, GOALI, ARDI, OARE, AGORA, Türk Medline and Türkiye Atf Dizini.**

English Title: Journal of Ankara University Faculty of Medicine

Turkish title: Ankara Üniversitesi Tip Fakültesi Mecmuası

Official abbreviation: J Ankara Univ Fac Med

E-ISSN: 1307-5608

Open Access Policy

This journal provides immediate open access to its content on the principle that making research freely available to the public supports a greater global exchange of knowledge.

Author (s) and copyright owner (s) grant access to all users for the articles published in the Journal of Ankara University Faculty of Medicine as free of charge. Articles may be used provided that they are cited.

Open Access Policy is based on rules of Budapest Open Access Initiative (BOAI). By "open access" to [peer-reviewed research literature], we mean its free availability on the public internet, permitting any users to read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of these articles, crawl them for indexing, pass them as data to software, or use them for any other lawful purpose, without financial, legal, or technical barriers other than those inseparable from gaining access to the internet itself. The only constraint on reproduction and distribution, and the only role for copyright in this domain, should be to give authors control over the integrity of their work and the right to be properly acknowledged and cited.

Journal of Ankara University Faculty of Medicine does not demand any subscription fee, publication fee or similar payment for access to electronic resources.

Creative Commons

A Creative Commons license is a public copyright license that provides free distribution of copyrighted works or studies. Authors use the CC license to transfer the right to use, share or modify their work to third parties. This journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) which permits third parties to share and adapt the content for non-commercial purposes by giving the appropriate credit to the original work.

Open access is an approach that supports interdisciplinary development and encourages collaboration between different disciplines. Therefore, Journal of Ankara University Faculty of Medicine contributes to the scientific publishing literature by providing more access to its articles and a more transparent review process.

Advertisement Policy

Potential advertisers should contact the Editorial Office. Advertisement images are published only upon the Editor-in-Chief's approval.

Material Disclaimer

Statements or opinions stated in articles published in the journal do not reflect the views of the editors, editorial board and/or publisher; The editors, editorial board and publisher do not accept any responsibility or liability for such materials. All opinions published in the journal belong to the authors.

Contact

Editorial Office:

Prof. Dr. K.Osman MEMİKOĞLU

Address: Ankara Üniversitesi Tip Fakültesi, Yayın Komisyonu Başkanlığı, 06100 Sıhhiye, Ankara/Türkiye

Phone: +90 312 595 82 07

Fax: +90 312 310 63 70

E-mail: tipdergi@medicine.ankara.edu.tr

Publisher Info

Galenos Publishing House

Address: Molla Gürani Mahallesi Kaçamak Sokak No: 21 34093 Fındıkzade - İstanbul/Türkiye

Phone: +90 (530) 177 30 97 / +90 (539) 307 32 03

E-mail: info@galenos.com.tr

YAZARLARA BİLGİ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi tarafından üç ayda bir (Mart, Haziran, Eylül, Aralık) yayınlanır. Temel, Dahili, ve Cerrahi Tıp Bilimleri konusunda araştırma, davetli derleme ve olgu sunumları yayınlamayı amaçlar.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası bağımsız, önyargısız ve çift-kör hakemlik ilkeleri çerçevesinde yayın yapan süreli bir yaygın organıdır. Makale baş editöre ulaştığında bilimsel kalitesi değerlendirilir ve ön değerlendirmeyi geçen yazılar yardımcı editöre gönderilir. Bölüm editörü makaleyi 2 hakeme gönderir. Hakemler 21 gün içinde kararlarını belirtmelidirler. Yardımcı editör hakem kararlarına kendi değerlendirme ve önerisini ekleyerek baş editöre gönderir ve son kararı baş editör verir. Hakemlerin kararları çatışyorsa dergi editörü yeni hakem atayabilir.

Derginin editöryal ve yayın süreçleri ile etik kuralları the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE), ve National Information Standards Organization (NISO) gibi uluslararası kuruluşların kurallarına uygun olarak şekillenmektedir. Dergimiz, şeffaf olma ilkeleri ve "akademik yayıncılıkta en iyi uygulamalar ilkeleri" ile uyum içindedir.

Dergiye yayınlanmak amacıyla gönderilen ve etik kurul onayı alınması zorunluluğu olan deneysel, klinik ve ilaç araştırmaları için uluslararası anlaşmalar ve Helsinki Bildirisine uygun etik kurul onay raporu gereklidir. Etik kurul onayı ve "bilgilendirilmiş gönüllü onam formu" alındığı araştırmanın "Hasta ve Yöntem" bölümünde belirtilmelidir. Deneysel hayvan çalışmalarında ise yazarlar Guide for the Care and Use of Laboratory Animals doğrultusunda hayvan haklarını koruduklarını belirtmeli ve kurumlarından etik kurul onay raporu almalıdır.

Makale türlerinin gönderimi, araştırma raporlama kılavuzlarına uygun olarak tasarlanmalıdır:

İnsan araştırmaları: Helsinki Declaration as revised in 2013

Sistemik incelemeler ve meta-analizler: PRISMA guidelines

Vaka raporları: Cthe CARE case report guidelines

Klinik denemeler: CONSORT

Hayvan çalışmaları: ARRIVE ve Guide for the Care and Use of Laboratory Animals

Araştırmalara yapılan her türlü yardım ve diğer desteklerin alındığı kişi ve kuruluşlar beyan edilmeli ve çıkar çatışmasıyla ilgili durumları açıklamak amacıyla Çıkar Çatışmaları Bildirim Formu doldurulmalıdır.

Yayın, direkt ya da indirekt ticari bağlantı içeriyorsa veya çalışmaya materyal desteği veren bir kuruluş varsa, yazarlar kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vs. ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını ya da var ise nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar), editöre sunum sayfasında belirtmek zorundadır.

İncelemeye sunulan araştırmada olası bir bilimsel hata, etik ihlal şüphesi veya iddiasıyla karşılaşırsa, bu dergi verilen yazıyı destek kuruluşların veya diğer yetkililerin soruşturmasına sunma hakkını saklı tutar. Bu dergi sorunun düzgün biçimde takip edilmesi sorumluluğunu kabul eder ancak gerçek soruşturmayı veya hatalar hakkında karar verme yetkisini üstlenmez.

Genel Kurallar

Yazılar sadece çevrim-içi olarak kabul edilmektedir. Yazarların makale gönderebilmesi için Journal Agent web sayfasına kayıt olup, şifre almaları gerekmektedir.

Türkçe yazılarda Türk Dil Kurumu'nun Türkçe Sözlüğü ve Yazım Kılavuzu temel alınmalıdır.

Sayfa düzeni: Makaleler, A4 sayfasının iki yanında 2.5 cm boşluk bırakacak şekilde, Arial yazı stilinde, 12 font büyüklüğünde, 1.5 satır aralığıyla, Microsoft Word programında yazılmalıdır.

Kısaltmalar: Kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde ve tüm metin boyunca kullanılır. Uluslararası kullanılan kısaltmalar için "Bilimsel Yazım Kuralları" kaynağına başvurulabilir.

Editöre sunum sayfası: Gönderilen makalenin kategorisi, daha önce başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu, var ise çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve bu kuruluşların yazarlarla ilişkileri, makale İngilizce ise; İngilizce yönünden kontrolünün ve araştırma makalesi ise biyoistatistiksel kontrolünün yapıldığı belirtilmelidir.

Yazı Çeşitleri

Sisteme yüklenen tüm makaleler aşağıdaki kurallara uygun olmalıdır:

Başlık sayfası: Makalenin başlığı, kısa başlık, yazar isimleri ve yazar bilgilerini kapsayan sayfadır. Sırasıyla şu tanımlar yapılmalıdır:

1. Makalenin başlığı (Türkçe ve İngilizce) mümkün olduğunca kısa ve açıklayıcı olmalı, kısaltma içermemeli ve 12 kelimeyi aşmamalıdır.
2. Kısa başlık (Türkçe ve İngilizce) en fazla 60 karakterden oluşmalıdır.
3. Yazar isimleri (yazarların isimleri tam olarak kısaltılmadan yazılmalıdır, yazarın akademik görevi yazılmamalıdır) ve bağlı bulunduğu kurumlar.
4. İletişim kurulacak yazarın ismi, adresi, telefon ve faks numarası ile e-posta bilgileri.
5. Bilimsel toplantılarda sunulan ve özeti kongre kitabında yer almış eserlerin toplantı yeri ve tarihi.

Özet: Makalenin özeti Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır. Özet 250 kelimeyi aşmamalıdır. Kaynaklara atfı yapılmamalıdır. Mümkün olduğunca kısaltmalar kullanılmamalıdır; kullanıldığı halde ana metinden bağımsız olarak ele alınmalıdır.

Araştırma makalelerinde, özet aşağıdaki başlıklardan oluşmalıdır:

Amaç: Çalışmanın amacı açıkça belirtilmelidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma tanımlanmalı, standart kriterleri, randomize olup olmadığı, retrospektif veya prospektif olduğu ve varsa istatistiksel yöntem belirtilmelidir.

Bulgular: Çalışmanın detaylı sonucu verilmeli, istatistik anlamlılık derecesi belirtilmelidir.

Sonuç: Çalışmanın sonuçlarını yansıtmalı, klinik uygulanabilirliği tanımlamalı, olumlu ve olumsuz yönleri gösterilmelidir.

Anahtar Kelimeler: En az 3, en çok 5 anahtar kelime özeten sonunda yer almalıdır. İngilizce anahtar kelimeler "Medical Subject Headings'e (MESH)" uygun olarak verilmelidir. Türkçe anahtar kelimeler ise MESH terimlerinin aynen çevirisi olmalıdır.

Özgün Araştırmalar

Klinik araştırma, klinik gözlem, yeni teknikler, deneysel ve laboratuvar çalışmalarını kapsar. Özgün araştırmalar; başlık, öz, yazının ana konusu ile ilgili anahtar kelimeler, giriş, hasta/gereç ve yöntem, bulgular, tartışma, kaynaklar, tablolar/şekiller ve teşekkür bölümlerini içermelidir. Başlık, öz ve anahtar kelimeler hem Türkçe hem İngilizce yazılmalıdır. Yazı yukarıdaki kurallara uygun olarak düzenlenmeli ve 3000 kelimeyi aşmamalıdır.

Giriş: Konu hakkında kısa ve öz bilgi verilmeli, çalışmanın amacı belirtilmeli, bunlar literatür bilgisi ile desteklenmelidir.



YAZARLARA BİLGİ

Gereç ve Yöntem: Çalışma planı verilmeli, randomize olup olmadığı, retrospektif veya prospektif olduğu, denek sayısı, özellikleri, çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri, kullanılan istatistiksel yöntem belirtilmelidir.

Bulgular: Elde edilen sonuçlar belirtilmeli, tablolar ve şekiller numara sırasıyla verilmeli, sonuçlar uygulanan istatistiksel analiz yöntemine göre değerlendirilmelidir.

Tartışma: Elde edilen değerler olumlu ve olumsuz yönleriyle tartışılmalı, literatür ile karşılaştırılmalı, çalışmadan elde edilen sonuç vurgulanmalıdır.

Teşekkür: Her türlü çıkar çatışması, finansal destek, bağış ve diğer editöryal (istatistik analiz, İngilizce/Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım var ise metnin sonunda sunulmalıdır.

Kaynaklar: Kaynak sayısı 40'ı aşmamalıdır. Kaynakların gerçekliğinden yazarlar sorumludur. Kaynakların yazım kuralları hakkında gerekli bilgi "Kaynaklar" bölümünde bulunmaktadır.

Olgu Sunumları

Nadir görülen, tanı ve tedavide farklılık gösteren, mevcut bilgilerimize yenilerini ekleyip, katkı sağlayan olguları içermelidir. Türkçe ve İngilizce başlık, 250 kelimeyi aşmayan, yapılandırılmamış öz ve anahtar kelimeler ilk sayfada yer almalıdır. Ana metin 1500 kelimeyi aşmamalı ve giriş, olgu sunumu, tartışma ve 20'yi aşmayan kaynaklardan oluşmalıdır.

Derleme

Dergi sadece davetli derleme yayınlar. Bir bilgi ya da konunun klinikte kullanılması için vardığı son düzeyi anlatan, tartışan, değerlendiren ve gelecekte yapılacak olan çalışmalara yön veren bir formatta hazırlanmalıdır ve güncel bir konuyu, bağımsız, hiçbir farklı görüşü öne çıkarmadan derinlemesine incelemelidir. Yazının ilk sayfasında Türkçe ve İngilizce başlık, yapılandırılmamış öz, anahtar kelimeler bulunmalıdır. Konuda geçen her alıntının kaynağı mutlak gösterilmeli ve 100'ü geçmemelidir. Ana metin 5000 kelimeyi aşmamalıdır.

Kaynaklar

Yazarlar kaynakların gerçekliğinden ve metin içindeki doğru kullanımından sorumludur. Tüm kaynaklar aşağıdaki kurallara göre düzenlenmelidir:

Metin içinde: Kullanılan kaynaklar, ilgili cümlede sonunda noktadan önce parantez içinde belirtilmelidir. Eğer, kullanılan kaynağın yazar/yazarları cümle başında belirtiliyorsa, kaynak isimden hemen sonra gelecek şekilde parantez içinde yazılmalıdır. Türkçe kaynak var ise, belirtilmesine özen gösterilmelidir.

Kaynaklar bölümünde: Kaynaklar metin içerisinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Üçten fazla yazar ismi olduğu durumlarda, üç yazardan sonra Türkçe yayınlarda "ve ark.", yabancı dildeki yayınlarda "et al." kullanılmalıdır. Dergilerin isimleri Index Medicus'ta kullanılan stillere kısaltılmalıdır.

Kaynak yazımı için örnekler

Dergi: Vargün R, Özkan-Ulu H. Nörolojik problemlerli çocuklarda beslenme problemleri ve tedavisi. J Ankara Univ Fac Med. 2004;4:181-185.

Kitap: Çakmak M. Ortopedik muayene. 2nd ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 1991.

Editörlü kitap: Kurt N, editör. Yetişkinlerde ve Çocuklarda Ameliyat Öncesi Değerlendirme. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2002.

Kitap içinden bir bölüm: Rowe JS. Liver. In: Skandalakis JE, Gray SW, Rowe JS, editörler. Anatomical Complications in General Surgery. 1st ed. New York: McGraw-Hill Book Co.; 1986. s. 103-124.

Bilimsel toplantıda yapılan sunumlar: Seyhan F. Kalça eklemine yüzey değiştirme artroplastisinin (Wagner protezi) geç sonuçları. In: Ege R, editör. X. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı; 17-20 Mayıs, 1987; Mersin, Türkiye. Ankara: Emel; 1989. s. 494-6 (Yayımlanmamış toplantı sunumlarının kaynak gösterilmemesi gerekir)

Bilgisayar programları: StatView SE+Graphics [computer program]. Version 1.03. Berkeley: Abacus Concepts Inc.; 1988.

Şekil ve Tablolar

Tüm görsel materyaller (resim, grafik ve çizilmiş şekiller) "Şekil" olarak adlandırılmalıdır. Kullanılan tüm şekillere metnin içinde atıf yapılmalıdır. Tüm şekillerin alt yazıları ayrı bir sayfada metne eklenmelidir. Her şekil ayrı bir dosya olarak ve "jpeg" formatında yüklenmelidir. Tüm şekiller mümkün olan en yüksek kalitede ve çözünürlükleri en az 300 dpi olmalıdır. Tüm şekiller orijinal olmalıdır. Daha önce başka kaynaklarda yayınlanan şekiller, sahibinin yazılı izni ile birlikte yüklenmelidir. Gerekli izinler makale başvuru işleminden önce yazarlar tarafından alınmalıdır. Hastanın kimliğinin anlaşılabilmesi için resimlerde, hastanın ya da kanuni temsilcisinin imzalı onayı gönderilen yazıya eklenmeli; aksi halde söz konusu kişi ya da kişilerin isimleri ya da gözleri bantla kapatılmalıdır. Mikroskopik resimlerde büyüme oranı ve kullanılan boyama tekniği belirtilmelidir.

Tablolar yazının sonuna eklenebilir veya bütünleyici dosya olarak gönderilebilir. Ana metne eklenen tabloların herbiri ayrı sayfaya yerleştirmeli ve açıklayıcı başlıkları tablonun üstünde bulunmalıdır. Tablolar her biri ayrı dosya olarak yüklendiyse, başlıkları ana metinde ayrı bir sayfada belirtilmelidir.

Bilgilendirerek Onay Alma ve Etik Kurallar

İnsanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmaların sonuçlarını bildiren yazılarda, bu çalışmanın yapıldığı gönüllü ya da hastalara uygulanacak prosedür(lerin) özelliği tümüyle anlatıldıktan sonra, kendilerinin bilgilendirilip onaylarının alındığını gösterir bir cümle bulunmalıdır. Yazarlar, bu tür bir çalışma sözkonusu olduğunda, uluslararası alanda kabul edilen kılavuzlara ve T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından getirilen ve 29 Ocak 1993 tarih ve 21480 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanan "İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik" ve daha sonra yayınlanan diğer yönetmelik ve yazılarda belirtilen hükümlere uyulduğunu belirtmeli ve kurumdan aldıkları Etik Komitesi onayını göndermelidir. Aynı şekilde, hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar için de gereken izin alınmalı; yazıda deneklere ağrı, acı ve rahatsızlık verilmemesi için neler yapıldığı açık bir şekilde belirtilmelidir.

Yazışma Adresi:

Prof. Dr. K. Osman MEMİKOĞLU

Adres: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yayın Komisyonluğu Başkanlığı 06100 Sıhhiye, Ankara/Türkiye

Tel: +90 312 595 82 07

Faks: +90 312 310 69 39

E-posta: tipdergi@medicine.ankara.edu.tr

Yayınevi Yazışma Adresi

Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.

Adres: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21, 34093 Fındıkzade, İstanbul/Türkiye

Tel.: +90 (530) 177 30 97 / +90 (539) 307 32 03

E-posta: info@galenos.com.tr

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

The Journal of Ankara University Faculty Medicine is published quarterly (March, June, September, December). It aims to publish research articles, invited reviews and case reports on Basic, Medical and Surgical sciences.

The abbreviation of the Journal of Ankara University Faculty Medicine is J Ankara Univ Fac Med.

The Journal of Ankara University Faculty Medicine does not charge any article submission, processing or publication charges.

Authors are responsible for the contents of the manuscript and the accuracy of the references. All manuscripts submitted for publication must be accompanied by the Copyright Transfer Form. Once this form, signed by all the authors, is submitted, it is understood that neither the manuscript nor the data it contains have been submitted elsewhere or previously published, and authors declare the statement of scientific contributions and responsibilities of all authors. Abstracts presented at congresses are eligible for evaluation.

The editorial and publication process of the Journal of the Turkish Academy of Dermatology are shaped in accordance with the guidelines of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE), and National Information Standards Organization (NISO). The journal is in conformity with the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing

The Journal of Ankara University Faculty Medicine is an independent journal based on double-blind peer-review principles. The manuscript is assigned to the Editor-in-Chief, who reviews the manuscript and makes an initial decision based on manuscript quality and editorial priorities. Manuscripts that pass initial evaluation are sent to an Associate Editor. The Associate Editor assigns the manuscript to two reviewers (internal and/or external reviewers). The reviewers must review the manuscript within 21 days. The Associate Editor recommends a decision based on the reviewers' recommendations and sends the manuscript to the Editor-in-Chief. The Editor-in-Chief makes a final decision based on editorial priorities, manuscript quality, and Associate Editor's and reviewers' recommendations. If there are any conflicting recommendations from reviewers, the Editor-in-Chief can assign a new reviewer.

All manuscripts submitted are screened for plagiarism using Crossref Similarity Check powered by "iThenticate" software. Results indicating plagiarism may cause manuscripts being to be returned or rejected.

Experimental, clinical and drug studies requiring approval by an ethics committee must be submitted to the Journal of Ankara University Faculty Medicine with an ethics committee approval report confirming that the study was conducted in accordance with international agreements and the Declaration of Helsinki. The approval of the ethics committee and the fact that informed consent was given by the patients should be indicated in the Patients and Methods section. In experimental animal studies, the authors should indicate that the procedures followed were in accordance with animal rights as per the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, and they should obtain animal ethics committee approval.

The presentation of the article types must be designed in accordance with trial reporting guidelines:

Human research: Helsinki Declaration as revised in 2013

Systematic reviews and meta-analyses: PRISMA guidelines

Case reports: the CARE case report guidelines

Clinical trials: CONSORT

Animal studies: ARRIVE and Guide for the Care and Use of Laboratory Animals

Authors must provide disclosure/acknowledgement of financial or material support, if any was received, for the current study.

If the article includes any direct or indirect commercial links or if any institution provided material support to the study, authors must state in the cover letter that they have no relationship with the commercial product, drug, pharmaceutical company, etc. concerned; or specify the type of relationship (consultant, other agreements), if any.

Authors must provide a statement on the absence of conflicts of interest among the authors and provide authorship contributions.

In case of any suspicion or claim regarding scientific shortcomings or ethical infringement, the journal reserves the right to submit the manuscript to the supporting institutions or other authorities for investigation. The journal accepts the responsibility of initiating action but does not undertake any responsibility for an actual investigation or any power of decision.

Guidelines

Manuscripts can only be submitted electronically through the Journal Agent website after creating an account.

Manuscripts written in Turkish should be in accordance with the Turkish Dictionary and Writing Guide ("Türkçe Sözlüğü ve Yazım Kılavuzu") of the Turkish Language Association.

Format: Manuscripts should be prepared using Microsoft Word, size A4 with 2.5 cm margins on all sides, 12 pt Arial font and 1.5 line spacing.

Abbreviations: Abbreviations should be defined at first mention and used consistently thereafter. Internationally accepted abbreviations should be used; refer to scientific writing guides as necessary.

Cover letter: The cover letter should include statements about the manuscript type, single-journal submission affirmation, conflict of interest statement, sources of outside funding, equipment (if applicable), approval of language for articles in English and approval of statistical analysis for original research articles.

Manuscript Types

All submitted articles must be accompanied by the following files:

Title Page: This page should include the title of the manuscript, short title, name(s) of the authors and author information. The following descriptions should be stated in the given order:

1. Title of the manuscript (Turkish and English), as concise and explanatory as possible, including no abbreviations, up to 12 words
2. Short title (Turkish and English), up to 60 characters
3. Name(s) and surname(s) of the author(s) (without abbreviations and academic titles) and affiliations
4. Name, address, e-mail, phone and fax number of the corresponding author
5. The place and date of the scientific meeting in which the manuscript was presented and its abstract published in the abstract book, if applicable

Abstract: A summary of the manuscript should be written in both Turkish and English. The abstract should not exceed 250 words. References should not be cited in the abstract. The use of abbreviations should be avoided as much as possible; if any abbreviations are used, they must be taken into consideration independently of the abbreviations used in the text.



INSTRUCTIONS TO AUTHORS

For original articles, the structured abstract should include the following sub-headings:

Objectives: The aim of the study should be clearly stated.

Materials and Methods: The study and standard criteria used should be defined; it should also be indicated whether the study is randomized or not, whether it is retrospective or prospective, and the statistical methods applied should be indicated, if applicable.

Results: The detailed results of the study should be given, and the statistical significance level should be indicated.

Conclusion: Should summarize the results of the study, the clinical applicability of the results should be defined, and the favorable and unfavorable aspects should be declared.

Keywords: A list of minimum 3, but no more than 5 keywords must follow the abstract. Keywords in English should be consistent with "Medical Subject Headings" (MESH). Turkish keywords should be direct translations of the terms in MESH.

Original Articles

Clinical research should comprise clinical observation, new techniques or laboratory studies. Original research articles should include title, structured abstract, keywords relevant to the content of the article, introduction, patients/materials and methods, results, discussion, references, tables/figures and acknowledgement sections. Title, abstract and keywords should be written in both Turkish and English. The manuscript should be formatted in accordance with the above-mentioned guidelines and should not exceed 3000 words.

Introduction: Should consist of a brief explanation of the topic and indicate the objective of the study, supported by information from the literature.

Materials and Methods: The study plan should be clearly described, indicating whether the study is randomized or not, whether it is retrospective or prospective, the number of trials, the characteristics, and the statistical methods used.

Results: The results of the study should be stated, with tables/figures given in numerical order; the results should be evaluated according to the statistical analysis methods applied.

Discussion: The study results should be discussed in terms of their favorable and unfavorable aspects, and they should be compared with the literature. The conclusion of the study should be highlighted.

Acknowledgements: Any technical or financial support or editorial contributions (statistical analysis, English/Turkish evaluation) towards the study should appear at the end of the article.

References: The number of references should not exceed 40. Authors are responsible for the accuracy of the references. See References Section for details about the usage and formatting required.

Case Reports

Case reports should present cases which are rarely seen, feature novelty in diagnosis and treatment, and contribute to our current knowledge. The first page should include the title in Turkish and English, an unstructured abstract not exceeding 250 words, and keywords. The main text should not exceed 1500 words and consist of introduction, case presentation, discussion and references not exceeding 20.

Review Articles

The journal publishes invited reviews only. Review articles must provide critical analyses of contemporary evidence and provide directions of current or future

research. Reviews articles analyze topics in depth, independently and objectively. The first page should include the title in Turkish and English, an unstructured abstract and keywords. Source of all citations should be indicated and references amount should not exceed 100. The main text should not exceed 5000 words.

References

Authors are responsible for the accuracy and completeness of their references and for correct in-text citation. All references should be in accordance with following rules:

In-text citations: References should be indicated in the parentheses before the full stop of the relevant sentence. If the author(s) of a reference is/are indicated at the beginning of the sentence, this reference should be written in the parentheses immediately after the author's name. If relevant research has been conducted in Türkiye or by Turkish researchers, these studies should be given priority while citing the literature.

References section: References should be numbered consecutively in the order in which they are first mentioned in the text. If there are more than 3 authors, first 3 authors must be listed followed by "et al". The titles of journals should be abbreviated according to the style used in the Index Medicus.

Reference Format

Journal: Schwarz DS, Blower MD. The endoplasmic reticulum: structure, function and response to cellular signalling. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73:79-94.

Book: Tos M. Cartilage tympanoplasty. 1st ed. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag; 2009.

Editor(s) compiler as author: Kurt N, editor. Yetişkinlerde ve Çocuklarda Ameliyat Öncesi Değerlendirme. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2002.

Book Chapter: Rowe JS. Liver. In: Skandalakis JE, Gray SW, Rowe JS, editors. *Anatomical Complications in General Surgery.* 1st ed. New York: McGraw-Hill Book Co; 1986. p. 103-124.

Conference Paper: Seyhan F. Kalça eklemine yüzey değiştirme artroplastisinin (Wagner protezi) geç sonuçları. In: Ege R, editor. X. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı; 17-20 Mayıs, 1987; Mersin, Türkiye. Ankara: Emel; 1989. p. 494-6. (Unpublished conference paper should not be used as a reference).

Computer Software: StatView SE+Graphics [computer program] Version 1.03. Berkley: Abacus Concepts Inc.; 1988.

Figures and Tables

All visual materials (pictures, graphs and drawn figures) must be named as "Figure". All figures and tables must be cited within the main text consecutively. Legends of all figures must be submitted as a separate page of main document. Each figure must be submitted as a separate file and in "jpeg" format. All figures should be of the possible highest quality and at a minimum resolution of 300 dpi. All figures must be original. Figures previously published by other sources, must be submitted with a copy of written permission of the owner of figure. All permissions must be obtained by authors prior to submission. For figures involved human studies, written informed consent must be taken from patient or his/her parent and uploaded during submission. Otherwise, patient's names must not be indicated and their eyes must be hidden with black lines to prevent any exposure of identity. Used stain and zoom rate must be indicated in microscopic figures.

All tables should be added to the main document or to the separate file. Tables added within the main document must be placed as each in a separate page after the reference list with descriptive title above the table. Titles of tables added to the separate file must be indicated within the main text on a separate page.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Informed Consent and Ethics

Manuscript reporting the results of experimental investigations on human subjects must include a statement in the Patients and Methods section that the institutional review board has approved the study and the informed consent were obtained from patient or parents. The author(s) should state the accordance to the Declaration of Helsinki and "Regulations in drug research Ministry of Health, Government of Türkiye, January 29, 1993". Also, the experimental studies must be approved by the ethics committee for animal use and proper ethics.

Correspondence

Prof. Dr. K. Osman Memikoğlu

Address: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yayın Komisyonluğu Başkanlığı, 06100 Sıhhiye, Ankara/Türkiye

Phone: + 90 312 595 82 07

Fax: + 90 312 310 69 40

E-mail: tipdergi@medicine.ankara.edu.tr

Publisher Info

Galenos Publishing House

Address: Molla Gürani Mahallesi Kaçamak Sokak No: 21 34093 Fındıkzade - İstanbul/Türkiye

Phone: +90 (530) 177 30 97 / +90 (539) 307 32 03

E-mail: info@galenos.com.tr

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

Özgün Makaleler / Research Articles

- 291** Havayolu Hiperreaktivitesi Olan ve Olmayan Hastaların Balgam Örneklerinde Eozinofil Yüzdesi ve Charcot-Leyden Kristal Varlığının Değerlendirilmesi
Evaluation of Eosinophil Percentage and Charcot-Leyden Crystal Presence in Sputum Samples of Patients with and without Airway Hyperreactivity
Duygu Öcal, Elif Oğuzman, Kutluay Acar, Helin Akyazılı, Aysu Arısoy, Begümhan Nur Ateş, Melisa Ethemoğlu, İrem Kar, Ebru Evren; Ankara, Türkiye
- 297** The Contribution of 3 Tesla MRI to the Preoperative Assessment of Breast Cancer
Meme Kanserinin Operasyon Öncesi Değerlendirilmesinde 3 Tesla Magnetik Rezonans Görüntülemenin Katkısı
Sena Ünal, Ebru Düşünceli Atman, Elif Peker, İlhan Erden, Umman Sanlıdilek; Ankara, Türkiye
- 304** Intermittent Prophylactic Rectal Diazepam Treatment in Children with Febrile Seizure
Febril Konvülsiyon ile Takipli Çocuklarda Aralıklı Profilaktik Rektal Diazepam Tedavisi
Emine Gülşah Özdemir, Muhammet Gültekin Kutluk, Gökçen Öz Tunçer, Gülhis Deda; Ankara, Türkiye
- 310** Access of Children with Cerebral Palsy to Rehabilitation and Special Education Services During the COVID-19 Pandemic
COVID-19 Pandemi Sürecinde Serebral Palsili Çocukların Rehabilitasyon ve Tedavi Hizmetlerine Ulaşımının Değerlendirilmesi
Sevgi Esra Özdemir Tekeş, Yuzlem Gyuner Sidzhimli, Mehmet Tekeş, Birkan Sonel Tur, Şehim Kutlay; Ankara, Türkiye
- 316** The Assessment of Vascular Calcification, Arterial Stiffness, and Nutritional Status in Patients on Hemodialysis, A 5-Year Follow-up Study
Hemodiyaliz Hastalarında Vasküler Kalsifikasyon, Arteriyel Sertlik ve Nutrisyonel Durumun Değerlendirilmesi, 5 Yıllık Takip Çalışması
Yelda Öztürk, Şiyar Erdoğan, Zeynep Kendi Çelebi, Merve Güner, Meltem Halil, Neval Duman; Eskişehir, Ankara, Türkiye
- 323** Investigation of Cytotoxic Effects due to Antibiotic Containing Teicoplanin Active Ingredient on Human Pancreatic Cells by MTT Test
İnsan Pankreas Hücrelerinde Teikoplanin Aktif Madde İçeren Antibiyotiğe Bağlı Sitotoksik Etkilerin MTT Testi ile Değerlendirilmesi
Özlem Özdemir, Ömer Ertürk; Ordu, Türkiye
- 328** Zonulin is not Useful for the Diagnosis of Intestinal Permeability in Cirrhotic
Zonulin Sirozlu Hastalarda İntestinal Geçirgenlik Tanısında Kullanışlı Değildir
Muhammet Yener Akpınar, Volkan Gökbulut, Metin Uzman, Özlem Ceylan Doğan, Zeynep Göktaş, Evrim Kahramanoğlu Aksoy, Ferdane Sapmaz, Yaşar Nazlıgöl; Ankara, Türkiye
- 333** Böbrek Nakli Alıcılarında Kardiyolojik Değerlendirmede Miyokard Performans İndeksinin Yeri
Myocardial Performance Index in Cardiological Evaluation in Kidney Transplant Recipients
Beyza Algül Durak, Musa İlker Durak; Ankara, Türkiye
- 340** Kolorektal Kanser Cerrahisi Geçiren Anemik Hastalarda Preoperatif İntravenöz Demir Tedavisinin Taburculuk Sonrası Anemi İnsidansına Etkisi
The Effect of Preoperative Intravenous Iron Therapy on Postdischarge Incidence of Anemia in Anemic Patients Undergoing Colorectal Cancer Surgery
Hakan Yılmaz, Ayşegül Güven; Ankara, Türkiye
- 348** Comparison of Wideband Tympanometry Measurements with Conventional Tympanogram Measurements in Normal Hearing Adults
Normal İşiten Yetişkinlerde Geniş Bant Timpanometri Ölçüm Değerlerinin Geleneksel Timpanogram Ölçümleri ile Karşılaştırılması
Emre Ocak, Murat Arslan, Hatice Seçil Akyıldız, Suna Tokgöz Yılmaz, Selim Erbek; Ankara, Türkiye
- 354** Kompleks Chiari Olgularında Cerrahi Sorunlar ve Olası Başarısızlık Nedenleri
Possible Reasons for Failure and Surgical Problems in Complex Chiari Cases
Eyüp Bayatlı, Özgür Orhan, Eray Serhat Aktan, Onur Özgür, İhsan Doğan, Melih Bozkurt, Hasan Çağlar Uğur, Yusuf Şükrü Çağlar; Ankara, İstanbul, Türkiye
- 361** Angle and Distance Analysis on Percutaneous Trigeminal Radiofrequency Rhizotomy for Trigeminal Neuralgia
Trigeminal Nevraljide Uygulanan Perkütan Trigeminal Radyofrekans Rizotomi İşleminde Açık ve Uzaklık Ölçümlerinin Analizi
Yahya Efe Güner, Necati Salman, Ali Savaş; Ankara, Türkiye
- Olgu Sunumları / Case Report**
- 369** Papilödemsiz, İzole Komplek Okülomotor Sinir Paralizisi ile Ortaya Çıkan Psödötümör Serebri Sendromu
Pseudotumor Cerebri Syndrome with Isolated Complete Oculomotor Nerve Paralysis Without Papilledema
Esra Erucar, Oktay Banlı; Ankara, Türkiye

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

- 373** Elsberg Syndrome: One of the Causes of Cauda Equina Syndrome – A Case Series and Review of the Literature
Elsberg Sendromu: Kauda Ekina Sendromunun Nedenlerinden Biri - Olgu Serisi ve Literatürün Gözden Geçirilmesi
Hüseyin Oğuzhan Aslantaş, Şehim Kutlay, Seçilay Güneş, Aysun Genç, Sena Ünal, Elif Peker, Zerrin Özaydın Aksun; Ankara, Türkiye
- 378** İki Loblu Flep ile Şakak Rekonstrüksiyonu
Temple Reconstruction with the Bilobed Flap
Mehmet Oğuz Yenidünya, Hojjat Mostoufi; Bursa, Türkiye

İndeks / Index

- 2023 Hakem Dizini / 2023 Referee Index
2023 Yazar Dizini / 2023 Author Index
2023 Konu Dizini / 2023 Subject Index

Havayolu Hiperreaktivitesi Olan ve Olmayan Hastaların Balgam Örneklerinde Eozinofil Yüzdesi ve Charcot-Leyden Kristal Varlığının Değerlendirilmesi

Evaluation of Eosinophil Percentage and Charcot-Leyden Crystal Presence in Sputum Samples of Patients with and without Airway Hyperreactivity

© Duygu Öcal¹, © Elif Oğuzman¹, © Kutluay Acar², © Helin Akyazılı², © Aysu Arısoy², © Begümhan Nur Ateş², © Melisa Ethemoglu², © İrem Kar³, © Ebru Evren¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Çalışmada astım tanısı olan ve olmayanlardan elde edilen balgamların, eozinofil yüzdesi, Charcot-Leyden Kristalleri (CLK) varlığı ve balgam örneklerinin kültür sonuçları açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Cebeci Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Şubat 2021-Haziran 2021 tarihleri arasında gelen 74 adet balgam kültür örneği değerlendirildi. Gönderilen örneklerin mikroskopik değerlendirmeleri Gram ve Giemsa boyalı preparatlar ile yapıldı. Gram boyama sonucuna göre "uygun örnek" olarak kabul edilen balgam örneklerinin kültür sonuçları değerlendirildi. Üreyen mikroorganizmalar konvansiyonel yöntemler ve otomatize sistemler ile tanımlandı. Otomatize sistemler olarak VITEK II (BioMérieux, Fransa) ve MALDI-TOF MS (BioMérieux, Fransa) kullanıldı. Antimikrobiyal duyarlılık testleri European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing önerileri doğrultusunda uygulandı ve değerlendirildi.

Bulgular: Toplam 74 balgam örneği değerlendirildi. Astımlı hastaların %40,9'unda balgamda eozinofili saptandı. Astım tanısı almamış (n=52) hastaların ortalama eozinofil yüzdesi %0,63 olarak bulunurken, astım hastalarında (n=22) bu oran %3,04 olarak saptandı. Astım tanısı alanların balgam örneklerinin dördünde CLK tespit edildi. Astımı olan hastaların balgam örneklerinin 6'sında (%27,2) astımı olmayan hastaların 16'sında (%30,7) üreyen mikroorganizmalar etken olarak değerlendirildi. Örneklerden en sık izole edilen etken *Pseudomonas aeruginosa*'dır. Tüm ilaçlara dirençli mikroorganizma izole edilmedi.

Sonuç: Astım gibi havayolu hiperreaktivitesi olan olgularda klinik tanıya yardımcı olacak laboratuvar parametreleri olarak hem eozinofil yüzdesi hem de CLK varlığının birlikte değerlendirilmesinin uygun olacağı düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Astım, Balgam Eozinofil, Charcot-Leyden Kristalleri

Abstract

Objectives: The aim of the study was to evaluate sputum obtained from asthmatic and non-asthmatic patients in terms of eosinophil percentage, presence of Charcot-Leyden Crystals (CLC) and culture results of sputum samples.

Materials and Methods: In the study, 74 sputum culture samples sent to Ankara University Medical Faculty Hospital Cebeci Central Microbiology Laboratory between February 2021 and June 2021 were evaluated. Microscopic evaluations of the sputum samples were made with Gram and Giemsa stained preparations. The culture results of the sputum samples, which were accepted as "appropriate samples" according to the Gram stain results, were evaluated. Microorganisms were identified by conventional methods and automated systems VITEK II (bioMérieux, France) and MALDI-

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Duygu Öcal, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 506 621 48 51 E-posta: drduygunil@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-9929-267X

Geliş Tarihi/Received: 25.04.2023 Kabul Tarihi/Accepted: 02.10.2023



Abstract

TOF MS (bioMérieux, France) were used as automated systems. Antimicrobial susceptibility tests were applied and evaluated in accordance with the recommendations of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.

Results: A total of 74 sputum samples were evaluated. Eosinophilia was detected in 40.9% of the sputum of asthmatic patients. While the mean percentage of eosinophils was found to be 0.63% in patients without a diagnosis of asthma (n=52), this rate was found as 3.04% in patients with asthma (n=22). CLC was detected in four of the sputum samples of those diagnosed with asthma. Microorganisms isolated from 16 (30.7%) of non-asthmatic patients in 6 (27.2%) of the sputum samples of patients with asthma were considered as causative agents. *Pseudomonas aeruginosa* is the most frequently isolated agent from the sputum samples. None of the panresistant microorganisms were not isolated.

Conclusion: It was thought that it would be appropriate to evaluate both the percentage of eosinophils and the presence of CLC together as laboratory parameters that will help clinical diagnosis in cases with airway hyperreactivity such as asthma.

Key Words: Asthma, Sputum, Eosinophil, Charcot-Leyden Crystals

Giriş

Astım genel tanım olarak epizodik geri dönüşümlü havayolu daralması ile seyreden kronik havayolu enflamasyonu olarak tanımlanmaktadır. Astım patogeneğinde birçok hücre ve hücresel element önemli rol oynamaktadır. Eozinofillerin, mast hücrelerinin ve T lenfositlerin infiltrasyonu ile birlikte havayolu duvarında aşırı duyarlılığa neden olan yapısal değişiklikler vardır (1). Eozinofilik enflamasyon hem akut astımda hem de çocukluk çağı astımında siktir. Astımın en sık görülen fenotipi olan eozinofilik astım tipi havayollarında eozinofil artışının gösterilmesi ile konulmaktadır. Eozinofilik astımın tanısında, klinik ile değerlendirilmesinde biyobelirteç olarak eozinofiller kullanılmaktadır (2-4). Balgam örneğinde %3 üzerinde eozinofil görülmesi ile eozinofilik astım fenotipi tanısı konulmasında yardımcı olmaktadır.

Astımlı hastalarda epitelyal bütünlüğün bozulması ile bronş mukozasında bulunan eozinofiller bronş lümenine geçer. Bu eozinofiller eozinofil katyonik protein salgılayan aktive eozinofillerdir ve bunlardan açığa çıkan lipofosfolipaz enzimi *in vitro* ve *in vivo* ortamda kristalleşir. Bu kristallere Charcot-Leyden Kristalleri (CLK) adı verilir, uzunluğu 50 µm olan eşkenar dörtgen lizofosfolipaz kristalleridir (5). 1853 yılında Charcot, astımlıların havayollarında hücre dışı bipiramidal kristaller rapor etmiştir. 1872'de de Leyden tarafından yapılan bir gözlemlendi (6). CLK'ler, insan eozinofillerinde en bol bulunan proteinlerden biri olan galektin-10'dan (Gal10) oluşur. Son çalışmalar, Gal10'un aktive edilmiş eozinofillerin sitoplazmasından salındığını göstermektedir (7). CLK oluşumu hakkında belirsizlikler olsa da yüz elliden fazla hastalıkta tanımlanmıştır (8). Sıklıkla astım olmak üzere, alerjik reaksiyonlar, fungal ve helmantik enfeksiyonlar, nadiren hematolojik ve neoplastik hastalıklar gibi eozinofilik bozukluklarda da görülebilir (5).

Astım tanısında, prognozunun değerlendirilmesinde çeşitli laboratuvar parametreleri kullanılabilir. Havayolu enflamasyonunun bir belirteci olan balgam eozinofil yüzdesi ve eozinofilik yanıtla ilişkilendirilen CLK varlığı, astım hastalarında

tedaviye yanıtın, hastalığın şiddetinin ve prognozunu değerlendirilmesinde kullanılabilir (2-5).

Alt solunum yolu enfeksiyonlarına yol açan mikroorganizmalar çok virülen olabileceği gibi sağlıklı bireylerin orofarinklerini kolonize eden ve patojenlikleri son derece düşük olan mikroorganizmalar da olabilir. Toplumdan edinilmiş enfeksiyonlarda izole edilen bakteriyel etkenler arasında *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, ve aerop gram negatif basiller sayılabilir. Hastane kökenli enfeksiyonlarda etkenler farklılık göstermektedir ve *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Enterobacter* spp. gibi gram negatif basiller en sık etken olarak karşımıza çıkmaktadır (9-11). Astımın enfeksiyon ile alevlendiği bilinmekle birlikte, doğrudan etiyolojisi bakteriyel bir enfeksiyona bağlı değildir.

Bu çalışmada, Şubat-Haziran 2021 tarihleri arasında, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na rutin olarak gelen balgam örnekleri incelenmiştir. Astım tanısı olan ve olmayanlarda, balgamda bulunan eozinofil yüzdesinin saptanması, CLK varlığının araştırılması ve balgam örneklerinin kültür sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

İzolatlardan Toplanması

Çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Cebeci Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Şubat 2021-Haziran 2021 tarihleri arasında, balgam kültürü için gönderilen 74 adet balgam örneği [astım tanısı olan (n=22), astım olmayan (n=52) örnek] değerlendirildi. Hasta dosya kayıtları hastane bilgi sistemi incelenerek, hastaların astım tanıları araştırıldı.

Gram ve Giemsa Boyaları ile Değerlendirimi

Gönderilen örneklerin eş zamanlı olarak Gram (PREVI® Color Gram, bioMérieux, Fransa) ve Giemsa boyalı preparatları hazırlandı. Gram boyalı preparatlar yassı epitel hücresi,

polimorfonükleer lökosit ve mikroorganizma varlığı açısından değerlendirildi. Giemsa boyalı preparatlarda CLK varlığı ve eozinofil yüzdesi açısından incelendi.

Balgam kültürü için gönderilen örneklerin, kanlı agar (Becton Dickinson, ABD), MacConkey agar (Becton Dickinson, ABD) ve çikolata agara ekimi yapıldı, çikolata agar 24 saat 37 °C'de CO₂'li ortamda, diğer besiyerleri 24-48 saat 37 °C'de normal atmosfer koşullarında inkübe edildi.

Bakterilerin Tanımlanması

Gram boyama sonucuna göre "uygun örnek" olarak kabul edilen balgam örneklerinde üreyen mikroorganizmalar konvansiyonel yöntemler ve otomatize sistemler ile tanımlandı. Otomatize sistemler olarak VITEK II (bioMérieux, Fransa) ve MALDI-TOF MS (bioMérieux, France) kullanıldı.

Antimikrobiyal Duyarlılık Testlerinin Yapılması

İzolatların antimikrobiyal duyarlılık testlerinin (ADT) uygulanması ve değerlendirilmesi European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing önerileri doğrultusunda yapılmıştır. ADT uygulanmasında Kirby-Bauer disk difüzyon testi kullanılmıştır. Kolistin duyarlılığı sıvı mikrodilüsyon testi ile belirlenmiştir (12). Kalite kontrol suşları olarak *E. coli* ATCC 25922 ve *S. aureus* ATCC 25923 kullanılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için frekans (%), sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi. Eozinofil yüzdesi ile astım olan ve olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olup olmadığına bakılırken normal dağılım varsayımı sağlanmadığından Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$

olarak kabul edilmiştir. Verilerin değerlendirilmesi SPSS 11.5 for Windows programı kullanılarak yapıldı.

Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (karar no: İ02-59-23, tarih: 09.02.2023).

Bulgular

Toplam 74 balgam örneği değerlendirildi. Balgam örneklerinin tamamında ortalama eozinofil yüzdesi %1,34 olarak belirlendi. Astım tanısı almamış (n=52) hastaların ortalama eozinofil yüzdesi %0,63 olarak bulunurken, bu hastaların 25'inin (%35,1) balgam örneğinde hiç eozinofil görülmedi. Astım hastalarının (n=22) balgam örneklerinde ortalama eozinofil yüzdesi %3,04 olarak saptanmış olup, dört örnekte CLK tespit edildi ve bu dört örnekte ortalama eozinofil yüzdesi %3,25 olarak belirlendi (Tablo 1). Astımlı hastaların %40,9'unda balgamda eozinofili saptandı.

Kültürde üremeler değerlendirildiğinde; astım hastalarının 16'sında (%72,7), astımı olmayan hastaların 36'sının (%69,2) balgam örneğinde üst solunum yolu flora elemanları üredi. Astımı olan hastaların balgam örneklerinin 6'sında (%27,2) astımı olmayan hastaların 16'sında (%30,7) üreyen mikroorganizmalar etken olarak değerlendirildi (Tablo 2). Gram pozitif ve negatif bakterilerin antimikrobiyal direnç oranları Tablo 3 ve Tablo 4'te gösterildi. Çalışmamızda astımlı hastanın balgamından izole edilen *S. aureus* izolatında sefoksitin direnci saptanmıştır, metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) olarak kabul edilmiştir, astım hastası olmayanlardan izole edilen *S. aureus* izolatlarında sefoksitin direnci saptanmamıştır ve metisilin duyarlı *S. aureus* (MSSA) olarak kabul edilmiştir.

Tablo 1: Astım tanısı olan ve olmayan hastalarda, Giemsa boyasında tespit edilen eozinofil yüzdesi, CLK, Gram boyasında epitel ve PMNL sayıları ile balgam kültürlerinde üreme sonuçları

	Astım tanılı hastaların balgam örnekleri (n=22)	Astım tanısı olmayan hastaların balgam örnekleri (n=52)	p-değeri
Eozinofil (%)	3,04	0,63	<0.001
Charcot-Leyden Kristalleri (n)	4	-	-
Gram Boyama Sonucu (Epitel, PNL) (n)	<10, >25 (9)	<10, >25 (20)	-
	<10, <25 (1)	<10, <25 (5)	
	>10, >25 (6)	>10, >25 (22)	
	>10, <25 (6)	>10, <25 (5)	

CLK: Charcot-Leyden Kristalleri, PMNL: Polimorfonükleer lökosit

Tablo 2: Astım tanısı olan ve olmayan hastaların balgam kültürlerinde üreme sonuçları

	<i>P. aeruginosa</i> n (%)	<i>H. influenzae</i> n (%)	<i>S. aureus</i> n (%)	<i>S. pneumoniae</i> n (%)	<i>A. baumannii</i> n (%)	<i>E. coli</i> n (%)
Astım hastalarının balgam örneği (n=22)	2 (9)	2 (9)	1 (4,5)	1 (4,5)	-	-
Astım olmayan hastaların balgam örneği (n=52)	6 (11,5)	4 (%7,7)	2 (3,8)	2 (3,8)	1 (1,9)	1 (1,9)

Tablo 3: Balgam örneklerinden izole edilen Gram negatif bakterilerde direnç oranları (%)

	<i>P. aeruginosa</i> (n=8)		<i>H. influenzae</i> (n=6)		<i>A. baumannii</i> (n=1)	<i>E. coli</i> (n=1)
	Astımlı hastalar (n=2)	Astımı olmayan hastalar (n=6)	Astımlı hastalar (n=2)	Astımı olmayan hastalar (n=4)	Astımı olmayan hastalar (n=1)	Astımı olmayan hastalar (n=1)
Ampisilin	-	-	50	25	-	100
Gentamisin	-	-	-	-	100	100
Amikasin	0	0	-	-	100	0
İmipenem	0	0	-	-	-	0
Meropenem	0	0	0	0	100	0
Siprofloksasin	0	0	0	0	100	
Levofloksasin	0	0	0	0	100	
Piperasilin tazobaktam	0	0	0	25	-	100
Sefuroksim	-	-	50	50	-	100
Seftazidim	0	50	0	0	-	100
Seftriakson	-	-	0	0	-	100
Sefepim	0	50	-	-	-	100
Tetrasiklin	-	-	50	50	-	-
Trimetoprim-sulfometoksazol	-	-	100	50	100	100
Kolistin	0	0	-	-	0	0

Tablo 4: Balgam örneklerinden izole edilen Gram pozitif bakterilerde direnç oranları (%)

	<i>S. aureus</i>		<i>S. pneumoniae</i>	
	Astımlı hastalar (n=1)	Astımı olmayan hastalar (n=2)	Astımlı hastalar (n=1)	Astımı olmayan hastalar (n=2)
Penisilin	100	100	0	50
Vankomisin	0	0	0	0
Teikoplanin	0	0	0	0
Linezolid	0	0	0	0
Siprofloksasin	0	0	-	-
Levofloksasin	0	0	-	-
Eritromisin	100	50	100	50
Gentamisin	100	50	-	
Trimetoprim-sulfometoksazol	100	50	0	0

Tartışma

Astım, eozinofillerin önemli rol oynadığı, devam eden enflamatuvar süreç ile karakterize kronik bir havayolu hastalığıdır. Eozinofillerin değerlendirilmesi tanı ve tedavi takibinde önemlidir. Havayollarında eozinofillerinin artışının klinik ile uyumlu olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (3). Farklı astım tiplerinde biyobelirteçlerin incelendiği bir çalışmada; 116 (%35) hastanın balgamında eozinofil oranını %3'ten fazla olduğu, balgamda eozinofil ortalamasının %0,8 (0,1-6,6) saptanmıştır (13). Bizim çalışmamızda balgamında eozinofili olan hastaların oranı %40,9, ortalama eozinofil sayısı ise astımlı olanlarda %3,04, tüm grupta %1,34 olarak bulunmuştur.

Bir çalışmada balgam eozinofil sayısı ve zorlu ekspiryumun birinci saniyesinde çıkarılan hava hacmindeki değişiklik ile tedaviye yanıt arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Çalışmada balgam eozinofil sayısının, astım hastalarında hastalık şiddetini, tedavi sonucunu ve prognozu değerlendirmek için yararlı bir belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da havayolu hiperreaktivitesi olan ve olmayan balgam örneklerinde tespit edilen eozinofil yüzdeleri arasında fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$) (14).

CLK'lerin astım gibi hastalıklarda ortaya çıktıklarına dair çok sayıda rapor olmasına rağmen, enflamatuvar potansiyelleri tam olarak bilinmemektedir. Bir çalışmada; CLK'lerin proenflamatuvar sitokin IL-1 β 'nin salınımını indüklediği gösterilmiştir (15).

CLK'lerin sadece eozinofilik enflamasyon belirteçlerinden daha fazlası olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (7). Hem astımı hem de bronkopulmoner enfeksiyonu olan bazı hastalarda Gal10 düzeyi yükselmiştir, bu da CLK'lerin eozinofillerle ilgili astımın bir belirteci olarak kullanılabileceğini göstermektedir (6). Bizim çalışmamızda CLK'lerin varlığı 22 astım hastasından sadece dördünde görülmüştür, bu hastaların ortalama eozinofil yüzdesi %3,04 olarak bulunmuştur ve CLK yokluğunun astım hastalığı için dışlayıcı bir kriter olmadığı yorumlanmıştır.

Astım alevlenmelerinde enfeksiyonlar daha sık karşımıza çıkmakla birlikte, bakteriyel enfeksiyonlar, mukosilyer klirensi bozabilir ve akciğerde mukus üretimini artırabilir ve kronik alt solunum yolu enflamasyonuna neden olabilir. Bakteriyel enfeksiyonları akut astım alevlenmeleriyle ilişkilendiren kanıtlar sınırlı olmakla birlikte, solunum virüsleri insan alveolar makrofajlarının antibakteriyel savunmasını bozabilir ve böylece bakteriyel enfeksiyonların ortaya çıkmasını veya mikrobiyomda değişimi kolaylaştırabilir (16,17). Bizim çalışmamızda astımlı hastaların %18,2'sinde üreme saptanmıştır.

Solunum yolu örneklerinden izole edilen bakteriler ve direnç oranlarının bildirildiği çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Bir çalışmada 245 balgam kültürü değerlendirilmiştir, en sık üreyen ilk üç bakteri *A. baumannii* (%28,1), *Klebsiella* spp. (%24,5), *P. aeruginosa*'dır (%23,5) (18). Kronik obstrüktif akciğer hastalığında bakteriyel kolonizasyon ve akut alevlenme sıklığının ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada en sık izole edilen bakteriler *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *H. influenzae* olarak belirtilmiştir (19). Bizim çalışmamızda benzer olarak izole edilen ilk üç bakteri *P. aeruginosa*, *H. influenzae* ve *S. pneumoniae* ve *S. aureus*'tur.

Ülkemizdeki 2016 yılı ulusal antimikrobiyal direnç süreyans sistemi (UAMDSS) verilerine göre, invaziv *Acinetobacter* spp. izolatlarında çoklu ilaç direnci %83,5 olarak hesaplanmış ve kolistin direnci ise %6,7 olarak saptanmıştır (20). Çalışmamızda bir tane olan *A. baumannii* izolatu ise kolistin haricinde tüm antimikrobiyallere dirençli olarak saptanmıştır.

UAMDSS 2016 yılı verilerine göre, invaziv *P. aeruginosa* izolatlarında; çoklu ilaç dirençli izolatların oranı %32,6 olup, bu izolatlardaki kolistin direnci %5,2'dir. Seftazidim direnci %23,5, sefepim direnci %30,5 olarak belirtilmiştir (20). Bizim çalışmamızda ise çoklu ilaç dirençli izolat bulunmamakla birlikte, kolistin dirençli izolat elde edilmemiştir, izolatlarda sadece seftazidim (%37,5) ve sefepim (%37,5) direnci saptanmıştır.

Çalışmamızdaki *H. influenzae*'nin en dirençli olduğu antibiyotik trimetoprim sulfometoksazol olarak saptanmıştır. Altay Koçak ve ark. (18) çalışmalarında *H. influenzae* izolatlarının en dirençli olduğu antibiyotiğin trimetoprim sulfometoksazol (direnç oranı %54,5) olduğunu belirtmiştir.

Avrupa Antibiyotik Direnç Süreyans Sistemi verileri, *S. pneumoniae* izolatlarının %10,9'unun penisiline dirençli ve %21,1'inin eritromisine dirençli olduğunu göstermektedir (21). Ülkemizdeki 2016 yılı UAMDSS verilerine göre %13,8'i penisiline dirençli, %41,3'ü ise eritromisine dirençlidir (20). Çalışmamızdaki *S. pneumoniae* izolatlarının sayısı az olmakla birlikte %33,3'ü penisiline dirençli bulunurken, %66'sı eritromisin dirençlidir ve izolatların direnç oranı yüksektir.

Çalışmamızdaki üç *S. aureus* izolatından biri MRSA (%33,3) diğer ikisi MSSA'dır (%66,6). Ülkemizde UAMDSS 2016 verilerine göre MRSA oranı %23,6 olarak saptanmıştır. Altay Koçak ve ark. (18) çalışmalarında da MRSA oranını %28,6 olarak saptamıştır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

COVID-19 pandemisi nedeniyle kontrol grubuna oranla astım tanısı almış olan hastaların sayısının az olması çalışmamızın kısıtlılığıdır, sayının az olmasının örneklem büyüklüğü açısından negatif etkisinin olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç

Her ne kadar astım tanısı almış olan hastalara ait balgam örnek sayısı kontrol grubuna oranla daha az olsa da, eozinofil yüzdesi astım hastalarının balgam örneklerinde istatistiksel olarak daha yüksektir. Eozinofil yüksekliği CLK varlığı ile paralel artış göstermemekte olup, sadece CLK varlığı ile havayolu hiperreaktivitesinin değerlendirilmesinin tek başına yeterli olmayacağı, ancak hem eozinofil yüzdesi hem de CLK varlığının birlikte değerlendirilmesinin literatürle uyumlu olarak, astım gibi havayolu hiperreaktivitesi olan olgularda klinik tanıya yardımcı olacak laboratuvar parametreleri olarak kullanılabilirliği kanaatine varılmıştır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (karar no: İ02-59-23, tarih: 09.02.2023).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: D.Ö., E.O., E.E., Dizayn: D.Ö., E.O., E.E., Veri Toplama veya İşleme: K.A., H.A., A.A., B.N.A., M.E., İ.K., Analiz veya Yorumlama: D.Ö., E.O., E.E., İ.K., Literatür Arama: D.Ö., E.O., K.A., H.A., A.A., B.N.A., M.E., Yazan: D.Ö., E.O., E.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

Kaynaklar

- Kansal P, Nandan D, Agarwal S, et al. Correlation of induced sputum eosinophil levels with clinical parameters in mild and moderate persistent asthma in children aged 7-18 years. *J Asthma*. 2018;55:385-390.
- Yancey SW, Keene ON, Albers FC, et al. Biomarkers for severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:1509-1518.
- Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med*. 1990;323:1033-1039.
- Green RH, Brightling CE, McKenna S, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360:1715-1721.
- Türktaş H. Asthma. In: Türktaş İ, Türktaş H, editörler. *Astma*. Ankara: Bozkır matbaacılık.; 1998. s. 1-59.
- Su J. A Brief History of Charcot-Leyden Crystal Protein/Galectin-10 Research. *Molecules*. 2018;23:2931.
- Persson EK, Verstraete K, Heyndrickx I, et al. Protein crystallization promotes type 2 immunity and is reversible by antibody treatment. *Science*. 2019;364:eaaw4295.
- Ueki S, Tokunaga T, Melo RCN, et al. Charcot-Leyden crystal formation is closely associated with eosinophil extracellular trap cell death. *Blood*. 2018;132:2183-2187.
- Eraksoy H. Pnömoniler. In: Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (eds.) *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Sistemlere Göre Enfeksiyonlar 3*. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.; 2008. s. 788-820.
- Kurutepe S, Ecemiş T, Ozgen A., Toplum Kökenli Pnömonisi Olan Erişkin Hastalarda Konvansiyonel ve Multipleks PCR Yöntemleriyle Bakteriye Etiyolojinin Araştırılması. *Mikrobiyol Bul*. 2012;46:523-531.
- Hörü G, Ecemiş T, Kurutepe S, et al. Hastanede Yatan Hastaların Alt Solunum Yolu Örneklerinden İzole Edilen Gram Negatif Bakterilerde Antimikrobiyal Direnç. *Klimik Dergisi*. 2011; 24:112-115.
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 11.0. 2021. <http://www.eucast.org>.
- Westerhof GA, Korevaar DA, Amelink M, et al. Biomarkers to identify sputum eosinophilia in different adult asthma phenotypes. *Eur Respir J*. 2015;46:688-696.
- Bandyopadhyay A, Roy PP, Saha K, et al. Usefulness of induced sputum eosinophil count to assess severity and treatment outcome in asthma patients. *Lung India*. 2013;30:117-123.
- Rodríguez-Alcázar JF, Ataide MA, Engels G, et al. Charcot-Leyden Crystals Activate the NLRP3 Inflammasome and Cause IL-1 β Inflammation in Human Macrophages. *J Immunol*. 2019;202:550-558.
- Martin RJ, Kraft M, Chu HW, et al. A link between chronic asthma and chronic infection. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:595-601.
- Castillo JR, Peters SP, Busse WW. Asthma Exacerbations: Pathogenesis, Prevention, and Treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:918-927.
- Altay Koçak A, Yayla B, Güçlü AÜ, et al. Adana'da bir üniversite hastanesinde izole edilen solunum yolu patojenleri ve antibiyotik direnç profillerinin değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyoloji Cem Derg*. 2019;49:226-232.
- Kılıç T, Yıldırım Z, Özerol İ, et al. Kronik obstruktif akciğer hastalığında bakteriyel kolonizasyon ve akut alevlenme sıklığının ilişkisi *Yeni Tıp Dergisi*. 2014;31:180-185
- UAMDSS. Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi, 2016 Yıllık Raporu, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Sağlık Bakanlığı Ankara. <http://uamdss.thsk.gov.tr>
- Flamm RK, Sader HS, Farrell DJ, et al. Antimicrobial activity of ceftaroline tested against drug-resistant subsets of *Streptococcus pneumoniae* from U.S. medical centers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:2468-2471.

The Contribution of 3 Tesla MRI to the Preoperative Assessment of Breast Cancer

Meme Kanserinin Operasyon Öncesi Değerlendirilmesinde 3 Tesla Magnetik Rezonans Görüntülemenin Katkısı

© Sena Ünal, © Ebru Düşünceli Atman, © Elif Peker, © İlhan Erden, © Umman Sanlıdilek

Ankara University Faculty of Medicine, Department of Radiology, Ankara, Türkiye

Abstract

Objectives: To compare magnetic resonance imaging (MRI) findings with postoperative pathological results and to show the effects of MRI on surgical procedures.

Materials and Methods: In this study 31 breast cancer patients whose diagnosis had been proven histopathologically and examined with breast MRI were evaluated retrospectively. The size of the tumor, additional foci in the same breast, the existence of tumor in the other breast, extension to the chest wall and axillary lymph node metastasis were noted. These findings were compared with postoperative histopathological findings.

Results: In 10 patients multifocal disease was identified but only in 3 patients it was proven pathologically. In 1 patient MRI could not identify the additional foci [sensitivity 66%, specificity 71%, positive predictive value (PPV) 20%, negative predictive value (NPV) 95%]. In 2 patients MRI found multicentric foci and they were confirmed with pathology. Out of 6 patients with suspicious findings in the contralateral breast, 1 patient was diagnosed as cancer (sensitivity 100%, specificity 83%, PPV 17%, NPV 100%). Thirteen patients were evaluated as positive for axillary lymph node involvement. One of them did not have axillary lymph node metastasis in the pathology specimens. In 1 patient MRI could not identify the axillary lymph node metastasis (sensitivity 92%, specificity 94%, PPV 92%, NPV 94%). Compared to histopathological measurements, we obtained a high reliability ratio (88%) for the lesion sizes.

Conclusion: MRI can be used to exclude additional foci in patients who have high risks for multifocal and contralateral disease. MRI may reveal false positive results and therefore the diagnosis must be proven with pathology before surgery.

Key Words: Breast Cancer, Magnetic Resonance Imaging, Preoperative MRI

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı, yeni tanı almış meme kanserli hastalarda operasyon öncesi manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları ile patoloji sonuçlarını karşılaştırmak ve MRG bulgularının cerrahi tedaviye etkisini ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: Meme kanseri tanısı histopatolojik olarak doğrulanmış ve preoperatif olarak meme MRG yapılmış 31 kadın hasta retrospektif olarak değerlendirildi. MRG'de tümörün boyutu, aynı memede ek odak varlığı, karşı memede tümör varlığı, göğüs duvarı invazyonu olup olmadığı ve aksiller patolojik özellikte lenf nodu varlığı incelendi. Bulgular cerrahi sonrası elde edilen patoloji sonuçları ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Patoloji spesmenlerindeki ölçümlerle karşılaştırıldığında MRG'de lezyon boyutlarının yüksek güvenilirlik oranı (%88) ile saptandığı görüldü. Hastaların 10'u MRG'de multifokal odak var olarak değerlendirildi. Tüm hastaların sadece 3'ünde patolojik olarak multifokal odak varlığı doğrulandı. Bu hastaların 1'inde MRG'de lezyon saptanamadı [duyarlılık %67, özgüllük %71, pozitif prediktif değer (PPD) %20, negatif prediktif değer (NPD) %95]. MRG'de multisentrik olarak değerlendirilen 2 hastada tanı patolojik olarak doğrulandı. Karşı memede malignite açısından şüpheli lezyon saptanan 6 hastanın 1'inde kanser varlığı doğrulandı (duyarlılık %100, özgüllük %83, PPD %17, NPD %100). MRG'de 13 hasta patolojik aksiller lenf nodu yönünden pozitif olarak değerlendirildi. Bütün hastaların 13'ünde patoloji sonuçlarında aksiller metastaz saptandı. Bir hastada MRG'de aksiller metastaz saptanamadı (duyarlılık %92, özgüllük %94, PPD %92, NPD %94).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Sena Ünal, Ankara University Faculty of Medicine, Department of Radiology, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 536 971 65 60 E-posta: drsenaunal@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-6680-0789

Geliş Tarihi/Received: 13.02.2023 Kabul Tarihi/Accepted: 19.10.2023



Öz

Sonuç: Meme MRG meme kanserli hastaların cerrahi öncesinde değerlendirilmesinde tümör boyutunun belirlenmesinde ve aksiller lenf nodu tutulumunun değerlendirilmesinde güvenilir sonuçlar vermektedir. Multifokalite ve kontralateral malignite olasılığı yüksek hastalarda ek odak varlığının dışlanmasında kullanılabilir. Ek odakların tespitinde yalancı pozitif sonuçlara neden olabileceğinden cerrahi öncesi histopatolojik örnekleme ile tanı doğrulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Meme Kanseri, Manyetik Rezonans Görüntüleme, Preoperatif MRG

Introduction

Prognosis and treatment protocol of breast cancer mostly depends on stage of the cancer. Staging helps determining the surgical method, chemotherapy, hormonal therapy or radiation therapy and axillary lymph node dissection. Preoperative staging is made with combination of physical examination and radiological findings (1).

Breast magnetic resonance imaging (MRI) is an important imaging modality in detection and assessment of benign and malign breast lesions and in assessment of preoperative tumor size (2). Preoperative local staging, searching of primary tumor for cancers with unknown primary, differentiation between local recurrence and scar tissue after breast-conserving surgery (BCS), early breast cancer detection for patients with high risk, monitoring during neoadjuvant chemotherapy, follow-up of patients with breast prosthesis are indications for breast MRI. Preoperative local staging is one of the most important indications of usage of breast MRI. MRI is the most sensitive radiological modality for detecting breast cancer. Measuring of tumor size, detecting of extensive intraductal component, searching for multifocal and multicentric focus and contralateral tumor, detecting of lymph node involvement are the purposes of preoperative local staging with breast MRI (3).

Breast-conserving surgery is preferred in early stages of breast cancer. There is no significant difference for survival rates of early stage breast cancer between patients treated with BCS and patients treated with mastectomy. Tumor size and presence of additional focus are important to determine the surgical method. Detecting additional lesions may lead to wider excisions (4). MRI is the most sensitive imaging modality for detecting breast cancer and it is more sensitive than conventional imaging modalities to assess tumor size and multifocality and multicentricity (5,6). Therefore, using preoperative MRI can help surgeons for better surgical plans. It may help to reduce reexcisions by detecting additional focus preoperatively (7).

Besides its advantages for detecting lesions with high sensitivity, MRI may have some disadvantages. False positive results may be obtained in detecting additional lesions due to this feature and may lead to unnecessary surgeries or wider excisions (8,9). Investigating these additional lesions may

also cause increased anxiety in patients, additional burden on healthcare system and surgical delays (10).

The aim of this study is to compare MRI findings with postoperative pathological results and to show the effects of MRI on surgical procedures.

Materials and Methods

Patients

Retrospectively, 44 patients diagnosed as breast cancer and underwent dynamic contrast-enhanced breast MRI between October 2012 and December 2015 were evaluated. Patients with no histopathological confirmation and patients who had neoadjuvant chemotherapy excluded from the study. Having cytological or histopathological proven breast cancer with fine needle aspiration biopsy, tru-cut biopsy or excisional biopsy and having breast MRI preoperatively were determined as inclusion criteria. Two patients had neoadjuvant chemotherapy, one patient was accepted as inoperable and ten patients were out of follow-up. Of the 44 patients 31 meeting these criteria were included to the study.

The Institutional Review Board of Ankara University Faculty of Medicine approved this retrospective study protocol and waived informed consent (approval no: 19-798-15, date: 11.12.2015).

MRI Protocol and Evaluation of Images

All patients underwent MRI at 3 Tesla (Siemens Magnetom Verio syngo MR B17, Erlangen, Germany) using bilateral 16-channel breast coil. Patients were placed in prone position. Images were obtained at axial plane using TIRM TRA P3 (TR/TE: 3500 ms/70 ms, slice thickness 4 mm, slice number 34, with fat suppression), T1 weighted TSE TRA P2 (TR/TE: 650 ms/11 ms, slice thickness 4 mm, slice number 34, without fat suppression), T2 weighted TRA SPC 3D (TR/TE: 1200 ms/204 ms, slice thickness 1 mm, slice number 144, without fat suppression), T1 weighted TSE TRA FS (TR/TE: 850 ms/11 ms, slice thickness 4 mm, slice number 34, with fat suppression), diffusion weighted (TR/TE: 6600 ms/85 ms, slice thickness 4 mm, slice number 34, with fat suppression, b-value 1: 50 s/mm², b-value 2: 400 s/mm², b-value 3: 800 s/mm²) and T1 weighted FL3D TRA DYNAVIEWS SPAIR (TR/TE: 4.32 ms/1.57 ms, slice thickness 1 mm, slice number

144, with fat suppression). The field of view was 340x340 mm. The contrast agent (gadolinium) administered at a dose of 0.1 mmol/kg by intravenous injection at a rate of 2.5 mL/s with an automatic injector. After contrast agent injection 1 minute lasting 6 dynamic images were obtained. For dynamic images a subtraction programme was used. The subtracted images were transferred to a work station and using Brevis (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) software, time-signal intensity curves of breast lesions were acquired.

Three radiologists evaluated all images by consensus (E.D.A 15, E.P 11, S.Ü 7 years of experience). All the patients included to the study were assessed for tumor size, multicentricity and multifocality, contralateral lesions, chest wall involvement and lymphadenopathies. Tumor size classified by T staging: ≤ 2 cm T1, >2 cm ≤ 5 cm T2, >5 cm T3, tumor of any size with chest wall or skin involvement T4. Lesion sizes were compared with histopathological results. Surgical procedures were noted for each stage. Patients who have two or more foci with type 3 curve or with irregular margins in the same quadrant with primary tumor accepted as having multifocal breast cancer. Having two or more foci with type 3 curve or with irregular margins in the other quadrants accepted as multicentricity. To assess kinetic features, ROI's (region of interest) were placed to the lesions (Figures 1 and 2). Findings were compared with postoperative histopathological findings.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)". Mean \pm standard deviation [median (min-max)]

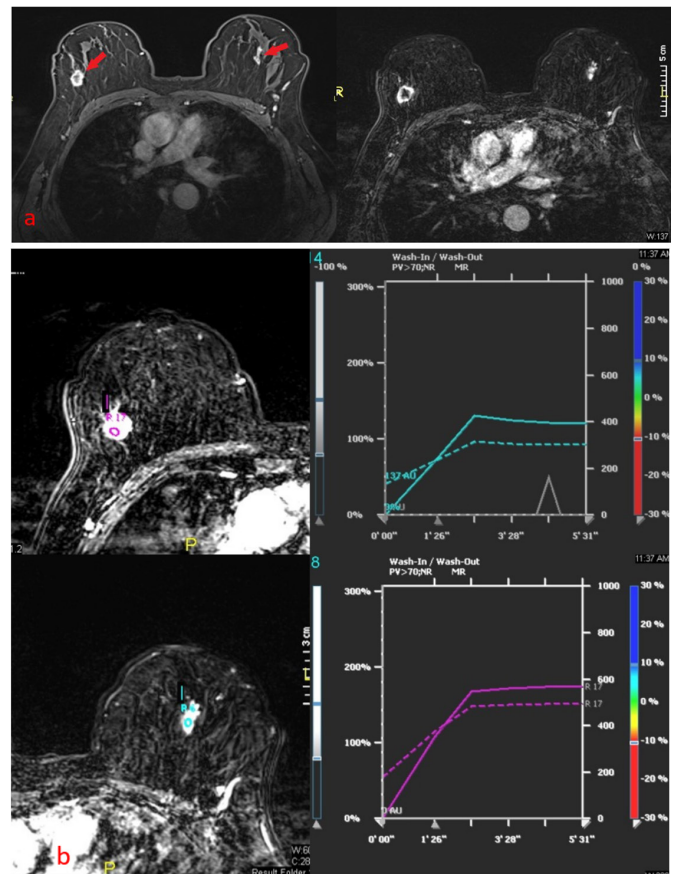


Figure 1: Bilateral breast cancer in 61-year-old patient. Dynamic contrast enhanced and subtracted images show a lesion in right breast with irregular contours and central necrosis and another lesion in left breast with irregular contours (a). Lesions have type 2 time-signal intensity curve (b)

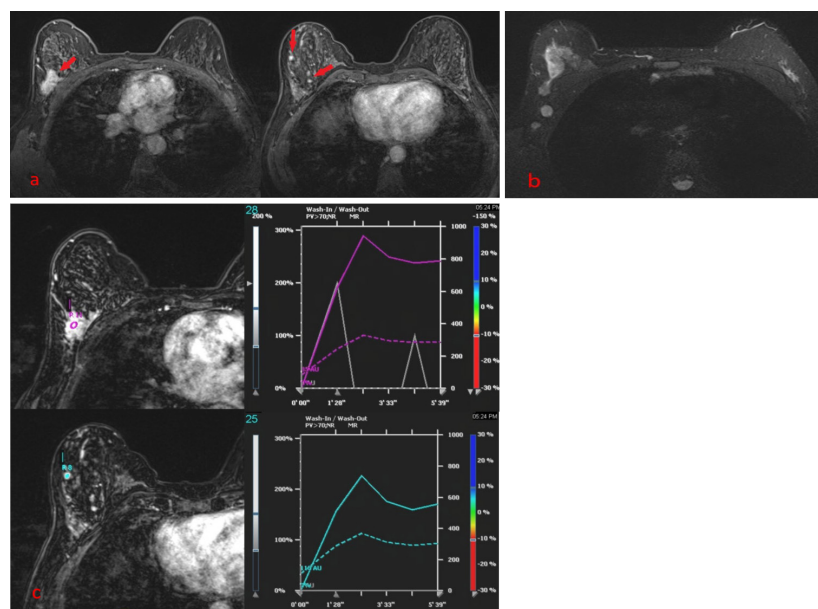


Figure 2: Right breast cancer in 42-year-old patient. Dynamic contrast enhanced images show large mass with irregular contours in upper-outer quadrant and multicentric foci in lower quadrant (a). Right axillary lymphadenopathies are seen (b). Primary and multicentric lesions have type 3 time-signal intensity curve (c)

and frequency (percent) were used as descriptive statistics. For evaluation of categorical variables pearson chi-square test and Fisher's exact test were used. Significant correlation was defined as $p < 0.05$.

Results

Age range of the patients included to the study was 20-74 years (mean age 46 years).

Lesion sizes measured on MRI were changing between 3 mm and 65 mm (mean size 21 mm). The measurements on MRI were compared with histopathological results. Comparing with histopathological measurements a high reliability ratio (88%) was obtained.

42% of patients ($n=13$) had modified radical mastectomy (MRM), 42% of patients ($n=13$) had BCS and 16% of patients ($n=5$) had simple mastectomy. Eight patients had bilateral surgery. Out of 8 patients 2 had bilateral simple mastectomy, 1 had bilateral BCS, 1 had bilateral MRM, 2 had MRM and simple mastectomy and 1 had MRM and BCS. Comparing lesion sizes with surgical procedure 55% of T1 tumors ($n=12$) and 14% of T2 tumors ($n=1$) underwent BCS. Both of T3 tumors ($n=2$) and 86% of T2 tumors ($n=6$) underwent mastectomy (MRM or simple mastectomy) (Table 1). Among the patients with T1 tumor who had mastectomy ($n=10$), 2 were interpreted as multifocal and 1 as multicentric in MRI. Of these 10 patients, 4 were diagnosed with invasive lobular carcinoma.

Out of 31 patients 2 had multicentricity on MRI and they were proven histopathologically. MRI and pathology findings were statistically consistent ($p < 0.001$). Ten patients' images were interpreted as multifocal. Two of these patients diagnosed as multifocal disease on pathological specimens. One patient whose images were not reported as multifocal had multifocal lesion on pathological specimens. In terms of multifocal focus, MRI and pathology findings were not statistically consistent ($p = 0.180$). Six patients had contralateral suspicious lesions for malignancy. One of them diagnosed as contralateral tubular carcinoma. Out of 6 patients 2 had sclerosing adenosis, 2 had fibrocystic changes and 1 had lobular carcinoma in situ (LCIS) (Figure 3). Thirteen patients' images were reported positive for ipsilateral axillary lymphadenopathy. Twelve of these patients' pathological specimens showed metastasis in axillary lymph nodes. One patient without suspicion on MRI had axillary lymph node metastasis. For axillary lymph node involvement, MRI and pathology findings were statistically consistent ($p < 0.001$). Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) are given in Table 2.

Table 1: Surgical methods according to tumor size (number of patients)

	T1	T2	T3	Total
BCS	12	1	0	13
Mastectomy	10	6	2	18
Total	22	7	2	31

BCS: Breast-conserving surgery

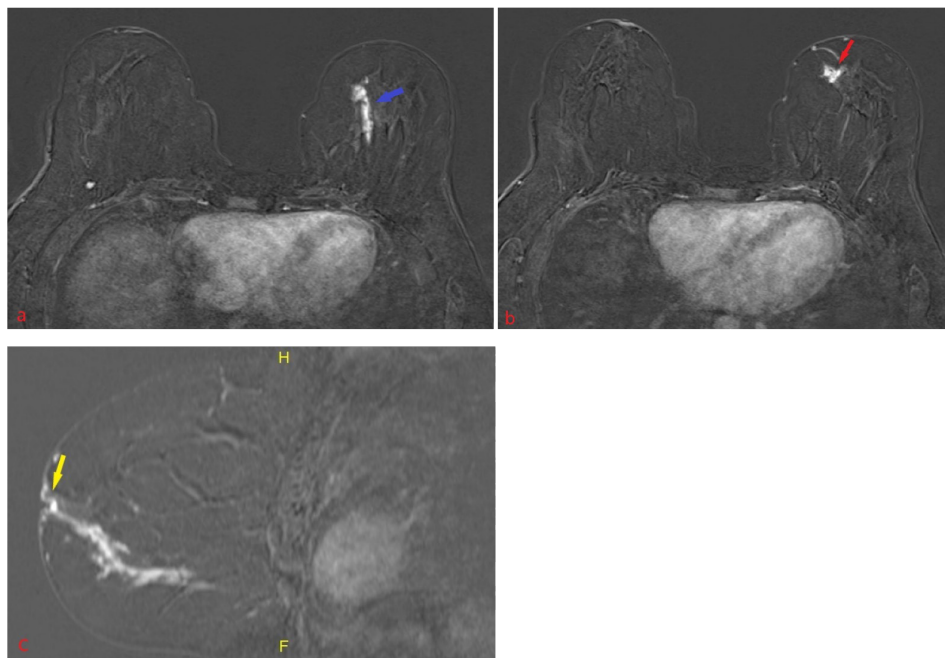


Figure 3: A contrast-enhancing lesion in the left breast (a). MRI shows irregular contours (red arrow) and papillary retraction (yellow arrow) which are indications of breast cancer (b and c). Histopathologic evaluation revealed fibrocystic changes

MRI: Magnetic resonance imaging

According to our results, NPV in detecting additional lesions and axillary lymphadenopathy with MRI were high.

One patient had a lesion that was suspicious but not obvious for pectoralis muscle invasion, but histopathology revealed no invasion.

All the patients evaluated as multicentric and seven of the patients evaluated as multifocal on MRI underwent mastectomy. Ten patients who had no suspicion for multicentricity or multifocality on MRI underwent mastectomy (Table 3). Four of them had invasive lobular carcinoma, 3 had DCIS, 1 had invasive ductal carcinoma, 1 had mucinous carcinoma and 1 had both invasive ductal carcinoma and contralateral tubular carcinoma. One of 2 patients with proven multicentricity was diagnosed as invasive lobular carcinoma and the other patient diagnosed as invasive ductal carcinoma. One of 3 patients with proven multifocality was diagnosed as invasive lobular carcinoma, 1 as invasive ductal carcinoma and 1 as DCIS.

All of patients (n=6) with invasive lobular carcinoma underwent mastectomy and 58% (n=11) of patients with invasive ductal carcinoma underwent BCS.

Discussion

Several studies showed that MRI increases the detection rate of tumor focus which cannot be found by conventional imaging methods. In a study made with 2610 women newly diagnosed with breast cancer, Houssami et al. (8) showed that the detection rate of additional focus with preoperative MRI

was 16%. They claimed that detecting these foci can help to reduce locoregional recurrences, distant metastases and deaths. But, while doing that MRI can also cause false positive results. Houssami et al. (8) found the ratio of true positive results to false positive results as 1,9/1. They suggested that preoperative MRI can increase the number of unnecessary surgeries. 8,1% of patients eligible for BCS were treated with mastectomy because of additional focus detected on MRI. Wider excision or mastectomy was performed due to false positive results in 5,5% of patients. A multicenter study by Chou et al. (9) with 339 DCIS cases revealed that MRI could detect additional focus with 6.2% detection rate, while it had a 14.2% false-positive rate. In our study, the diagnosis of two patients with multicentric focus on MRI was confirmed histopathologically and they underwent MRM. Mastectomy was performed in 7 of 10 patients who were evaluated as multifocal on MRI. Five of 8 false positive patients had mastectomy due to suspicion of additional focus on MRI. It may suggest that 16,1% of all patients were treated with mastectomy to avoid missing multifocality.

In our study, the sensitivity and specificity of MRI in detecting multicentric focus were 100%. For multifocal focus the sensitivity was 67% and the specificity was 71%. Although the detection rate of additional foci which were actually present on MRI was high, the probability of false positive results was also high (PPV 20%, NPV 95%). While in terms of multicentric focus, MRI and pathology findings were statistically consistent, for multifocal focus, MRI and pathology findings were not statistically consistent.

Table 2: Sensitivity, specificity, PPV and NPV of MRI in detecting multicentric lesions, multifocal lesions, contralateral malignancy and axillary lymphadenopathy

	Multicentric lesions	Multifocal lesions	Contralateral malignancy	Axillary lymphadenopathy
True positive*	2	2	1	12
True negative**	29	20	25	17
False positive***	0	8	5	1
False negative****	0	1	0	1
Sensitivity (%)	100	67	100	92
Specificity (%)	100	71	83	94
PPV† (%)	100	20	17	92
NPV‡ (%)	100	95	100	94

*Number of patients with true positive lesions

**Number of patients with true negative lesions

***Number of patients with false positive lesions

****Number of patients with false negative lesions

†Positive predictive value

‡Negative predictive value

PPV: Positive predictive value, NPV: Negative predictive value, MRI: Magnetic resonance imaging

Table 3: Relationship between multifocality and surgical method (number of patients)

MRI Multifocality	Surgery		Total
	Mastectomy	BCS	
No	11	10	21
Yes	7	3	10
Total	18	13	31

MRI: Magnetic resonance imaging, BCS: Breast-conserving surgery

One of the factors affecting surgical planning is the tumor size. MRI determines the tumor size more accurately than ultrasonography (US) and mammography (5). In our study, lesion sizes measured on MRI and lesion sizes specified in pathological specimens were highly consistent. BCS was performed in 55% of patients with T1 tumor and it was similar with mastectomy rate. 89% of tumors bigger than 2 cm (T2 and T3) underwent mastectomy. Histopathological type of tumor and presence of additional focus might affected the surgical method in tumors smaller than 2 cm.

Assessment of contralateral breast is also important in preoperative evaluation. Patients with invasive lobular carcinoma, family history or BRCA gene mutation have an increased risk for contralateral breast cancer. Studies showed that in 1-18% of newly diagnosed patients, contralateral breast cancer which cannot be detected clinically or with conventional methods can be found with MRI. But, MRI can also lead additional invasive procedures because of false positive results (11). In a study of Brennan et al. (12) including 3253 women diagnosed with invasive breast cancer, in 9.3% of patients contralateral suspicious lesions seen only with MRI were detected. Less than half of these patients diagnosed as contralateral breast cancer and PPV was 47.9%. Ten women with suspicious contralateral MRI underwent contralateral mastectomy and just 3 of them diagnosed as cancer, 7 had benign changes. In our study, 8 patients underwent bilateral surgery and 6 of these patients had suspicious lesions on MRI. Prophylactic surgery was performed to one of the other two patients because of invasive lobular carcinoma diagnosis and to the other patient because of clinical suspicion. Just 1 of 6 patients diagnosed as contralateral invasive cancer (tubular carcinoma) and none of the patients without suspicious lesion on MRI had contralateral breast cancer histopathologically. In terms of detecting contralateral breast cancer with MRI, sensitivity, specificity, PPV and NPV were 100%, 83%, 17% and 100%, respectively. Out of 5 patients 1 had fibroadenoma, 1 had fibrocystic changes, 2 had sclerosing adenosis and 1 had lobular carcinoma in situ (LCIS). Preoperative biopsies may help to reduce unnecessary surgeries for suspicious contralateral lesions.

The axillary lymph nodes are the most common metastatic sites for breast cancer. Axillary lymph node involvement is important for staging and deciding whether or not to give adjuvant treatment (1). Sentinel lymph node biopsy (SLNB) or axillary lymph node dissection (ALND) can be applied to patients with breast cancer. Although SLNB is a less invasive method, it may cause complications like lymph edema, pain, paresthesia, strength loss and stiffness (13). In 60% of newly diagnosed breast cancer patients lymph nodes are pathologically negative and SLNB is not useful for them. For that reason, to reduce axillary lymph node interventions which cause complications, it is aimed to develop non-invasive methods to make nodal staging. But,

sensitivity and NPV of these methods should not be lower than SLNB (14). Non-invasive methods such as physical examination, US and PET/BT have low sensitivity and NPV. Sensitivity and NPV are indicated as 25-35.5% and 81.7% for physical examination, as 43.5-72.3% and 81.6-83.3% for US, as 56-62.7% and 79% for PET/BT (15). According to results of Kuijs et al. (14) compiling 16 studies, for axillary lymph node involvement sensitivity and NPV of MRI were reported as 84.7% and 95%, respectively. In our study, 12 of 13 patients with suspicious findings for lymph node metastasis on MRI had positive results pathologically. Although there were no suspicious findings on MRI, axillary lymph node metastasis was detected pathologically in 1 patient. Sensitivity was 92%, specificity was 94%, NPV was 94% and PPV was 92% in our study and in terms of sensitivity and NPV our results were consistent with previous studies. For axillary lymph node involvement, MRI and pathology findings were statistically consistent ($p < 0.001$).

Histopathologic type of the breast cancer is a factor that determines the risk of additional focus and contralateral cancer. Therefore, the histopathologic type of tumor affects the surgical method. For invasive lobular carcinoma the risk of multicentricity, multifocality and contralateral cancer are higher than invasive ductal carcinoma (16). In a study of Mann et al. (17) MRI detected conventionally undetectable additional focus in 32% of patients and contralateral cancer in 7% of patients. They suggested that MRI changed the type of surgical treatment in 28% of patients with invasive lobular carcinoma. In our study, 1 of 2 patients with multicentricity and 1 of 3 patients with multifocality diagnosed as invasive lobular carcinoma.

There are some major limitations of our study. Because of the retrospective study design and being a single center study, patient population is small, which may affect the statistics and results. Detecting no significant difference in between histopathologic types for additional focus may be related to small number of patients included to the study and small number of patients with additional focus diagnosed pathologically. Comparing histopathologic type and surgical methods, it was noticed that all patients with invasive lobular carcinoma underwent mastectomy. Only 33% of these patients had suspicious findings for additional focus on MRI. The diagnosis of invasive lobular carcinoma was effective in decision of mastectomy for other patients. Half of patients with invasive lobular carcinoma underwent bilateral surgery and only 33% of them had suspicious contralateral lesion on MRI.

In conclusion, breast MRI has high NPV for multicentric/multifocal/contralateral lesions and axillary lymphadenopathies. It has an important role in preoperative assessment of breast cancer, determining tumor size correctly, excluding presence of additional focus and evaluating axillary lymph

node involvement. It should be considered that in detection of additional foci, MRI may cause false positive results and histopathological correlation should be provided before surgery.

Ethics

Ethics Committee Approval: The Institutional Review Board of Ankara University Faculty of Medicine approved this retrospective study protocol (approval no: 19-798-15, date: 11.12.2015).

Informed Consent: Retrospective study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept: S.Ü., E.D.A., E.P., İ.E., U.S., Design: S.Ü., E.D.A., E.P., İ.E., U.S., Data Collection and Processing: S.Ü., E.D.A., E.P., Analysis or Interpretation: S.Ü., E.D.A., E.P., İ.E., U.S., Literature Search: S.Ü., E.D.A., E.P., Writing: S.Ü., E.D.A., E.P.

Conflict of Interest: The authors declared that there was no conflict of interest during the preparation and publication of this article.

Financial Disclosure: The authors declared that they did not receive any financial support during the research and authoring of this article.

References

1. Lee SC, Jain PA, Jethwa SC, et al. Radiologists' role in breast cancer staging: providing key information for clinicians. *Radiographics*. 2014;34:330-342.
2. Hirose M, Hashizume T, Seino N, et al. Atlas of breast magnetic resonance imaging. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2007;36:51-65.
3. Fischer U. *Practical MR Mammography High-Resolution MRI of the Breast*. 2nd ed. Stuttgart-New York: Thieme; 2012.
4. Ong E. Preoperative imaging for breast conservation surgery-do we need more than conventional imaging for local disease assessment? *Gland Surg*. 2018;7:554-559.
5. Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS, Ioffe OB. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology*. 2004;233:830-849.
6. Lee J, Jung JH, Kim WW, et al. Efficacy of breast MRI for surgical decision in patients with breast cancer: ductal carcinoma in situ versus invasive ductal carcinoma. *BMC Cancer*. 2020;20:934.
7. Houssami N, Hayes DF. Review of preoperative magnetic resonance imaging (MRI) in breast cancer: should MRI be performed on all women with newly diagnosed, early stage breast cancer? *CA Cancer J Clin*. 2009;59:290-302.
8. Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, et al. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:3248-3258.
9. Chou SS, Romanoff J, Lehman CD, et al. Preoperative Breast MRI for Newly Diagnosed Ductal Carcinoma in Situ: Imaging Features and Performance in a Multicenter Setting (ECOG-ACRIN E4112 Trial). *Radiology*. 2021;301:66-77.
10. Christensen DM, Shehata MN, Javid SH, et al. Preoperative Breast MRI: Current Evidence and Patient Selection. *Journal of Breast Imaging*. 2023;5:112-124.
11. Lehman CD, Gatsonis C, Kuhl CK, et al. MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. *N Engl J Med*. 2007;356:1295-1303.
12. Brennan M, Houssami N, Lord SJ, et al. Magnetic resonance imaging screening of the contralateral breast in women with newly diagnosed breast cancer: systematic review and meta-analysis of incremental cancer detection and impact on surgical management. *J Clin Oncol*. 2009;27:5640-5649.
13. Ashikaga T, Krag DN, Land SR, et al. Morbidity results from the NSABP B2-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. *J Surg Oncol*. 2010;102: 111-118.
14. Kuijs VJ, Moosdorff M, Schipper RJ, et al. The role of MRI in axillary lymph node imaging in breast cancer patients: a systematic review. *Insights Imaging*. 2015;6:203-215.
15. An YS, Lee DH, Yoon JK, et al. Diagnostic performance of 18F-FDG PET/CT, ultrasonography and MRI. Detection of axillary lymph node metastasis in breast cancer patients. *Nuklearmedizin*. 2014;53:89-94.
16. Lopez JK, Bassett LW. Invasive lobular carcinoma of the breast: spectrum of mammographic, US, and MR imaging findings. *Radiographics*. 2009;29:165-176.
17. Mann RM, Hoogveen YL, Blickman JG, et al. MRI compared to conventional diagnostic work-up in the detection and evaluation of invasive lobular carcinoma of the breast: a review of existing literature. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;107:1-14.

Intermittent Prophylactic Rectal Diazepam Treatment in Children with Febrile Seizure

Febril Konvülsiyon ile Takipli Çocuklarda Aralıklı Profilaktik Rektal Diazepam Tedavisi

Emine Gülşah Özdemir¹, Muhammet Gültekin Kutluk², Gökçen Öz Tunçer², Gülhis Deda²

¹Ankara University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Ankara, Türkiye

²Ankara University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Neurology, Ankara, Türkiye

Abstract

Objectives: Febrile seizure (FS) is the most common neurological disorder in childhood. Intermittent rectal diazepam (DZP) prophylaxis seems to prevent recurrence, however, there remains ongoing discussion regarding its ability to prevent epilepsy. This study aimed to analyze the outcome of intermittent prophylactic rectal DZP treatment on both recurrence and subsequent epilepsy.

Materials and Methods: A total of 229 children with FS and given intermittent rectal DZP prophylaxis between 1 January 2005 and 1 December 2013 were included. Data regarding demographics, clinical characteristics, recurrence of FS, and subsequent epilepsy after intermittent rectal DZP prophylaxis were retrospectively analyzed.

Results: Of 229 patients, 57 (24.9%) patients experienced one or more recurrence. Girls had a higher recurrence rate (36.4% vs. 17.7%) ($p=0.002$). Patients with complex seizures had a higher recurrence rate (38.6% vs. 20.3%) ($p=0.006$). Epilepsy occurred in 11.4% of patients. Patients with complex seizures had a higher rate of epilepsy (22.8% vs. 7.6%) ($p=0.002$). Epilepsy did not occur in patients without recurrence, while the rate of epilepsy is 4.8% in patients with one recurrence, 42.1% in those with two recurrences, and 100% in those with three or more recurrences ($p<0.001$). The rate of epilepsy increased as the number of recurrences increased after prophylactic rectal DZP treatment.

Conclusion: It is a remarkable finding that as the number of recurrences decreased, the rate of epilepsy also decreased, and none of the patients without recurrence experienced epilepsy. However, large-scale prospective studies are needed to make a conclusion about the preventing effect of DZP prophylaxis on subsequent epilepsy.

Key Words: Febrile Seizure, Epilepsy, Intermittent Rectal Diazepam, Prophylaxis, Children

Öz

Amaç: Febril konvülsiyon (FK) çocukluk çağına en sık görülen nörolojik bozukluktur. Aralıklı rektal diazepam (DZP) profilaksisi rekürrensi önlediğine dair çalışmalar mevcut olup epilepsi gelişimini önlemesi konusunda tartışmalar devam etmektedir. Bu çalışmada aralıklı profilaktik rektal DZP tedavisinin rekürrens ve epilepsi gelişimi üzerindeki sonuçlarını analiz etmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 1 Ocak 2005 ile 1 Aralık 2013 tarihleri arasında aralıklı rektal DZP profilaksisi uygulanan FK'li toplam 229 çocuk çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, klinik özellikleri, aralıklı rektal DZP profilaksisi sonrası rekürrens ve epilepsi gelişimi ile ilgili veriler retrospektif olarak analiz edildi.

Bulgular: İki yüz yirmi dokuz hastanın 57'sinde (%24,9) bir veya daha fazla rekürrens görüldü. Kızlarda rekürrens oranı erkeklerden daha yüksekti (%36,4 vs. %17,7) ($p=0,002$). Komplike nöbetleri olan hastalarda rekürrens oranı daha yüksekti (%38,6 vs. %20,3) ($p=0,006$). Hastaların %11,4'ünde epilepsi geliştiği görüldü. Komplike nöbetleri olan hastalarda epilepsi oranı daha yüksekti (%22,8 vs. %7,6) ($p=0,002$). Rekürrens olmayan hastalarda epilepsi görülmezken, tek rekürrens olanlarda %4,8, iki rekürrens olanlarda %42,1, üç ve daha fazla rekürrens olanlarda ise %100 oranında epilepsi geliştiği görüldü ($p<0,001$). Profilaktik rektal DZP tedavisi sonrası rekürrens sayısı arttıkça epilepsi gelişme riskinin arttığı görüldü.

Sonuç: Rekürrens sayısı azaldıkça epilepsi görülme sıklığının azalması ve rekürrens olmayan hastaların hiçbirinde epilepsi görülmemesi, dikkat çekici bir bulgu olarak göze çarpmaktadır. Ancak rektal DZP profilaksisinin epilepsi gelişimi üzerine kesin etkisinin anlaşılabilmesi için geniş ölçekli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Febril Konvülsiyon, Epilepsi, Aralıklı Rektal Diazepam, Profilaksi, Çocuk

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Emine Gülşah Özdemir, Ankara University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 505 355 08 75 E-posta: gkurnaz@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-0015-5665

Geliş Tarihi/Received: 12.10.2023 Kabul Tarihi/Accepted: 25.10.2023



Introduction

Febrile seizure (FS) is the most common neurological disorder in childhood. FS was defined by International League Against Epilepsy as "seizures occurring in childhood after the age of 1 month, usually between 3 months and 6 years that are associated with a febrile illness, not caused by central nervous system (CNS) infection, without previous neonatal or unprovoked seizure and not meeting the criteria for other acute symptomatic seizures" (1).

The incidence of FS is between 2-5% in children aged 6 months to 5 years, and it peaks at 18 months (2,3). Approximately 50% of the first FS episode in children occurs in the second year of life, and the frequency of the first episode decreases before 6 months and after 3 years of age (4). Although the prognosis of FS is quite good, approximately 25-40% have a second FS, half of this group has a third FS, and 9-17% have more than three FS (5,6). While the incidence of epilepsy in the general population is 0.5-0.8%, this rate in FS varies between 2-10% in various studies. The risk of epilepsy has been reported to be 1-2% in simple FS, 4-7% in complex FS, and 30% in febrile status epilepticus (7-9).

The treatment of FS can be categorized into "acute" and "prophylactic" treatment. The main goal of acute treatment is to stop the seizure. Prophylactic treatment can be achieved through two methods: Long-Term Antiepileptic Treatment and Short-Term Intermittent Treatment during the febrile period. For Short-Term Intermittent Treatment during the febrile period, it is recommended to administer rectal diazepam (DZP) at a dose of 0.5 mg/kg every 12 hours when the body temperature is above 37.5 °C for the first 2 days of illness.

In the studies conducted so far, it has been argued that prophylactic rectal DZP treatment prevents the recurrence of FS (6,10,11), especially in patients with risk factors, but has no effect on subsequent epilepsy.

In this study, we aimed to investigate the rate of recurrence of FS and subsequent epilepsy in children who received intermittent prophylactic rectal DZP treatment.

Materials and Methods

Patients and Data Collection

The study included patients who were diagnosed with FS and given intermittent prophylactic rectal DZP treatment between 1 January 2005 and 1 December 2013 in Ankara University Child Hospital, Clinic of Pediatric Neurology (Ankara, Türkiye). We included the patients met the following conditions: no history of unprovoked seizures and continuous antiepileptic treatment, normal psychomotor development and an age between 6 months

and 5 years. Data from 774 out of 839 patients diagnosed with FS were accessed, and 229 patients who received intermittent prophylactic rectal DZP treatment were analyzed retrospectively. In this study, we documented the demographic and clinical characteristics of the patients, the number of FS recurrences before and after intermittent prophylactic rectal DZP treatment, and whether epilepsy developed in the follow-up.

Definitions

FS was diagnosed as a seizure associated with a febrile illness, not caused by CNS infection, without previous neonatal or unprovoked seizure and not meeting the criteria for other acute symptomatic seizures. Simple FS is defined as generalized, lasting less than 15 minutes, comprised of generalized tonic and clonic activity without a focal component and recurrence within 24 hours or the same febrile illness. Complex FS is defined as exhibiting one or more of the following features: 1) partial-onset or focal features; 2) prolonged duration of more than 15 minutes; 3) recurrent FS within 24 hours of the first episode; and 4) association with postictal neurological abnormalities (9). Epilepsy was defined as the occurrence of at least two episodes of a FS's in two different days. The analysis could not include the details about the type of epilepsy. The analysis could not include the details of DZP prescription (dosage, timing, etc.) for each patient, but intermittent prophylactic DZP treatment protocol of our center is to administer rectal DZP at a dose of 0.5 mg/kg every 12 hours when the body temperature is above 37.5 °C for the first 2 days of illness.

Statistical Analysis

In this study, statistical analyzes were performed using SPSS Statistics 20.0 statistical package program. The variables were investigated using visual (histograms, probability plots) and analytical methods (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk's test) to determine whether they are normally distributed. Descriptive statistical analysis methods were used to evaluate demographic and clinical data. Where appropriate mean, standard deviation, and median (minimum value-maximum value) were calculated for numeric variables. Frequency tables were used to describe categorical data. Categorical variables were compared by chi-square test and Fisher's exact test where appropriate. Mann-Whitney U test or independent samples t-test was used to compare two independent samples. One-way ANOVA or Kruskal-Wallis tests were used for 3-group comparisons. The Spearman Correlation Coefficient was used to investigate the relationship between continuous variables. The p-values obtained in the test results were evaluated at the 95% confidence level and the $\alpha=0.05$ significance level.

Ethical Consideration

The study protocol was approved by the Non-Interventional Clinical Researches Ethics Board of Ankara University (approval

no: 17-738-14, date: 27.10.2014), and written informed consent was provided by the patients' parents and by patients aged >10 years. The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration.

Results

Patient Characteristics

The study included 229 children (141 males and 88 females) who received rectal DZP prophylaxis. The median age at the first FS episode was 18 months (range 6-60). 22% of the patients were under 12 months, 54% were under 18 months, 75% were under two years old and 89% were under three years of age. The median follow-up duration was 4.4 years (range 2.1-9.3 years). During the follow-up, 57 patients (24.9%) experienced one or more recurrences of FS, while subsequent epilepsy was observed in 26 patients (11.4%). Other clinical characteristics of the patients are shown in Table 1.

Recurrence of FS after Prophylactic Rectal DZP Treatment

Recurrence of FS was observed in 57 patients (24.9%) after prophylactic rectal DZP treatment. Of 57 patients with recurrence, 21 (36.8%) had one recurrence, 19 (33.3%) had two

recurrences, and 17 (29.9%) had three or more recurrences. Recurrence of FS after rectal DZP prophylaxis was observed in 36.4% of females and 17.7% of males ($p=0.002$). The rate of recurrence after rectal DZP prophylaxis is 38.6% in patients with complex seizures and 20.3% in patients with simple seizures ($p=0.006$). There was no statistically significant difference in the rate of recurrence of FS after rectal DZP prophylaxis based on the age at the first seizure, family history of FS, and family history of epilepsy ($p=0.36$, $p=0.51$, and $p=0.39$, respectively) (Table 2). Our study also found that there was no statistically significant difference in the number of recurrences of FS after prophylactic rectal DZP treatment based on gender, age at the first seizure, seizure type, family history of FS, or family history of epilepsy ($p=0.61$, $p=0.50$, $p=0.66$, $p=0.85$ and $p=0.61$, respectively) (Table 3).

When the number of recurrences after prophylactic rectal DZP therapy in our study was examined, one recurrence was observed in 36.8% of patients, two recurrences in 33.3%, and three or more recurrences in 29.9%. When the seizure type of patients was examined, 3 or more recurrences were observed in 25.7% of patients who had simple FS, and in 36.4% of patients who had complex FS. Although it was found that the number of recurrences after prophylactic rectal DZP therapy was higher in patients with complex FS, this difference was not statistically significant.

Subsequent Epilepsy after Prophylactic Rectal DZP Treatment

During the follow-up, epilepsy occurred in 11.6% of the patients (26/229) who received prophylactic rectal DZP treatment and in 45.6% of those (26/57) who experienced recurrence after prophylaxis ($p<0.001$). While the rate of epilepsy was 7.6% in those with simple seizures, this rate was

Table 1: Demographic and clinical characteristics of patients with FS (n=229)

Gender, n (%)	Female	88 (38.4%)
	Male	141 (61.6%)
Age at first FS, months, median (range)		18 (6-60)
Follow-up duration, years, median (range)		4.4 (2.1-9.3)
Seizure type, n (%)	Simple	172 (75.1%)
	Complex	57 (24.9%)
Family history of FS, n (%)	Yes	88 (38.4%)
	No	141 (61.6%)
Family history of epilepsy, n (%)	Yes	36 (15.7%)
	No	193 (84.3%)
Number of recurrences before prophylactic treatment, n (%)	1	19 (8.3%)
	2	109 (47.6%)
	3	71 (31%)
	4	22 (9.6%)
	5	8 (3.5%)
Recurrence of FS after prophylactic treatment, n (%)	Yes	57 (24.9%)
	No	172 (75.1%)
Subsequent epilepsy after prophylactic treatment, n (%)	Yes	26 (11.4%)
	No	203 (88.6%)
Time to subsequent epilepsy, months, median (range)		24 (2-84)

FS: Febrile seizure

Table 2: Comparison of patients in terms of recurrence after prophylactic diazepam treatment

		Recurrence of FS after prophylactic treatment		p-value
		Yes (n=57)	No (n=172)	
Gender	Female	32 (36.4%)	56 (63.6%)	0.002
	Male	25 (17.7%)	116 (82.3%)	
Age at first FS, months, median (range)		18 (6-46)	18 (6-60)	0.364
Seizure type	Simple	35 (20.3%)	137 (79.7%)	0.006
	Complex	22 (38.6%)	35 (61.4%)	
Family history of FS, n (%)	Yes	24 (27.3%)	64 (72.7%)	0.510
	No	33 (23.4%)	108 (76.6%)	
Family history of epilepsy, n (%)	Yes	11 (30.6%)	25 (69.4%)	0.392
	No	46 (23.8%)	147 (76.2%)	

FS: Febrile seizure

22.8% in those with complex seizures ($p=0.002$). Epilepsy did not occur in patients without recurrence, while the rate of epilepsy was 4.8% in patients with one recurrence, 42.1% in those with two recurrences, 100% for three or more recurrences ($p<0.001$) (Table 4). In patients with epilepsy, it was shown that 3.8% of patients had one relapse, 30.8% had two relapses, and 65.4% had three or more relapses after prophylactic rectal DZP treatment ($p<0.001$). Consequently, as the number of recurrences increases after rectal DZP prophylaxis, the rate of epilepsy increases.

Discussion

FS are common in children and are generally considered to have a favorable prognosis. Some studies suggest that prophylaxis may not be necessary due to the overall good prognosis of FS. However, many other studies have demonstrated that prophylactic treatment can effectively prevent recurrence, particularly in patients with higher risk for epilepsy (6,10,11). It's worth noting that while prophylactic rectal DZP treatment has been shown to prevent recurrent FS, there is limited evidence to suggest that it can also prevent the development of epilepsy in the long term (9,12).

Of 229 patients who were started on prophylactic DZP treatment, 88 (38.4%) were female, and 141 (61.6%) were male. In previous studies, the male to female (M/F) ratio was found to be 1.2/1-1.4/1 (9,13), and in our study, the M/F ratio was found to be 1.6/1, similar to these results. It is known that it peaks in the 18th month and its incidence decreases after the age of 3 years (2,4,9). In our study, the median age of the first seizure was found to be 18 months, consistent with the literature.

Eighty-85% of children with FS have simple seizures, whereas 15% have complex seizures (9,13). In our study, it was observed that 172 (75.1%) of the patients had simple FS, and 57 (24.9%) had complex FS. The rate of patients with complex FS was found to be slightly higher than in the literature.

Family history of FS was reported to be 25-40% in patients with FS (14,15), and in our group, family history of FS was found to be 38.4%. Family history of epilepsy in patients with FS was found to be 10.3% in a previous study by Pavlidou et al. (16,17) and 8.8% in another study, and it was found to be higher with 15.7% in our study.

In our study, no recurrence was observed in 172 (75.1%) of the patients, while one or more recurrences were observed in

Table 3: Number of recurrences after prophylactic diazepam treatment

		Recurrence numbers after prophylactic diazepam treatment (n=57)			p-value
		1 (n=21)	2 (n=19)	3 or more (n=17)	
Gender, n (%)	Female	12 (37.5%)	12 (37.5%)	8 (25%)	0.619
	Male	9 (36%)	7 (28%)	9 (36%)	
Age at first FS (months) (range)		17 (7-30)	17 (8-42)	19 (6-46)	0.572
Seizure type	Simple	15 (42.9%)	11 (31.4%)	9 (25.7%)	0.669
	Complex	6 (27.3%)	8 (36.4%)	8 (36.4%)	
Family history of FS	Yes	13 (39.4%)	11 (33.3%)	9 (17.3%)	0.857
	No	8 (33.3%)	8 (33.3%)	8 (33.3%)	
Family history of epilepsy	Yes	3 (27.3%)	5 (45.5%)	3 (27.3%)	0.616
	No	18 (39.1%)	14 (30.4%)	14 (30.4%)	

FS: Febrile seizure

Table 4: Subsequent epilepsy after prophylactic diazepam treatment

		Subsequent epilepsy (n=26)		p-value
		Yes	No	
Gender	Female	11 (12.5%)	77 (87.5%)	0.666
	Male	15 (10.6%)	126 (89.4%)	
Age at first FS (month) (range)		18.5 (6-46)	18 (6-60)	0.865
Seizure type	Simple	13 (7.6%)	159 (92.4%)	0.002
	Complex	13 (22.8%)	44 (77.2%)	
Family history of FS	No	14 (9.9%)	127 (90.1%)	0.390
	Yes	12 (13.6%)	76 (86.4%)	
Family history of epilepsy	No	20 (10.4%)	173 (89.6%)	0.274
	Yes	6 (16.7%)	30 (83.3%)	
Number of recurrences after diazepam treatment	1	1 (4.8%)	20 (95.6%)	0
	2	8 (42.1%)	11 (57.9%)	
	3 or more	17 (100%)	0 (0%)	

57 patients (24.9%) after prophylactic rectal DZP treatment. In studies investigating the efficacy of prophylactic DZP treatment, recurrence rates after DZP prophylaxis were reported to be between 5% and 42% (17-23). The recurrence rate in our study was found to be among the rates reported in the literature.

When the patients were examined in terms of gender, recurrence was observed in 36.4% of girls and 17.7% of boys after rectal DZP treatment ($p=0.002$). Male gender is considered a minor risk factor for recurrence in patients who did not receive prophylaxis, and there is not yet a study investigating the effect of gender on recurrence in patients receiving prophylaxis (24).

When the patients were compared regarding seizure type, the recurrence rate was 38.6% in patients with complex FS, while this rate was 20.3% in patients with simple FS ($p=0.006$). In a study by Pavlidou et al. (16) on patients who did not receive prophylaxis, recurrence rates were found to be higher in patients with complex FS. In our study, as in many other studies (17,24-26), complex FS was thought to be a risk factor for FS recurrence.

A family history of FS is known as a definite risk factor, and a family history of epilepsy is known as a possible risk factor for FS recurrence (5,16,24,25,27). In our study, it was observed that 27.3% of the patients with a family history of FS and 23.4% of those without a family history of FS experienced recurrence after prophylactic treatment. In the study conducted by Pavlidou et al. (16), FS recurrence was significantly higher in patients with a family history of FS. In our study, while not statistically significant, there was a slightly elevated rate of recurrent episodes among patients who had a family background of FS.

Recurrence of FS was observed in 30.6% of patients with a family history of epilepsy and 23.8% of those without a family history of epilepsy. In the study of Pavlidou et al. (17), recurrence was observed in 41% of those with a family history of epilepsy and 40% of those without a family history of epilepsy, and no significant difference was found. In the study by Tarkka et al. (28) with patients who did not receive prophylaxis, recurrence was observed in 28% of patients with a family history of FS and in 22% of patients without a family history of FS; recurrence was seen in 38% of patients with a family history of epilepsy and in 22% of patients without a family history of epilepsy. In our study, although the recurrence rates were higher in patients with a family history of epilepsy compared to patients without a family history of epilepsy, no statistically significant difference was found.

In our study, subsequent epilepsy was diagnosed in 12.5% of girls and 10.6% of boys after prophylactic DZP treatment ($p=0.66$). Although there is no research investigating the effect of gender on subsequent epilepsy after prophylactic treatment, it is known that gender is not among the risk factors in studies investigating the development of epilepsy after FS in patients who did not receive prophylaxis (8,29-32).

When the age of the first seizure of patients was examined, the median age of the first seizure was 18.5 months for those

who developed epilepsy and 18 months for those who did not. It is known that the age of the first seizure is not among the risk factors for the development of epilepsy in children who have had FS (8,24,29,33,34). In a retrospective study by Vestergaard et al. (35) in patients who did not receive prophylaxis, it was argued that there is an increased risk of developing epilepsy within two years after FS in children who experience their first FS below one year of age or above three years of age. Pavlidou et al. (32) argued in their study that the first FS occurring above three years of age doubles the risk of developing epilepsy. In our study, it was found that the age of the first FS did not affect the development of epilepsy in patients who received prophylactic DZP treatment.

When patients were analyzed according to the type of seizure, epilepsy was observed in 7.6% of those who had a simple FS and 22.8% of those who had a complex FS ($p=0.002$). While the risk of developing epilepsy in the general population is known to be 0.5-0.8%, the risk of developing epilepsy in simple FS is 1-2.2%, and in complex FS is 4.1-7% (33). According to the study conducted by Annegers, the risk of epilepsy is found to be 6-8% when one complex FS feature is present, 17-22% when two features are present, and 49% when three features are present. Some publications argue that focal seizures specifically increase the risk of epilepsy (29,32), but many other studies suggest that all three features of complex seizures increase the risk of developing epilepsy (7,8,33,36). In our study, similar to previous studies, it was supported that a history of complex FS is a risk factor for subsequent epilepsy.

When we evaluate the number of recurrences after prophylactic DZP treatment, it was found that epilepsy was diagnosed in 4.8% of patients who had one recurrence after treatment, 57.9% of patients who had two recurrences, and 100% of patients who had three or more recurrences. Notably, subsequent epilepsy did not occur in patients who did not have recurrences after prophylactic DZP treatment. In our study, out of the 26 patients who developed epilepsy, a substantial majority (65.4%) had three or more recurrences after DZP prophylaxis. Additionally, 30.8% had two recurrences, while only 3.8% had a single recurrence following DZP prophylaxis. In the study by Pavlidou et al. (32), among patients who did not receive DZP prophylaxis, it was reported that epilepsy occurred in 10.4% of patients who had one recurrence, 17.9% of patients who had two recurrences, 22.9% of patients who had three recurrences and 25.8% of patients who had four or more recurrences. Other studies also support that the risk of developing epilepsy increases with the number of recurrences, as seen in the study by Berg and Shinnar (34), among patients who did not receive DZP prophylaxis, where epilepsy was observed in 4.2% of patients with one recurrence, 6.1% with two recurrences, 8.1% with three recurrences, and 20.4% with four or more recurrences. The studies conducted on patients not receiving prophylaxis also indicate an increased risk of epilepsy as the number of recurrences of FS increases, similar to our study. Taken together

with our results, this data shed light on the importance of monitoring and managing recurrences effectively to mitigate the potential development of epilepsy.

Study Limitations

The strength of our study is that it is the first study that reveals the outcomes of the patients who received intermittent rectal DZP prophylaxis in the Turkish pediatric FS cohort. The limitations of our study are its retrospective design, relatively short follow-up duration (i.e., 4.4 years), and relatively small-sized study group.

Conclusion

In our study, it was found that as the number of recurrences decreased, the rate of epilepsy also decreased, and patients without recurrence did not experience epilepsy. Although this interesting finding raises questions about whether reducing the number of recurrences can prevent the subsequent epilepsy, it is not possible to make a definitive interpretation with these results. Large scale prospective studies are needed to determine the preventive effect of prophylactic rectal DZP treatment on subsequent epilepsy.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study protocol was approved by the Non-Interventional Clinical Researches Ethics Board of Ankara University (17-738-14, date: 27.10.2014).

Informed Consent: Written informed consent was provided by the patients' parents and by patients aged >10 years.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: G.D., Concept: G.D., Design: G.D., Data Collection and Processing: E.G.Ö., M.G.K., Analysis or Interpretation: E.G.Ö., M.G.K., G.Ö.T., G.D., Literature Search: E.G.Ö., M.G.K., G.Ö.T., G.D., Writing: E.G.Ö.

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

Financial Disclosure: No funding was received.

References

- No authors listed. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1993;34:592-596.
- Steering Committee on Quality Improvement and Management, Subcommittee on Febrile Seizures American Academy of Pediatrics. Febrile seizures: clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics*. 2008;121:1281-1286.
- Gupta A. Febrile Seizures. *Continuum (Minneapolis)*. 2016;22:51-59.
- Sugai K. Current management of febrile seizures in Japan: an overview. *Brain Dev*. 2010;32:64-70.
- Sadleir LG, Scheffer IE. Febrile seizures. *BMJ*. 2007;334:307-311.
- Faraji Gavvani L, Laghousi D, Sarbakhsh P, et al. Comparing the effect of intermittent diazepam and continuous phenobarbital in preventing recurrent febrile seizures among children under 6 years old: A systematic review and meta-analysis. *J Res Med Sci*. 2023;28:38.
- Nelson KB, Ellenberg JH. Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. *N Engl J Med*. 1976;295:1029-1033.
- Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB, et al. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Engl J Med*. 1987;316:493-498.
- Chung S. Febrile seizures. *Korean J Pediatr*. 2014;57:384-395.
- Fayyazi A, Pezeshki N, Hosseini F, et al. Effectiveness of prophylaxis treatment in the acute febrile stage of febrile seizure in children under five years old. *Iran J Child Neurol*. 2022;16:97-104.
- Leung JS. Febrile Seizures: An updated narrative review for pediatric ambulatory care providers. *Curr Pediatr Rev*. 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36043723/>
- Leung AK, Hon KL, Leung TN. Febrile seizures: an overview. *Drugs Context*. 2018;7:212536.
- Baram TZ, Shinnar S. Febrile seizures. San Diego: Academic Press; 2002. P. 337.
- Frantzen E, Lennox-Buchthal M, Nygaard A, et al. A genetic study of febrile convulsions. *Neurology*. 1970;20:909-917.
- Özmen M. Febril Konvülsiyon. *Temel Pediatri*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2010. s. 1264-7.
- Pavlidou E, Tziritidou M, Kontopoulos E, et al. Which factors determine febrile seizure recurrence? A prospective study. *Brain Dev*. 2008;30:7-13.
- Pavlidou E, Tziritidou M, Panteliadis C. Effectiveness of intermittent diazepam prophylaxis in febrile seizures: long-term prospective controlled study. *J Child Neurol*. 2006;21:1036-1040.
- Autret E, Billard C, Bertrand P, et al. Double-blind, randomized trial of diazepam versus placebo for prevention of recurrence of febrile seizures. *J Pediatr*. 1990;117:490-494.
- Mosquera C, Rodriguez J, Cabrero A, et al. [Preventing the recurrence of febrile seizures: intermittent prevention with rectal diazepam compared with continuous treatment with sodium valproate]. *An Esp Pediatr*. 1987;27:379-381.
- Rosman NP, Colton T, Labazzo J, et al. A controlled trial of diazepam administered during febrile illnesses to prevent recurrence of febrile seizures. *N Engl J Med*. 1993;329:79-84.
- Uhari M, Rantala H, Vainionpää L, et al. Effect of acetaminophen and of low intermittent doses of diazepam on prevention of recurrences of febrile seizures. *J Pediatr*. 1995;126:991-995.
- Verrotti A, Latini G, di Corcia G, et al. Intermittent oral diazepam prophylaxis in febrile convulsions: its effectiveness for febrile seizure recurrence. *Eur J Paediatr Neurol*. 2004;8:131-134.
- Hirabayashi Y, Okumura A, Kondo T, et al. Efficacy of a diazepam suppository at preventing febrile seizure recurrence during a single febrile illness. *Brain Dev*. 2009;31:414-418.
- Kliegman R, Stanton B, St. Geme JW, et al. *Nelson textbook of pediatrics*. Edition 20. ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016.
- Knudsen FU. Febrile seizures: treatment and prognosis. *Epilepsia*. 2000;41:2-9.
- Jeong JH, Lee JH, Kim K, et al. Rate of and risk factors for early recurrence in patients with febrile seizures. *Pediatr Emerg Care*. 2014;30:540-545.
- Berg AT, Shinnar S, Darefsky AS, et al. Predictors of recurrent febrile seizures. A prospective cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997;151:371-378.
- Tarkka R, Rantala H, Uhari M, et al. Risk of recurrence and outcome after the first febrile seizure. *Pediatr Neurol*. 1998;18:218-220.
- Verity CM, Golding J. Risk of epilepsy after febrile convulsions: a national cohort study. *BMJ*. 1991;303:1373-1376.
- Trinka E, Unterrainer J, Haberlandt E, et al. Childhood febrile convulsions--which factors determine the subsequent epilepsy syndrome? A retrospective study. *Epilepsy Res*. 2002;50:283-292.
- Patel N, Ram D, Swiderska N, et al. Febrile seizures. *BMJ*. 2015;351:h4240.
- Pavlidou E, Panteliadis C. Prognostic factors for subsequent epilepsy in children with febrile seizures. *Epilepsia*. 2013;54:2101-2107.
- Shinnar S, Glauser TA. Febrile seizures. *J Child Neurol*. 2002;17(Suppl 1):44-52.
- Berg AT, Shinnar S. Unprovoked seizures in children with febrile seizures: short-term outcome. *Neurology*. 1996;47:562-568.
- Vestergaard M, Pedersen CB, Sidenius P, et al. The long-term risk of epilepsy after febrile seizures in susceptible subgroups. *Am J Epidemiol*. 2007;165:911-918.
- Berg AT, Shinnar S. Complex febrile seizures. *Epilepsia*. 1996;37:126-133.

Access of Children with Cerebral Palsy to Rehabilitation and Special Education Services During the COVID-19 Pandemic

COVID-19 Pandemi Sürecinde Serebral Palsili Çocukların Rehabilitasyon ve Tedavi Hizmetlerine Ulaşımlarının Değerlendirilmesi

© Sevgi Esra Özdemir Tekeş, © Yuzlem Gyuner Sidzhimli, © Mehmet Tekeş, © Birkan Sonel Tur, © Şehim Kutlay

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Abstract

Objectives: Prohibitions and precautions implemented due to the coronavirus disease-2019 (COVID-19) pandemic have disrupted children with cerebral palsy (CP) from accessing special education, rehabilitation and medical care. This study aimed to determine the changes and problems of children with CP regarding health and special education due to the COVID-19 pandemic.

Materials and Methods: Hundred children were included with CP who were followed up with a diagnosis of CP in the Ankara University Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Pediatric Rehabilitation Unit. Hundred patients aged 0-18 years, who accepted to participate, were included between January 1, 2021 and January 31, 2022. Afterwards, questions were asked to the parents within the scope of the questionnaire consisting of 25 open- and close-ended questions.

Results: Hundred children with CP [47 female, 53 male; mean age 7.4 (2-16 years)] were included. It was determined that 19% of children had COVID-19 infection and only 2 children had impaired functional status. It was determined that 38% of children could not continue special education, but 81% could go to regular outpatient clinic control. It was observed that 31 (31%) children needed botulinum toxin injection and only 17 children were injected. It was noted that 92% of the participants had internet access at home, but only 2 (2%) had knowledge about telemedicine or telerehabilitation. In this process, it was seen that 44% of the participants continued their home exercises every day and 30% of them performed more than 3 days a week.

Conclusion: It was determined that, pediatric patients with CP who needed special education and rehabilitation were affected due to the COVID-19 pandemic. Difficulty in accessing interventional procedures such as botulinum toxin injection, special education services and the use of telerehabilitation were identified as the most affected areas. This pandemic has taught us that we should include alternative approaches such as telemedicine and telerehabilitation in the rehabilitation program to minimize these effects.

Key Words: Cerebral Palsy, COVID-19, Rehabilitation, Telerehabilitation, Telemedicine

Öz

Amaç: Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) pandemisi nedeniyle uygulanan önlemler serebral palsili (SP) çocukların özel eğitim, rehabilitasyon ve tıbbi tedavilere erişimlerinde kesintilere neden olmuştur. Bu çalışmada, COVID-19 pandemisi nedeniyle SP'li çocukların ve ailelerinin, sağlık ve eğitim ile ilgili yaşadıkları değişimleri ve sorunları belirlemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Pediyatrik Rehabilitasyon Ünitesi'nde SP tanısı ile izlenen 100 SP'li çocuk dahil edilmiştir. Açık ve kapalı 25 sorudan oluşan anket formu ile 1 Ocak 2021-31 Ocak 2022 arasında değerlendirme yapılmıştır.

Bulgular: Çocukların 47'si kız, 53'ü erkek olup ortalama yaş 7,4'tür (2-16 yaş). SP tiplerine göre dağılımları ise; %30'u hemiplejik, %49'u diplejik ve %21'i tüm vücut tutulumlu şeklindeydi. SP'li çocukların %19'unun COVID-19 enfeksiyonu geçirdiği ve sadece 2 tanesinin fonksiyonel durumunda bozulma olduğu görüldü. SP'li çocukların %38'i pandemi sürecinde özel eğitime devam edememiştir, buna karşılık %81'inin düzenli fiziksel tıp ve rehabilitasyon polikliniği kontrolüne gidebildiği saptanmıştır. Otuz bir hastanın pandemi sürecinde botulinum toksin enjeksiyonu ihtiyacının

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Sevgi Esra Özdemir Tekeş, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 506 644 45 92 E-posta: esra3044@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0009-0006-9272-4840

Geliş Tarihi/Received: 26.07.2023 Kabul Tarihi/Accepted: 06.10.2023



Copyright© 2023 The Author. Published by Galenos Publishing House on behalf of Ankara University Faculty of Medicine. This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License. Copyright© 2023 Yazar. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi adına Galenos Yayinevi tarafından yayımlanmıştır. Bu eser, Creative Commons Non-Commercial 4.0 Uluslararası Lisansı altında lisanslanmıştır.

Öz

olduğu ve yalnızca 17 hastaya botulinum toksin enjeksiyonu yapıldığı görülmüştür. Katılımcıların %92'si evinde internet erişimi olduğunu, ancak katılımcılardan sadece 2 tanesinin (%2) teletıp veya telerehabilitasyon konusunda bilgi sahibi olduğu dikkat çekmiştir. Bu süreçte %68 hastanın evde egzersizlerinin yaptırıldığı ve bu hastaların %44'ünün her gün, %30'unun ise haftada 3 günden fazla ev egzersizlerine devamlılık sağladığı görülmüştür.

Sonuç: COVID-19 pandemisi nedeniyle tüm hasta grupları gibi özel eğitim ve rehabilitasyon ihtiyacı duyan SP'li çocuk yaş grubu hastaların da etkilendiği saptanmıştır. En sık etkilenen alanlar olarak; özel eğitim hizmetleri, botulinum toksin enjeksiyonu gibi girişimsel işlemlere ulaşımında güçlük ve telerehabilitasyon uygulamalarının yaygın olarak kullanılmadığı saptanmıştır. Günümüzde teknolojiye gelişmeler, birçok medikal alanda kullanılmaktadır, bu pandemi nedeniyle görüyoruz ki teknolojiye bu gelişimleri teletıp ve telerehabilitasyon alanlarına uyarlayarak rehabilitasyon programlarına daha sık dahil etmeliyiz.

Anahtar Kelimeler: Serebral Palsi, COVID-19, Rehabilitasyon, Telerehabilitasyon, Teletıp

Introduction

Cerebral palsy (CP) is a group of disorders affecting the development of movement and posture, causing activity limitation (1). It is the most common cause of childhood disability. In Türkiye the prevalence was reported to be 4.4 per 1000 live births (2). The aim of the clinical management of children with CP is to maximize functions and participation in activities and community and prevent or minimize the occurrence of CP complications such as joint contracture, delay surgical interventions as much as possible, and provide new skills appropriate for the child's age and functional status. In our country, rehabilitation services for children with CP are carried out in hospitals and private physical therapy centers special education institutions.

The novel coronavirus disease-2019 (COVID-19) outbreak in December 2019 in Wuhan, China. It was declared a pandemic by the World Health Organization on March 11, 2020, with its rapid spread all over the world. COVID-19 is less severe among children compared to adults, and most of children are diagnosed with asymptomatic or mild disease (3,4). However, 6.7% patients may show severe disease, especially the ones with comorbidities such as neurological disorders (5). Due to the lack of effective vaccination protocols or effective antiviral therapies, strict public health precautions such as social isolation are the most effective means of reducing cases and deaths in most countries (6).

The importance of rehabilitation for patients with chronic neurological disease has been emphasized in many articles (7,8). However, due to the pandemic, these activities had to be suspended. The CP rehabilitation team is also at risk of contamination, as other health care professionals. During this period, disruptions occurred in the routine rehabilitation services of the patients. It is thought that there may be problems such as lack of access to rehabilitation, inability to renew

existing assistive devices or prescribe a new device, inability to perform botulinum toxin A injection or prescribe oral anti-spasticity medicines. Because most of the physical medicine and rehabilitation clinics were closed and turned into COVID-19 clinics, the teams are also involved in the filiation groups or in the direct follow-up of COVID-19 patients. In addition, special education institutions were closed during this period. Both the changes in rehabilitation services and the problems experienced by the patients and their families during the pandemic period (not being able to leave the house, etc.) can cause complications such as soft tissue problems and bone deformities, and regression in motor skills. Suggested model of rehabilitation approach during social isolation period is telerehabilitation; where rehabilitation professionals interact with patients remotely via telecommunication devices to provide rehabilitation assistance (9).

Telemedicine or telerehabilitation is a new and challenging method for many healthcare professionals around the world. In our country, telerehabilitation applications have started to be implemented, albeit limited, in this period.

Despite the importance of social isolation in both control strategies for pandemic and protection of at-risk groups, it negatively affects the biopsychosocial life of the pediatric population with chronic neurological disease. Due to isolation, these patients may have problems in accessing special education, rehabilitation or medical treatments.

There are few studies examining the rehabilitation process during the COVID-19 pandemic in the 0-18 age group with a diagnosis of CP (10-15). In the studies conducted, the rates of COVID-19 infection of children with CP during the lockdown period, the possibilities of reaching special education or hospitals, and the use of telemedicine and telerehabilitation facilities were investigated. Most of these studies cover the 3-month period in the lockdown period. We planned this study to evaluate the situation in our own clinic due to the feedback and demand from the patients we followed up during pandemic,

to investigate the situation in a year when the number of cases was the highest, and to contribute to the literature.

This study aimed to determine the changes and problems of children with CP and their families regarding health and special education due to the COVID-19 pandemic.

Materials and Methods

Children who were followed up in Pediatric Rehabilitation Unit of Physical Medicine and Rehabilitation Department, Ankara University Faculty of Medicine with the diagnosis of CP were invited to participate in the study. Hundred patients aged 0-18 years, who accepted to participate, were included between January 1, 2021 and January 31, 2022. This research was conducted within the scope of good clinical practice. The research was carried out with the decision of Ankara University Faculty of Medicine, Human Research Ethics Committee numbered İ2-128-21, and dated 19.02.2021.

The patients who accepted to participate were informed about the study and invited after routine outpatient control examinations. Afterwards, questions were asked to the parents within the scope of the questionnaire consisting of 25 open- and close-ended questions (SEÖT, MT, ŞK, BST). The survey was administered only once. The interview took about 15 minutes.

Questionnaire consists of 5 main headings;

1. Special education, physical medicine and rehabilitation outpatient follow-up, home exercises programme,
2. Medical treatment, injection, supplemental vitamin,
3. Assistive device,
4. COVID-19 infection assessment,
5. Internet access at home, telemedicine and telerehabilitation.

Inclusion Criterias

Patients with CP aged 0-18 years who applied to Ankara University Faculty of Medicine physical medicine and rehabilitation, Pediatric Rehabilitation Unit and volunteered to participate in the study and/or their parents reported.

Exclusion Criterias

Those who did not volunteer to participate in the study.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using the R Statistical Software version 3.6.2 (R Statistical Software, Institute for Statistics and Mathematics, Vienna, Austria) was used in the analysis of the data. While descriptive statistics were used for demographic data (mean \pm standard deviation), percentage distribution was used in the answers to the questionnaire questions.

Results

A total of 100 children, 47 female and 53 male, with a diagnosis of CP, aged 0-18 years, with a mean age of 7.4 (2-16 years), were included in the study. Thirty (30%) of the children included in the study were hemiplegic type CP, 49 (49%) diplegic type CP, and 21 (21%) had quadriplegic CP. The characteristics of the children showing age, gender and type of involvement are presented in Table 1.

The evaluation results of the patients for COVID-19 infection are presented in Table 2.

During the pandemic, %38 of children with CP could not continue special education. The most common reason for this was stated as the closure of special education centers. On the other hand, it was determined that 81% of the participants were able to go to regular physical medicine and rehabilitation outpatient clinic control. Most of the children who use regular medicine (36%) did not have any problems in the supply of drugs because they could buy drugs directly by applying to the pharmacy. It was determined that 28 (28%) children using anti-epileptic drugs used their drugs without stopping, and 1 child did not use anti-spastic drugs. Sixty-seven (67%) children used assistive devices for resting and walking, 36 (53.7%) renew their orthosis, and the majority (78.4%) had no problems with orthosis replacement. It was observed that 31 children needed botulinum toxin A injection during the pandemic and only 17 children were given botulinum toxin A injections. It was determined that 21 children could not use a face mask due to being restless and crying.

Table 1: Demographic information of the participants (n=100)

Age (years) [mean (min.-max.)]		7.4 (2-16)
Gender n (%)	Female	47 (47%)
	Male	53 (53%)
CP type n (%)	Hemiplegic	30 (30%)
	Diplegic	49 (49%)
	Quadriplegic	21 (21%)
min.-max.: Minimum-maximum, CP: Cerebral palsy		

Table 2: Assessment for COVID-19 infection

	Yes n (%)
Have you had a COVID-19 infection?	19 (19%)
Has there been any deterioration in functional status after COVID-19 infection?	2 (10.5%)
After the COVID-19 infection was over, was she/he able to return to her/his old rehabilitation program?	17 (89.5%)
Have family members had COVID-19 infection?	52 (52%)
COVID-19: Coronavirus disease-2019	

Although 92% of the parents stated that they had internet access at home and 76% used the internet for their child with CP, only 2 (2%) of the parents were found to have knowledge about telemedicine or telerehabilitation and 2% of the families participated in the telerehabilitation program.

In this process, it was stated that 68% of the children continued to exercise at home, and 44% did home exercises every day, and 30% did more than 3 days a week.

Discussion

The COVID-19 pandemic has caused social, economic, physical and psychological changes in the all the people. During this period, it was observed that children with CP who needed special education and rehabilitation were affected as well as all people. During the isolation period, when full lockdown is experienced, they were restricted from going to special education and routine outpatient clinic control. Since special education centres were closed between March 16 and June 15, 2020 in our country, children with CP could not continue special education for about 3 months. With the measures taken later, most of the children attended special education regularly. It has also been observed that most of the children do the regular home exercise program under the supervision of their families.

In this study, it was observed that children with CP had a lower rate of COVID-19 infection during the pandemic. Other family members, on the other hand, had a higher rate of COVID-19 infection. Most children with CP who had COVID-19 infection were able to return to their old rehabilitation program after infection. In the study conducted by Karbuz et al. (16), covering pediatric cases between March 16 and June 15, 2020, it was determined that there were 1156 pediatric patients with COVID-19 infection, and the mean age of these children was 10.75.

In the study conducted by Akpınar et al. (10), COVID-19 infection was detected in the immediate family members, coworkers and relatives of 39 families, and the father in one family had COVID-19 infection. Cankurtaran et al. (14) found that 5 (5.3%) children and 13 (13.8%) caregivers had of COVID-19 infection. We think that children with CP have a lower incidence of COVID-19 infection, as their social contacts are restricted more than other individuals during the pandemic. In the study conducted by Capan et al. (17), in which 309 children with CP, spina bñida and neuromuscular disease diagnoses were included, 2 (0.6%) children diagnosed with Angelman Syndrome and Becker Muscular Dystrophy had COVID-19 infection.

In our hospital, which provides tertiary health care, regular follow-up of children with CP was continued during the pandemic. Thanks to the arrangements made for the direct supply of the prescribed drugs from the pharmacy, most of the

patients using regular drugs had no difficulty in obtaining their drugs. Compared to their access to oral medical treatments, they had difficulty accessing treatments such as botulinum toxin A injection. Botulinum toxin A injections are performed under anesthesia in operating rooms; during the pandemic, the number of these procedures has been reduced as there is a risk of infection, so their access to these treatments has decreased.

Akpınar et al. (10), in their study between 28 May and 26 June 2020, found that 42 (20.4%) children postponed their routine outpatient clinic appointments and 26 (12.6%) children postponed their botulinum toxin A injection appointments, but all children took antiepileptic and antispastic drugs. Twenty-three (11.2%) children did not exercise at home during the pandemic, 86 (41.7%) children performed a regular home exercise program (at least 3 days a week, 30 minutes), while 97 (47.1%) children applied the home exercise program irregularly (10).

In another study, it was found that 63 (67.1%) children did not come to their routine control during the pandemic and 9 (9.6%) children were injected with botulinum toxin A. Thirty-two (34%) children continued their routine physical therapy sessions, and 50 (53.2%) children continued their routine physical therapy sessions despite taking a break between March 2020 and November 30, 2020. Twelve children stopped attending physical therapy sessions (14).

It was reported that 247 (80%) children had scheduled physical medicine and rehabilitation outpatient clinic appointments during the lockdown period, but only 14 (6%) of them showed up for their appointment, 172 (70%) children's families did not prefer to go to the hospital by Capan et al. (17). It was determined that 24% of children's appointments were canceled because physical medicine and rehabilitation physicians were assigned to COVID-19 clinics. It was observed that 94% of the children in this study could not attend the planned special education and speech language therapy sessions, 12 children could attend the telerehabilitation sessions, and 2 children continued the exercise program at home with a physiotherapist. Seventy three (25%) of the families and caregivers reported that they did not apply home exercises, 49 (17%) reported that they continued home exercises but they did not find it sufficient. Botulinum toxin A injection was administered to 91 of 137 children with CP in this study before the pandemic and re-injection was planned for 44 children during the pandemic, but 40 (91%) children could not be injected. As the reasons for this situation; It was observed that families did not prefer to go to the hospital during the pandemic (74%), appointments were delayed (10%) due to changes in the health system, families could not get an appointment (8%) or personal reasons (8%) (17).

In these studies, it was thought that most of the children could not go to the routine outpatient clinic control because the

evaluation was made during the full lockdown period. Although our study also covers the lockdown period between March-June 2020, since we evaluated a one-year period between January 1, 2021 and January 31, 2022, the rates of attendance to routine outpatient clinic control and special education were found to be higher.

It has been observed that most of the children using orthoses continue to use the device and have no problems with device replacement. In the study of Cankurtaran et al. (14), it was found that 29 (30.9%) children did not continue to use orthoses during the pandemic.

Since the COVID-19 pandemic occurred unexpectedly and suddenly, of course, it effected the entire health system, including rehabilitation practices. During the pandemic, the field of pediatric rehabilitation had to find new and creative applications such as telemedicine and telerehabilitation to support children with CP and their families. There are studies showing the positive effects of telerehabilitation in patients with CP during the COVID-19 pandemic. Cristinziano et al. (18) found that telerehabilitation had a positive effect on gross motor function and stated that could help the patient or caregiver to acquire skills in performing home exercises. Celikel et al. (19) found that motor learning-based telerehabilitation had positive effects on quality of life. According to these studies telerehabilitation can be considered an effective tool that can temporarily replace the in-person therapy especially during situations like COVID-19 pandemic.

In this study and other studies, it has been emphasized that health services can be continued with telemedicine and telerehabilitation applications in situations that require social isolation such as the COVID-19 pandemic (11,15). However, in our study, we found that only 2% of their families have knowledge about telemedicine or telerehabilitation and participated in the telerehabilitation program.

It was reported that 77% of children's examinations were canceled or postponed during the lockdown period of the COVID-19 pandemic in France between on 6-17 April 2020, it was determined that 77% of the children's medical consultations were canceled or postponed. It has been stated that 4% of ongoing medical consultations were conducted face-to-face, and 18% by telemedicine method (13).

In Italy, 5.9% of 68 children attended special education during the COVID-19 pandemic, 23.5% attended a structured telerehabilitation program, 42.6% attended the program directed by the physiotherapist by phone or video call, 16.1% continued home exercises only with family without supervision. It was found that 13.2% of them continued to exercise, and 13.2% left the exercise program completely (12).

In European data, we see that telemedicine applications are used more than in our country. As a result of our experiences from this pandemic, it is clear that telerehabilitation practices should be a part of rehabilitation programs in our country as well.

Study Limitations

Limitations of this study are; the sample size of the study is quite small and consists of children with CP followed in the university hospital. Therefore, the findings cannot be generalized to all children with CP in our country. Secondly, the information of the families of the children included in the study was not evaluated.

Conclusion

In conclusion, although there were some limitations in accessing health services during the COVID-19 pandemic, it was determined that the most basic problem was that children with CP could not continue special education and that telerehabilitation practices were not used enough in our country. Today, developments in technology are used in many medical fields. Due to this pandemic, we see that we should include these developments in technology more frequently in rehabilitation programs by adapting them to the fields of telemedicine and telerehabilitation. Thus, we can use telerehabilitation methods to maintain rehabilitation practices, especially during periods that require social isolation, such as pandemics. We suggest that future studies which evaluate the effects of telerehabilitation on motor functions and quality of life of children with CP could provide more information. And comparing the effects of telerehabilitation and face-to-face treatment could give further information about the rehabilitation of children with CP.

Ethics

Ethics Committee Approval: The research was carried out with the decision of Ankara University Faculty of Medicine, Human Research Ethics Committee numbered İ2-128-21, and dated 19.02.2021.

Informed Consent: The patients who accepted to participate were informed about the study and invited after routine outpatient control examinations.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept: S.E.Ö.T., Y.G.S., M.T., B.S.T., Ş.K., Design: S.E.Ö.T., Y.G.S., M.T., B.S.T., Ş.K., Data Collection and Processing: S.E.Ö.T., Y.G.S., M.T., B.S.T., Ş.K., Analysis or Interpretation: S.E.Ö.T., Y.G.S., M.T., B.S.T., Ş.K., Literature Search: S.E.Ö.T., Y.G.S., M.T., B.S.T., Ş.K., Writing: S.E.Ö.T., Y.G.S., M.T., B.S.T., Ş.K.

Conflict of Interest: The authors declared that there was no conflict of interest during the preparation and publication of this article.

Financial Disclosure: The authors declared that they did not receive any financial support during the research and authoring of this article.

References

- Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl.* 2007;109:8-14.
- Serdaroğlu A, Cansu A, Ozkan S, et al. Prevalence of cerebral palsy in Turkish children between the ages of 2 and 16 years. *Dev Med Child Neurol.* 2006;48:413-416.
- Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics.* 2020;145:e20200702.
- Tezer H, Bedir Demirdağ T. Novel coronavirus disease (COVID-19) in children. *Turk J Med Sci.* 2020;50:592-603.
- Pathak EB, Salemi JL, Sobers N, et al. COVID-19 in Children in the United States: Intensive Care Admissions, Estimated Total Infected, and Projected Numbers of Severe Pediatric Cases in 2020. *J Public Health Manag Pract.* 2020;26:325-333.
- Wilder-Smith A, Freedman DO. Isolation, quarantine, social distancing and community containment: pivotal role for old-style public health measures in the novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak. *J Travel Med.* 2020;27:taaa020.
- Longo E, de Campos AC, Palisano RJ. Let's make pediatric physical therapy a true evidence-based field! Can we count on you? *Braz J Phys Ther.* 2019;23:187-188.
- Neves E. Trends in Neuropediatric Physical Therapy. *Frontiers in Public Health.* 2013;1:5.
- Russell TG. Physical rehabilitation using telemedicine. *J Telemed Telecare.* 2007;13:217-220.
- Akpınar P, Aktas I, Unlu Ozkan F, et al. Rehabilitation status of children with cerebral palsy and anxiety of their caregivers during the COVID-19 pandemic. *North Clin Istanbul.* 2021;8:545-553.
- Ben-Pazi H, Beni-Adani L, Lamdan R. Accelerating Telemedicine for Cerebral Palsy During the COVID-19 Pandemic and Beyond. *Front Neurol.* 2020;11:746.
- Bertamino M, Cornaglia S, Zanetti A, et al. Impact on rehabilitation programs during COVID-19 containment for children with pediatric and perinatal stroke. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2020;56:692-694.
- Cacioppo M, Bouvier S, Bailly R, et al. Emerging health challenges for children with physical disabilities and their parents during the COVID-19 pandemic: The ECHO French survey. *Ann Phys Rehabil Med.* 2021;64:101429.
- Cankurtaran D, Tezel N, Yildiz SY, et al. Evaluation of the effects of the COVID-19 pandemic on children with cerebral palsy, caregivers' quality of life, and caregivers' fear of COVID-19 with telemedicine. *Ir J Med Sci.* 2021;190:1473-1480.
- Meireles ALF, de Meireles LCF. Impact of Social Isolation due to the COVID-19 Pandemic in Patients With Pediatric Disorders: Rehabilitation Perspectives From a Developing Country. *Phys Ther.* 2020;100:1910-1912.
- Karbuz A, Akkoc G, Bedir Demirdağ T, et al. Epidemiological, Clinical, and Laboratory Features of Children With COVID-19 in Turkey. *Front Pediatr.* 2021;9:631547.
- Capan N, Özyemişçi Taşkıran Ö, Karadağ Saygı E, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on children with disabilities and their parents or caregivers. *Turk J Phys Med Rehabil.* 2023;69:75-82.
- Cristinziano M, Assenza C, Antenore C, et al. Telerehabilitation during COVID-19 lockdown and gross motor function in cerebral palsy: an observational study. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2022;58:592-597.
- Celikel R, Ramazanoglu E, Talu B. The effect of motor learning-based telerehabilitation on quality of life of children with cerebral palsy during the COVID-19 pandemic. *Arch Pediatr.* 2023;30:383-388.

The Assessment of Vascular Calcification, Arterial Stiffness, and Nutritional Status in Patients on Hemodialysis, A 5-Year Follow-up Study

Hemodiyaliz Hastalarında Vasküler Kalsifikasyon, Arteriyel Sertlik ve Nütrisyonel Durumun Değerlendirilmesi, 5 Yıllık Takip Çalışması

Yelda Öztürk¹, Şiyar Erdoğmuş², Zeynep Kendi Çelebi², Merve Güner³, Meltem Halil³, Neval Duman⁴

¹Eskişehir City Hospital, Clinic of Geriatrics, Eskişehir, Türkiye

²Başkent University Faculty of Medicine, Department of Nephrology, Ankara, Türkiye

³Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Geriatrics, Ankara, Türkiye

⁴Ankara University Faculty of Medicine, Department of Nephrology, Ankara, Türkiye

Abstract

Objectives: This study aimed to find out the relationship between vascular calcification, arterial stiffness, and nutritional status, and investigate their effects on 5-year mortality.

Materials and Methods: This study included 79 hemodialysis patients. Fetuin-A and FGF-23 levels were measured. The average blood pressure (BP) of the previous 12 months was used. The abdominal aortic calcification (AAC) score was measured from lateral abdominal radiographs. Carotid-femoral pulse wave velocity (cf-PWV) was used for arterial stiffness assessment. The geriatric nutritional risk index (GNRI) was used for nutritional status, and calculated as the following formula; $[14.89 \times \text{serum albumin (g/dL)}] + (41.7 \times \text{body weight/ideal body weight})$.

Results: Twenty-five (31.6%) of 79 patients died within 5 years. When the alive and deceased groups were compared age ($p=0.001$), diabetes mellitus ($p=0.041$), GNRI ($p=0.019$), AAC score ($p=0.009$), cf-PWV ($p=0.003$), albumin ($p=0.030$), C-reactive protein ($p=0.003$), mean systolic BP before dialysis ($p=0.018$), and mean diastolic BP before dialysis ($p=0.045$) were significantly different between two groups, whereas Fetuin-A and FGF-23 were not. AAC score above 3 points [area under the curve (AUC): 0.682], cf-PWV above 8.1 (AUC: 0.727), and GNRI score 99.2 and lower (AUC: 0.663) had estimated 5-year mortality well. GNRI was the only independent variable (hazard ratio: 0.924, $p=0.047$) in multivariable cox regression analysis.

Conclusion: There was a close relationship between AAC score, GNRI, cf-PWV, and long-term mortality. The cf-PWV and its close relationship with average BP measurements must be assessed for future studies. Following GNRI must be targeted for its crucial role as an independent factor of mortality.

Key Words: Vascular Calcification, Arterial Stiffness, Nutrition, FGF-23, Fetuin-A

Öz

Amaç: Bu çalışmada vasküler kalsifikasyon, arter sertlik ve nütrisyonel durum arasındaki ilişkinin ortaya çıkarılması ve 5 yıllık mortalite üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 79 hemodiyaliz hastası dahil edildi. Fetuin-A ve FGF-23 kan seviyeleri ölçüldü. Önceki 12 ayın ortalama kan basıncı (KB) değerleri kullanıldı. Abdominal aortik kalsifikasyon (AAK) skoru lateral abdominal grafilerden ölçüldü. Arteriyel sertliğin değerlendirmesinde karotis-femoral nabız dalga hızı (kf-NDH) kullanıldı. Nütrisyonel durumun değerlendirilmesi için geriyatrik nütrisyonel risk indeksi (GNRI) kullanıldı. GNRI formülü; $[14,89 \times \text{serum albümini (g/dL)}] + (41,7 \times \text{vücut ağırlığı/ideal vücut ağırlığı})$.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Yelda Öztürk, Eskişehir City Hospital, Clinic of Geriatrics, Eskişehir, Türkiye

Tel.: +90 533 615 12 86 E-posta: yeldaotzurtk67@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3847-0967

Geliş Tarihi/Received: 12.07.2023 Kabul Tarihi/Accepted: 23.10.2023



Copyright© 2023 The Author. Published by Galenos Publishing House on behalf of Ankara University Faculty of Medicine. This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License. Copyright© 2023 Yazar. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi adına Galenos Yayinevi tarafından yayımlanmıştır. Bu eser, Creative Commons Non-Commercial 4.0 Uluslararası Lisansı altında lisanslanmıştır.

Öz

Bulgular: Yetmiş dokuz hastanın 25'i (%31,6) 5 yıl içinde öldü. Sağkalan ve ölen gruplar karşılaştırıldığında yaş ($p=0,001$), diabetes mellitus ($p=0,041$), GNRI ($p=0,019$), AAK skoru ($p=0,009$), kf-NDH ($p=0,003$), albümin ($p=0,030$), C-reaktif protein ($p=0,003$), diyaliz öncesi ortalama sistolik KB ($p=0,018$) ve diyaliz öncesi ortalama diyastolik KB ($p=0,045$) açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunurken, Fetuin-A ve FGF-23 açısından fark bulunmadı. AAK skoru >3 [eğri altında kalan alan (AUC): 0,682], kf-NDH $>8,1$ (AUC: 0,727) ve GNRI $\leq 99,2$ (AUC: 0,663) 5 yıllık mortaliteyi öngören değerler olarak bulundu. Çok değişkenli Cox regresyon analizinde GNRI tek bağımsız değişkendi (tehlike oranı: 0,924, $p=0,047$).

Sonuç: AAK skoru, GNRI, kf-NDH ve uzun dönem mortalite arasında yakın ilişki mevcuttur. Kf-NDH ve ortalama KB ölçümleri ile yakın ilişkisi gelecekteki çalışmalar için değerlendirilmelidir. Bağımsız bir mortalite faktörü olarak kritik rolü nedeniyle GNRI skorlarının takibi hedeflenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Vasküler Kalsifikasyon, Arteriyel Sertlik, Beslenme, FGF-23, Fetuin-A

Introduction

Cardiovascular diseases are leading the major problems in patients with chronic kidney disease, especially for end-stage kidney disease, and cause serious morbidity and mortality (1). Vascular calcification forms the basis of cardiovascular diseases. Age, diabetes mellitus, hypertension, hyperlipidemia, obesity, and tobacco are known as traditional risk factors for vascular calcification. On the other hand, poor nutrition, chronic inflammation, factors related with bone-mineral disorders, duration of dialysis, and dialysis modality constitute the non-traditional risk factors (2). Fetuin-A is a glycoprotein that acts as a protective factor for vascular calcification in end-stage kidney disease (3). FGF-23 plays a role in bone-mineral homeostasis. Higher levels of FGF-23 are correlated with abnormal mineral metabolism, but the role of FGF-23 on vascular calcification is controversial (1). Lateral abdominal radiograph is recommended by KDIGO to assess aortic vascular calcification, and it is an easy and cost-effective method to measure (4). Another vascular calcification-related definition is arterial stiffness, and pulse wave velocity is used to measure it.

Arterial stiffness and vascular calcification are emerging as markers of cardiovascular disease risk (5).

In dialysis patients, reduced protein and energy intake, hypercatabolism, metabolic acidosis, reduced physical activity, reduced anabolism, comorbidities, and dialytic treatment cause poor nutrition. It is also called protein-energy wasting (6). In the literature, the close relationship between malnutrition, inflammation, and vascular calcification is a well-known condition. Therefore, there are existing terminations like "malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome" and "malnutrition-inflammation complex syndrome" (7). Geriatric nutritional risk index (GNRI), which is calculated by using body weight, height, and serum albumin level, has been recently revealed as a very simple and objective tool to assess nutritional status in chronic kidney disease. Therefore, GNRI has been used not only to assess malnutrition but also to predict mortality (8).

In this study, we aimed to measure vascular calcification by using lateral abdominal graph, vascular calcification-related parameters including FGF-23 and Fetuin-A, arterial stiffness by using carotid-femoral pulse wave velocity (cf-PWV), and nutritional risk by using GNRI in patients on hemodialysis; also to search the relationship between them. Secondly, we aimed to investigate the contribution of these parameters to 5-year mortality.

Materials and Methods

End-stage renal disease patients on hemodialysis at a university hospital were enrolled in this prospective observational cohort study. Seventy-nine patients, who were on hemodialysis for at least three months were included. Ankara University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee approved this study on February 23, 2015 (approval no: 03-111-15). Informed consent was obtained from all participants.

Data Collection

Baseline characteristics including dialysis vintage, primary renal disease, comorbidities, medications, and laboratory values were obtained from medical records. The average blood pressure of patients for the previous 12 months, just before and after dialysis session, were calculated and taken into consideration. All blood samples were taken before the mid-week dialysis. Serum Fetuin-A (BioVendor, Brno, Czech Republic) and FGF-23 (Human FGF-23 ELISA kit, Millipore Corp, ABD) levels were measured according to manufacturer instructions. The reference value of Fetuin-A was 0-100 ng/mL. The intra and inter-assay variation coefficients for Fetuin-A measurements were found to be 2.9 and 4.7%, respectively. The reference value for FGF-23 was 3,5-2433 (pg/mL). The intra and inter-assay variation coefficients for FGF-23 measurements were found to be 3.5 and 7.2%, respectively.

Lateral abdominal radiographs of patients were evaluated for abdominal aortic calcification (AAC) by using the Kouppila method (4). All AAC scores were calculated by the same physician. Lumbar vertebral segments (L1-L4) were assessed.

The abdominal aorta was divided into 4 segments corresponding to the L1-L4 vertebra. The anterior and posterior segments of each vertebra were measured separately. The score for each segment ranged from 0-3 as follows for calcific deposits: 0, no deposit; 1, less than one-third of the corresponding length of segment; 2, one-third to two-thirds of the segment; 3, more than two-thirds of the segment. The total AAC scores ranged between 0 and 24.

cf-PWV was measured with sequential tonometry according to published guidance (SphygmoCor device, AtCor Medical, New South Wales, Australia). It was used for measuring arterial stiffness (9). Cf- PWV was measured by the same healthcare professional before the mid-week dialysis after resting and in a supine position. The cf-PWV was calculated using the distance and time difference between the artery sites.

The GNRI was calculated as previously reported: $GNRI = [14.89 * \text{serum albumin (g/dL)}] + [41.7 * \text{body weight/ideal body weight}]$. Body weight/ideal body weight was set to 1 when the body weight exceeded the ideal body weight (10). The ideal body weight was calculated from the height and a BMI of 22 kg/m².

Statistical Analysis

Normality tests were examined by using visual (histograms and probability plots) and analytical methods (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk's test). Data were presented as means and SDs for normally distributed variables, and medians and interquartile range (25th-75th percentile) for non-normally distributed variables. Categorical variables were written in terms of counts and percentages. The Mann-Whitney U test, independent samples t-test were used to compare alive and deceased groups. The chi-square test or Fisher's exact test was used to compare proportions between groups, where appropriate. The estimating capacities of AAC score, GNRI, cf-PWV, Fetuin-A, and FGF-23 on mortality were analyzed by using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. Multivariable cox regression model for 5-year mortality was performed. Univariable analysis included age, sex, GNRI, cf-PWV, and AAC score. Variables, found to be significant in univariable analysis were put in multivariable analysis. All analyses were considered statistically significant when the p-value was <0.05. Statistical Package of Social Science 23.0 (SPSS) was used for analysis.

Results

Seventy-nine patients, who were on regular hemodialysis, were included. Mean age was 55.25±15.14, with a 46.8% female rate. Median (25th-75th) duration of hemodialysis was 40 (24-72). Median C-reactive protein (CRP) level was 6.3 (1.9-16.0) and median albumin level was 4.2 (3.9-4.2). The baseline characteristics of patients were given at Table 1 in detail.

Twenty-five (31.6%) of 79 patients died within 5 years. When the alive and deceased groups were compared age (p=0.001), diabetes mellitus (DM) (p=0.041), GNRI (p=0.019), AAC score (p=0.009), cf-PWV (p=0.003), albumin (p=0.030), CRP (p=0.003), mean systolic blood pressure before dialysis (p=0.018), and mean diastolic blood pressure before dialysis (p=0.045) were significantly different between two groups (Table 2).

The estimating capacities of AAC score, GNRI, cf-PWV, Fetuin-A, and FGF-23 to predict 5-year mortality were given in Table 3, separately. AAC score of 3 points estimated 5-year mortality with 77.2% sensitivity and 63.4% specificity (p=0.005). A threshold for GNRI to predict 5-year mortality was found to be 99.2 with a 56.0% sensitivity and 70.4% specificity. Cf-PWV estimated 5-year mortality with 90.5% sensitivity and 54.0% specificity. The threshold was found as 8.1. The ROC curves were presented in Figure 1. The AUC values for Fetuin-A (p=0.886) and FGF-23 (p=0.142) were not significant.

Table 1: Baseline characteristics of patients

Variables	n=79
Age, mean ± SD	55.25±15.14
Sex, female, n (%)	37 (46.8)
Duration of hemodialysis, months	40 (24-72)
Dialysis vintage, n (%)	
Three times a week	68 (86.1)
Two times a week	11 (13.9)
Primary renal disease, n (%)	
Diabetes mellitus	14 (17.7)
Hypertension	27 (34.2)
Chronic glomerulonephritis	7 (8.9)
Amyloidosis	2 (2.5)
Chronic pyelonephritis	6 (7.6)
Polycystic renal disease	2 (2.5)
Nephrolithiasis	1 (1.3)
ANCA-associated vasculitis	1 (1.3)
Other	3 (3.8)
Unknown	16 (20.3)
Comorbidities, n (%)	
Diabetes mellitus	20 (25.3)
Hypertension	69 (87.3)
Hyperlipidemia	15 (19)
Coronary artery disease	26 (32.9)
Cerebrovascular event	6 (7.6)
Peripheral artery disease	6 (7.6)
Heart failure	8 (10.1)
Body mass index, kg/m ²	25.4 (21.5-28.4)
Kt/v	1.8 (1.5-2.0)
Calcium, mg/dL	8.9 (8.5-9.3)
Phosphorus, mg/dL	5.2 (4.3-6.3)
Albumin, g/dL	4.2 (3.9-4.2)
CRP, mg/L	6.3 (1.9-16.0)
LDL, mg/dL	85 (62-98)

The date was presented as median (25th-75th) when otherwise stated
CRP: C-reactive protein, LDL: Low-density lipoprotein, K: Dialyzer clearance of urea, T: Dialysis time, V: Volume of distribution of urea, SD: Standard deviation

Table 2: The comparison of vascular calcification and related parameters between the alive and deceased group after a 5-year follow-up

	Alive (n=54)	Deceased (n=25)	p-value
Age, median (min.-max.)	53.5 (20-77)	64 (23-81)	0.001
Sex, female	29 (53.7)	8 (32.0)	0.072
Duration of hemodialysis, month	37.5 (18.5-75.0)	44.0 (30.5-84.0)	0.476
DM	10 (18.5)	10 (40.0)	0.041
HT	47 (87.0)	22 (88.0)	0.905
GNRI,	102.7 (98.7-104.3)	99.0 (95.9-102.9)	0.019
AAC score	0 (0-13.7)	12.5 (3.0-19.2)	0.009
cf-PWV, m/s	7.9 (6.9-9.9)	9.5 (8.6-12.5)	0.003
FGF-23, pg/mL	118.4 (37.3-311.7)	263.5 (71.5-943.7)	0.159
Fetuin-A, ng/mL	38.1 (29.2-42.9)	34.9 (28.8-46.7)	0.883
Albumin, g/dL	4.0 (3.9-4.2)	4.0 (3.7-4.1)	0.030
CRP, mg/L	7.1 (2.2-11.8)	14.4 (7.3-28.0)	0.003
LDL, mg/dL	83.5 (62.0-105.5)	85.0 (69.5-95.5)	0.828
Systolic blood pressure before dialysis, mean \pm SD	117 \pm 16	127 \pm 18.4	0.018
Systolic blood pressure after dialysis, mean \pm SD	107 \pm 18.8	118 \pm 21	0.325
Diastolic blood pressure before dialysis, mean \pm SD	70 \pm 9.8	72 \pm 10	0.045
Diastolic blood pressure after dialysis, mean \pm SD	65 \pm 11.2	68 \pm 8.6	0.395

Statistically significant data were highlighted as bold

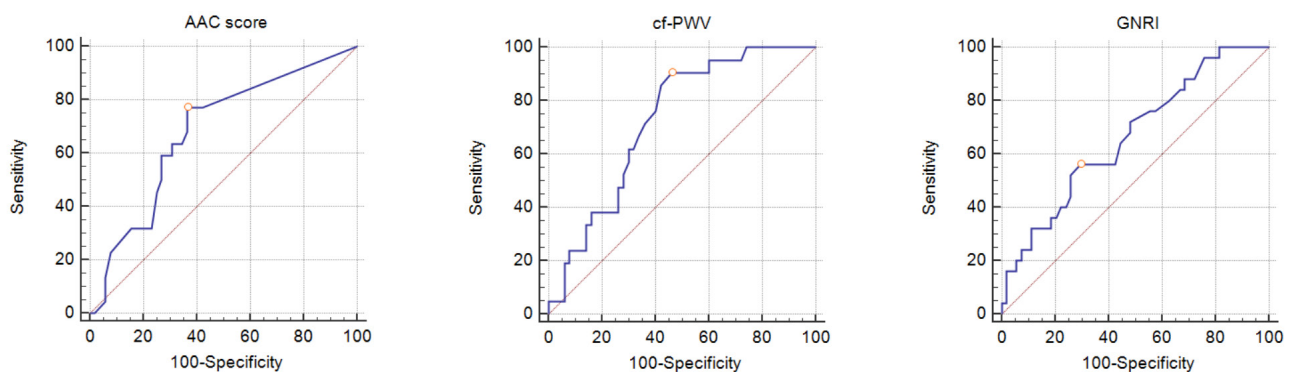
AAC: Abdominal aortic calcification, cf-PWV: Carotid-femoral pulse wave velocity, CRP: C-reactive protein, DM: Diabetes mellitus, FGF-23: Fibroblast growth factor-23, GNRI: Geriatric nutritional risk index, HT: Hypertension, LDL: Low-density lipoprotein, SD: Standard deviation

Table 3: The estimating capacities of AAC score, GNRI and cf-PWV to predict mortality

	AUC (95% CI)	Cut-off	Sensitivity	Specificity	p-value
AAC score	0.682 (0.564-0.786)	>3	77.2	63.4	0.005
GNRI	0.663 (0.548-0.766)	\leq 99.2	56.0	70.4	0.012
cf-PWV	0.727 (0.608-0.826)	>8.1	90.5	54.0	<0.001
Fetuin-A	0.510 (0.395-0.625)	\leq 35	56.0	61.1	0.886
FGF-23	0.599 (0.482-0.708)	>263	52.0	70.4	0.142

Statistically significant data were highlighted as bold

AAC: Abdominal aortic calcification, AUC: Area under the curve, GNRI: Geriatric nutritional risk index, cf-PWV: Carotid-femoral pulse wave velocity, FGF-23: Fibroblast growth factor-23

**Figure 1: ROC curves of AAC score, cf-PWV, and GNRI to predict the 5-year mortality**

ROC: Receiver operating characteristic, AAC: Abdominal aortic calcification, cf-PWV: Carotid-femoral pulse wave velocity, GNRI: Geriatric nutritional risk index

Univariable and multivariable cox regression analysis was shown in Table 4.

Multivariable cox regression analysis for 5-year mortality estimation included age, cf-PWV, AAC score, GNRI. Hazard ratio (95% confidence interval) for GNRI was 0.926 (0.861-0.996) ($p=0.039$). There was no statistically significant difference for others.

Discussion

In this study, we investigated the effect of AAC score measured via lateral lumbar radiography, cf-PWV, GNRI, FGF-23 and Fetuin-A on long-term mortality, in patients on hemodialysis. After 5-year follow-up, 31.6% of patients died. AAC score, GNRI, cf-PWV, CRP and albumin levels were worse than alive group in deceased group. Therefore, median age and the rates of DM were lower in survivals, as expected. FGF-23 and Fetuin-A levels were not different between groups. The mean systolic and diastolic blood pressure before dialysis were higher in deceased group. Therefore, we highlighted the significant estimating capacities of AAC score, cf-PWV, and GNRI. Fetuin-A and FGF-23 failed to estimate 5-year mortality. On the other hand, only GNRI was independently associated with 5-year mortality in multivariable analysis.

Vascular calcification is known to be a major risk factor especially for patients on dialysis. There are so many factors contribute to it, and it is a complex process. "KDIGO clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder" recommend to use lateral abdominal radiograph to detect vascular calcification (11). Therefore, it is a simple and easy method and not affected by volume status of patients. In convenient with this recommendation, we use lateral abdominal radiography to assess vascular calcification. AAC score had shown to be related with mortality for patients on dialysis. For example, in a recently published systematic review and meta-analysis, AAC (abdominal X-ray or computed tomography) was reported to be associated with high risk of all-cause mortality among patients on dialysis. All-cause mortality

was assessed in 6 studies in this paper (12). Similar with this data, we showed the association of AAC score with mortality.

PWV is an indicator of arterial stiffness, and independent predictor of mortality in this population. Its cut-off value was presented as 10m/s for cf-PWV (13). In our study, we found 8.1 as cut-off value to predict mortality. It was lower than the suggested thresholds. However, although it has a high sensitivity, specificity rate was low. It is known that vascular calcification, cf-PWV and blood pressure are related and interacted with each other. In this study, it should be emphasized that we assessed average value of blood pressures for both before and after hemodialysis among 1 year before the cf-PWV measurements. The mean systolic and diastolic blood pressure before dialysis were significantly higher in deceased group but also cf-PWV. There have been emerging and motivating researches in this area including follow up studies assessing the changes of cf-PWV (14). Yakar et al. (15) emphasized the effect of increasing age and systolic blood pressure on PWV in their study. They also indicated the importance of controlling blood pressure. The relationship between blood pressure and PWV is an important issue. In another study, it was claimed that elevated baseline PWV may decrease response to treatment of hypertension (16). In this point of view, we can say that the following and controlling blood pressure and cf-PWV, long exposure to high blood pressure needs to be investigated especially for patients on hemodialysis assessing all contributing factors.

The only independent factor in multivariable analysis was GNRI. GNRI is calculated by using albumin level and body weight. Bouillanne et al. (17) reported the GNRI as a simple and accurate tool for assessing the risk of morbidity and mortality in older hospitalized patients. After that, Yamada et al. (10) modified the nutritional risk index formula and showed that this scoring is reliable in assessing nutritional status in chronic HD patients. Following researches showed GNRI as mortality predictor on dialysis patients (18,19). Therefore, in a recently published mini-review the relationship of GNRI with all-cause and cardiovascular mortality in patients on dialysis was summarized (8). Our result was similar with this data.

Table 4: Multivariable cox regression model for 5-year mortality

	Univariable		Multivariable	
	Exp (B) 95% CI	p-value	Exp (B) 95% CI	p-value
Age	1.059 (1.023-1.096)	0.001	1.036 (0.989-1.085)	0.135
Sex	2.048 (0.883-4.750)	0.095		
cf-PWV	1.190 (1.056-1.340)	0.004	1.047 (0.866-1.264)	0.637
AAC, score	1.064 (1.014-1.116)	0.011	1.040 (0.968-1.117)	0.284
GNRI	0.954 (0.910-1.000)	0.049	0.926 (0.861-0.996)	0.039
Fetuin-A	1.009 (0.982-1.038)	0.507		
FGF-23	1.000 (1.000-1.000)	0.879		

GNRI: Geriatric nutritional risk index, cf-PWV: Carotid-femoral pulse wave velocity, FGF-23: Fibroblast growth factor-23, CI: Confidence interval

Malnutrition in patients on hemodialysis was known to be associated with vascular calcification and related parameters. Albumin, as a component of GNRI and negative acute phase reactant plays an important role for the evaluation of hemodialysis patients. Therefore, Fetuin-A is known as a negative acute phase reactant. However, in our study, we could not find any significant data. In a review and meta-analysis, lower Fetuin-A was conducted to be associated with increased mortality risk independent of diabetes and inflammation in dialysis patients (20). On the other hand, we measured FGF-23 levels, and we could not show any relation with survival. In fact, there are studies assessing the effect of FGF-23 on cardiovascular risk (21). However, there are no consistent data about that.

Study Limitations

It is a single center study and 79 maintenance hemodialysis patients were enrolled. The pathogenesis and related factor are various. Because of these reasons, multivariable analysis requires many variables and needs large sample. More comprehensive and large sample studies are needed. On the other hand, we investigated the AAC score, cf-PWV, FGF-23, Fetuin-A and GNRI in one long-term mortality study. In future, mortality risk estimation models may be composed and our study set light to that kind of studies.

Conclusion

In conclusion, the triangle of vascular calcification, nutritional status and inflammation requires to be assessed regularly in patients on hemodialysis. Calculating AAC score by using lateral abdominal graph and using it in mortality prediction model is rational. The assessment of cf-PWV and its close relationship with average blood pressure measurements must be kept in mind for such models. Finally, following GNRI must be targeted for its crucial role as an independent factor of mortality.

Ethics

Ethics Committee Approval: Ankara University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee approved this study on February 23, 2015 (approval no: 03-111-15).

Informed Consent: Informed consent was obtained from all participants.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept: Y.Ö., N.D., Design: Y.Ö., N.D., Data Collection and/or Processing: Y.Ö., Analysis and/or Interpretation: Y.Ö., Ş.E., Z.K.Ç., M.G., M.H., Literature Search: Ş.E., Z.K.Ç., M.G., M.H., Writing: Y.Ö., Ş.E., Z.K.Ç., M.G., M.H., N.D.

Conflict of Interest: There is no conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

Financial Disclosure: This study has received no financial support.

References

- Zununi Vahed S, Mostafavi S, Hosseiniyan Khatibi SM, et al. Vascular Calcification: An Important Understanding in Nephrology. *Vasc Health Risk Manag.* 2020;16:167-180.
- Cannata-Andia JB, Martín-Carro B, Martín-Virgala J, et al. Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorders: Pathogenesis and Management. *Calcif Tissue Int.* 2021;108:410-422.
- Gungor O, Koçyigit I, Yılmaz MI, et al. Role of vascular calcification inhibitors in preventing vascular dysfunction and mortality in hemodialysis patients. *Semin Dial.* 2018;31:72-81.
- Kauppila LI, Polak JF, Cupples LA, et al. New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25-year follow-up study. *Atherosclerosis.* 1997;132:245-250.
- Chen Y, Zhao X, Wu H. Arterial Stiffness: A Focus on Vascular Calcification and Its Link to Bone Mineralization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40:1078-1093.
- Fiaccadori E, Sabatino A, Barazzoni R, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in hospitalized patients with acute or chronic kidney disease. *Clin Nutr.* 2021;40:1644-1668.
- Yamada S, Tsuruya K, Kitazono T, et al. Emerging cross-talks between chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) and malnutrition-inflammation complex syndrome (MICS) in patients receiving dialysis. *Clin Exp Nephrol.* 2022;26:613-629.
- Nakagawa N, Maruyama K, Hasebe N. Utility of Geriatric Nutritional Risk Index in Patients with Chronic Kidney Disease: A Mini-Review. *Nutrients.* 2021;13:3688.
- Covic A, Siritopol D. Pulse wave velocity ratio: the new "gold standard" for measuring arterial stiffness. *Hypertension.* 2015;65:289-290.
- Yamada K, Furuya R, Takita T, et al. Simplified nutritional screening tools for patients on maintenance hemodialysis. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:106-113.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* (2011). 2017;7:1-59.
- Niu Q, Hong Y, Lee CH, et al. Abdominal aortic calcification can predict all-cause mortality and CV events in dialysis patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13:e0204526.
- Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens.* 2012;30:445-448.
- Cabrera-Fischer E, Zocalo Y, Wray S, et al. Arterial Stiffness in Haemodialyzed Patients: Findings and Controversies. *Curr Hypertens Rev.* 2018;14:100-106.
- Yakar B, Demir M, Onalan E, et al. Arterial Stiffness and its Related Factors in Patients on Hemodialysis. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2021;31:138-143.
- Fan Y, Gao W, Li J, et al. Effect of the baseline pulse wave velocity on short term and long term blood pressure control in primary hypertension. *Int J Cardiol.* 2020;317:193-199.
- Bouillanne O, Morineau G, Dupont C, et al. Geriatric Nutritional Risk Index: a new index for evaluating at-risk elderly medical patients. *Am J Clin Nutr.* 2005;82:777-783.
- Takahashi H, Ito Y, Ishii H, et al. Geriatric nutritional risk index accurately predicts cardiovascular mortality in incident hemodialysis patients. *J Cardiol.* 2014;64:32-36.
- Panichi V, Cupisti A, Rosati A, et al. Geriatric nutritional risk index is a strong predictor of mortality in hemodialysis patients: data from the Riscavid cohort. *J Nephrol.* 2014;27:193-201.

20. Zhou Z, Ji Y, Ju H, et al. Circulating Fetuin-A and Risk of All-Cause Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Physiol.* 2019;10:966.
21. Vázquez-Sánchez S, Poveda J, Navarro-García JA, et al. An Overview of FGF-23 as a Novel Candidate Biomarker of Cardiovascular Risk. *Front Physiol.* 2021;12:632260.

Investigation of Cytotoxic Effects due to Antibiotic Containing Teicoplanin Active Ingredient on Human Pancreatic Cells by MTT Test

İnsan Pankreas Hücrelerinde Teikoplanin Aktif Madde İçeren Antibiyotiğe Bağlı Sitotoksik Etkilerin MTT Testi ile Değerlendirilmesi

Özlem Özdemir¹, Ömer Ertürk²

¹Ordu University Faculty of Medicine, Departement of Internal Medicine, Ordu, Türkiye

²Ordu University Faculty of Letters and Sciences, Departement of Molecular Biology and Genetic, Ordu, Türkiye

Abstract

Objectives: Antibiotics are a group of drugs used in the treatment of infectious diseases caused by bacteria. They provide powerful treatment against infections, but they are not without side effects. These side effects are not always clinically detectable and their damage at the cellular level may contribute to the development of new disorders. Teicoplanin is one of the glycopeptide antibiotics and is used as a potent agent in the treatment of serious infections caused by Gram-positive bacteria. It may have side effects at cellular level.

Materials and Methods: In this study, the cytotoxicity of the antibiotic teicoplanin in human pancreatic cell (hTERT-HPNE) was investigated. Cytotoxicity was determined using the MTT test. hTERT-HPNE cells were exposed to drug containing the active ingredient teicoplanin. The experimental group concentration was prepared in the range of 0.054 mM, 0.109 mM, 0.218 mM, 0.437 mM, 0.875 mM, 1.75 mM, 3.5 mM, 7 mM.

Results: The active ingredient teicoplanin caused a change in the morphology of the cells in the MTT test. Dose-related decreases in cell viability were observed with the effect of teicoplanin and they were found to be statistically significant compared to the negative control ($p<0.05$). As a result of the experiment, it was determined that teicoplanin caused cytotoxicity on hTERT-HPNE.

Conclusion: Our study supports the hypothesis that teicoplanin-based antibiotic may have cytotoxic effects on human pancreatic cells and draws attention to the side effects of antibiotics at the cellular level.

Key Words: Teicoplanin, Glycopeptide Antibiotic, MTT Test, Human Pancreatic Cell

Öz

Amaç: Antibiyotikler, bakterilerin neden olduğu bulaşıcı hastalıkların tedavisinde kullanılan bir grup ilaçtır. Enfeksiyonlara karşı güçlü tedavi sağlarlar, ancak yan etkisiz değildir. Bu yan etkiler her zaman klinik olarak saptanamaz ve hücresel düzeyde gelişebilir. Hücresel düzeydeki hasarlar yeni bozukluklara yol açabilir. Teikoplanin, glikopeptid antibiyotiklerden biridir ve Gram-pozitif bakterilerin neden olduğu ciddi enfeksiyonların tedavisinde güçlü bir ajan olarak kullanılır. Hücresel düzeyde yan etkileri olabilir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, teikoplanin antibiyotiğinin insan pankreas hücresinde (hTERT-HPNE) sitotoksitesi araştırıldı. Sitotoksite MTT testi kullanılarak belirlendi. hTERT-HPNE hücreleri, teikoplanin etken maddesi içeren ilaca maruz bırakıldı. Deney grubu konsantrasyonu, 0,054 mM, 0,109 mM, 0,218 mM, 0,437 mM, 0,875 mM, 1,75 mM, 3,5 mM, 7 mM aralığında hazırlandı.

Bulgular: Teikoplanin, MTT testinde hücrelerin morfolojisinde değişikliğe neden oldu. Teikoplanin dozuna bağlı olarak hücre canlılığında azalmalar gözlemlendi ve negatif kontrole kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Deney sonucunda teikoplaninin hTERT-HPNE üzerinde sitotoksiteye neden olduğu belirlendi.

Sonuç: Çalışmamız teikoplanin bazlı antibiyotiğin insan pankreas hücreleri üzerinde sitotoksik etkileri olabileceği hipotezini desteklemekte ve antibiyotiklerin hücresel düzeyde yan etkilerine dikkat çekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Teikoplanin, Glikopeptid Antibiyotik, MTT Testi, İnsan Pankreas Hücresi

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Özlem Özdemir, Ordu University Faculty of Medicine, Departement of Internal Medicine, Ordu, Türkiye

Tel.: +90 535 681 97 16 E-posta: ozlemf@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-5088-4316

Geliş Tarihi/Received: 21.09.2022 Kabul Tarihi/Accepted: 20.10.2023



Introduction

Antibiotics are a group of drugs used in the treatment of infectious diseases caused by bacteria. They provide powerful treatment against infections, but they are not without side effects. These side effects are not always clinically detectable, and their damage by cellular level may contribute to the development of novel disorders. Teicoplanin, which was extracted from *Actinoplanes teichomyceticus* is one of the glycopeptide antibiotics and it is used since 1984 (1). It is a strong agent against the Gram-positive bacteria, including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecalis*. Its mechanism of action is to inhibit peptidoglycan polymerization, resulting in inhibition of synthesis of Gram-positive bacteria cell walls and consequent cell death (2,3). Teicoplanin is predominantly bound to plasma proteins and eliminated by the kidneys, it has longer serum half-life and has not requiring close monitoring (4). It is not absorbed orally, but intravenous and intramuscular administration is well tolerated. It is approved in many hospitals, clinics, intensive care units, in the treatment of diseases caused by susceptible Gram-positive bacteria, such as pneumonia, endocarditis, complicated urinary tract infections, skin structure infections, bone and joint infections (5). Teicoplanin has low rate of side effects and has no known pancreatic side effects (6). But we don't know what damage it does at the cellular level. Recently, various results have been reported in the literature regarding the side effects of teicoplanin *in vitro* on human macrophage and neutrophil function, but no data are yet available on human pancreatic cell cytotoxicity. Various methods such as staining methods, fluorometric methods, and colorimetric methods are used to determine cytotoxicity. Among colorimetric methods, the MTT (3-[4,5-dimethyl-thiazolyl-2,5-diphenyltetrazolium bromide]) test is one of the most widely used methods for the determination of cell viability and cytotoxicity. After application, cell viability is evaluated with spectrophotometric readings using different dyes. The viability of untreated cells is assumed to be 100%, and compared to this, the viability of treated cells is determined as a percentage (%). The method developed by Mosmann (7) in 1983 is called the "gold standard" of cell viability tests. MTT test is particularly preferred because it is a reliable and rapid method, has high reproducibility, determines both cytotoxicity and cell proliferation, and can be used *in vitro* not only in cell but also in tissue cultures (7).

In this study, we investigated whether the drug containing teicoplanin has a cytotoxic effect on human pancreatic cells.

Materials and Methods

Antibiotic and Chemicals

Drug containing teicoplanin was obtained from the local pharmacy in Ordu, Türkiye. The chemical structure of teicoplanin is shown in Figure 1.

Cell Culture

The hTERT-HPNE cell lines were obtained from American Type Culture Collection (Rockville, MD, USA). The hTERT-HPNE cells were cultured in 500 mL Dulbecco's modified Eagle's medium with 55 mL FBS(10%) and 0.1 mL penicillin/streptomycin (1%). The mediums were stored at +4 °C and cells were removed by trypsinization. Cells were incubated in 5% CO₂ and 95% humidity at 37 °C.

MTT

MTT is a yellow formazan salt and proliferating cells convert MTT into purple-colored water-insoluble formazan crystals with increased mitochondrial dehydrogenase enzyme activity. These crystals formed are soluble in dimethyl sulfoxide (DMSO) or isopropyl alcohol (8). For the cytotoxicity determination MTT test was applied in hTERT-HPNE cells which were seeded in a 96-well plate at the density of 1×10^4 cells/well. The experimental group concentration of the drug containing teicoplanin active ingredient was prepared in the range of 0.054 mM, 0.109 mM, 0.218 mM, 0.437 mM, 0.875 mM, 1.75 mM, 3.5 mM, 7 mM. Each of these were given to hTERT-HPNE cells cultivated in certain volumes and incubated for 24, 48 and 72 hours. After the incubation times were over, 20 µL of MTT solution was added to each well, then it was left to incubate again for 3 hours, and after this time, 100 µL of DMSO was added to each well and left for 10 minutes. After all the procedures, the intensity of color created in each plate was measured at 570 nm wavelength.

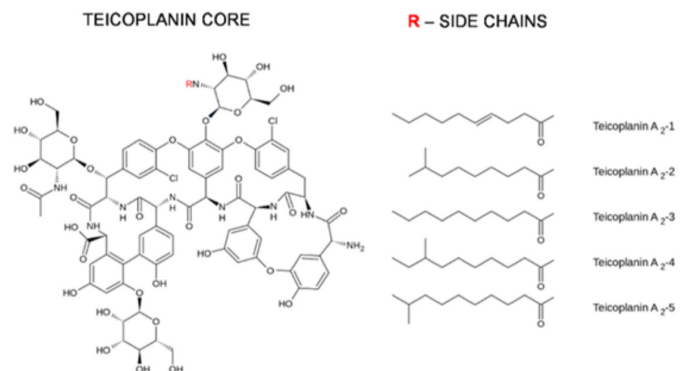


Figure 1: Chemical structure of teicoplanin

Statistical Analysis

Data show the mean of at least 3 independent experiments \pm standard error mean. GraphPad Prism 8 software (San Diego, CA, USA) software was used to perform the Student's two-tailed t-test and for 2- way ANOVA analysis. P-values lower than 0.05 were considered statistically significant.

Results

Cell Viability

By MTT test, it was determined that teicoplanin decreased cell viability in a concentration-dependent manner for all treatment times. For 24 and 48 hours of treatment, cell viability was below 50% at 0.437, 0.875, 1.75, 3.5 and 7 mg/ml concentrations, while for 72 hours treatment, cell viability value was below %50 at 0.218, 0.437, 0.875, 1.75, 3.5 and 7 mg/mL concentrations. The cytotoxicity values of hTERT-HPNE cells exposed to teicoplanin with exposure times of 24, 48 and 72 hours were calculated with the formula; Percentage of cell viability (% cell viability) = (A samples-A blank) / (A control-A blank) x 100). These values were compared statistically and graphed. The reductions in cell viability caused by teicoplanin at all concentrations were significant compared to the negative

control ($p < 0.05$). The effects of teicoplanin active ingredient on hTERT-HPNE cell viability are shown in Figure 2.

Morphological Changes

Teicoplanin caused morphological changes on hTERT-HPNE cells at the application period as 24, 48 and 72 hours. These changes are shown in Figures 3-5.

Discussion

Antibiotic group drugs are used consciously or unconsciously but excessively in the world and in Türkiye. Teicoplanin is an antibiotic with chemically similar activity to vancomycin, used

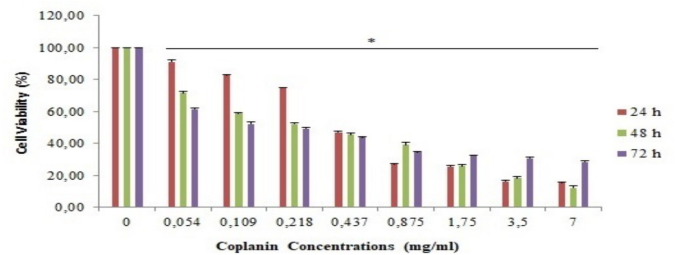


Figure 2: Effects of teikoplanin on cell viability of hTERT-HPNE cells. Data represent mean \pm SE for three independent experiments. * $p < 0.05$ compared to the control

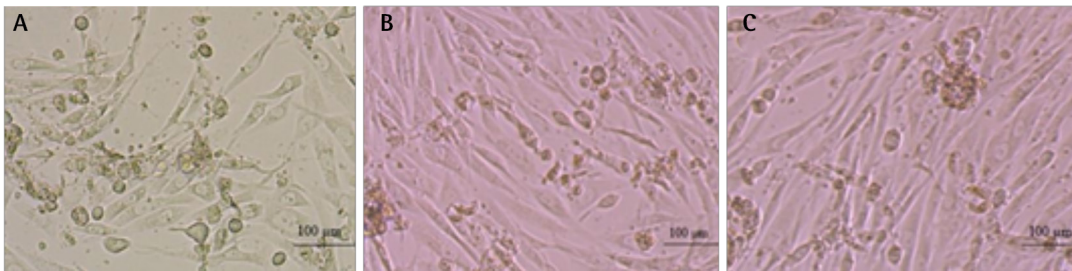


Figure 3: A: Control/Others: Morphological Changes of hTERT-HPNE by 24 h exposure to teicoplanin

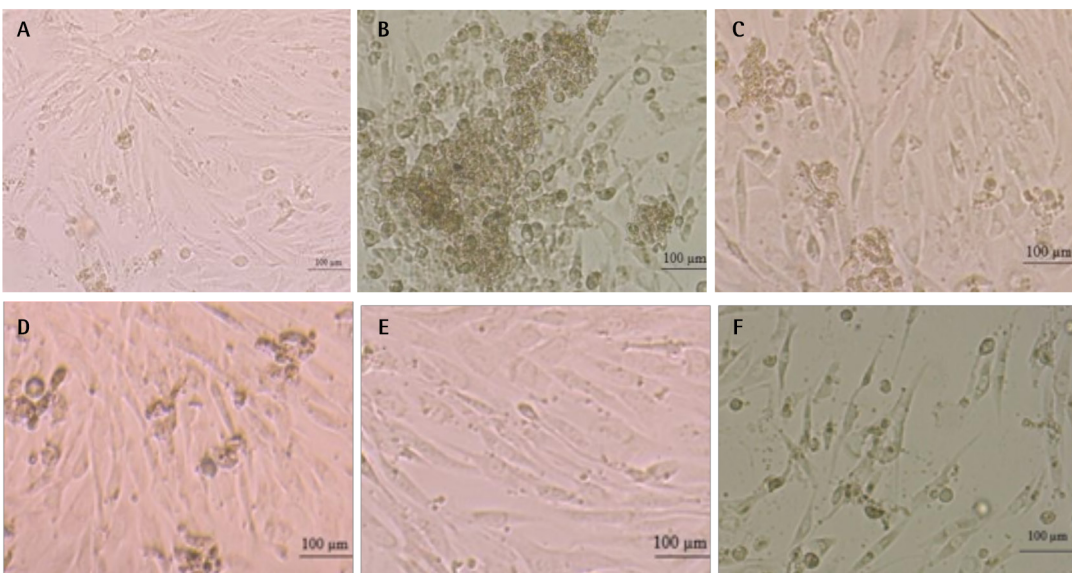


Figure 4: A: Control/Others: Morphological Changes of hTERT-HPNE by 48 h exposure to teicoplanin

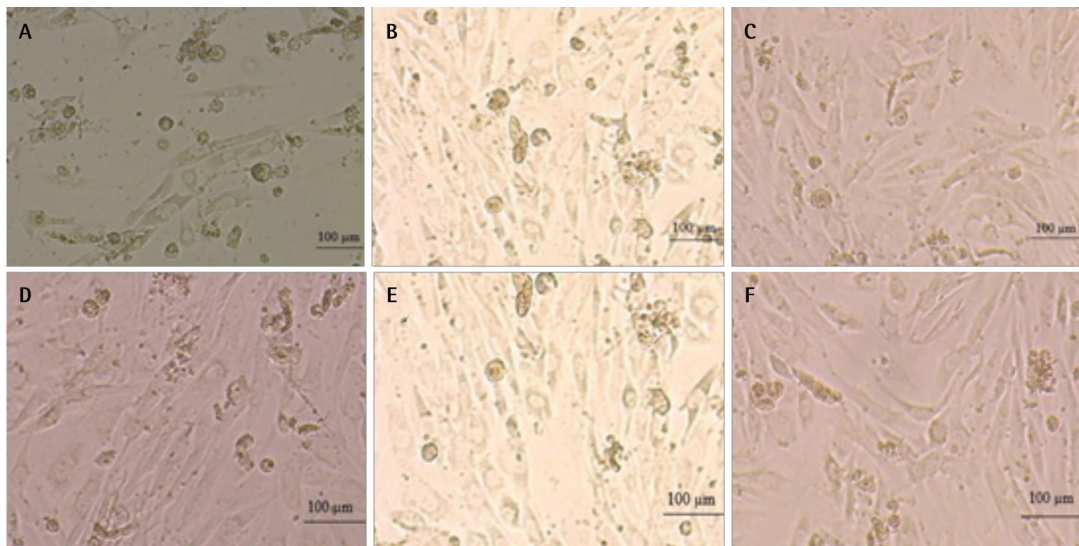


Figure 5: A: Control/Others: Morphological Changes of hTERT-HPNE by 72 h exposure to teicoplanin

in the treatment of serious gram-positive bacterial infections. It is known to have less side-effect profile than vancomycin (9). However, it is not possible to say exactly for any drug " what kind of damage it causes at the cellular level. Cytotoxicity; refers to the rate of toxic effects on living cells. Cytotoxicity tests are cell toxicity and proliferation rate based tests for the evaluation of the substance considered to be toxic in the appropriate cell culture. Cells may die due to events such as apoptosis, necrosis, and autophagy if they are exposed to a cytotoxic substance. In addition, they may lose their proliferation properties due to the arrest or inhibition of cell growth (10). Phagocytes harvested from mice receiving intravenous teicoplanin showed increased phagocytic activity, suggesting that potentiation of host defences can occur *in vivo* (11). Again, teicoplanin caused a dose-dependent inhibition of human PMN chemiluminescence as well as the release of lysozyme/ β -glucuronidase and lactate dehydrogenase, in the absence of any detectable cytotoxic effects. However, the variability amongst individual donors of PMN was large, casting doubts on the significance of these data (12,13). Determining the viability of cells exposed to chemical agents experimentally is an important step in cytotoxicity studies and the amount of live and dead cells can be determined at the end of the study (14). In this study, the cytotoxicity of the drug as an antibiotic with the active ingredient teicoplanin, on human pancreatic cells *in vitro* was investigated. Teicoplanin is administered clinically, i.v. or i.m., usually at a starting dose of 400 mg, followed by 200 or 400 mg every other day (15). In the studies conducted the concentrations of teicoplanin which revealed cell toxicity were much higher than the clinically used concentrations (4,8,16). It might thus be concluded that teicoplanin appears to be a safe drug. However, teicoplanin cytotoxicity studies with MTT are very few in the literature. In this study, we used the MTT analysis method, which is inexpensive, fast, effective, easy to

use, reliable and widely used worldwide, to monitor cell viability. Cell viability was evaluated by measuring mitochondrial activity in human pancreatic cell after exposure to the active ingredient teicoplanin. Teicoplanin caused cytotoxicity due to increasing concentrations in hTERT-HPNE cells after 24, 48, 72 hours of exposure. In one study, teicoplanin cytotoxicity on fibroblast was investigated. Nanofibers were able to release teicoplanin up to 12 days for the treatment of infections in orthopedic surgery. It was detected that teicoplanin loaded nanofibers did not show any cytotoxicity to human fibroblast (17). But in another study as similar to our study, the percentage of viability of the cell lines studied after 24-hour treatment with teicoplanin at concentrations ranging from 0 to 11.000 $\mu\text{g}/\text{mL}$, measured by the MTT assay showed that dose dependent manner of cell toxicity occurred (18). Antibiotics are powerful treatment tools against infections and are clinically useful drugs. However, in recent years, studies on cellular effects in antibiotics have yielded different results. In a study of Yavuz (19), the findings obtained showed that quinolone group antibiotics have cytotoxic, genotoxic and chondrotoxic effects by *in vivo/in vitro* methods. In another study, triple antibiotic paste and double antibiotic paste, especially in their higher concentrations, induced cytotoxicity and genotoxicity in contrast to calcium hydroxide on human stem cells of the apical papilla (20). Wu et al. (21) evaluated the cytotoxicities of sulfamethoxazole, ciprofloxacin, and tetracycline. All three antibiotics showed cytotoxic effects of on ctenopharyngodon idellus kidney cells. Aminoglycoside antibiotics have been used for treating serious infections. But, evaluation of the cytotoxicity of dihydrostreptomycin and neomycin *in vitro* on three cell cultures (Syrian golden hamster kidney fibroblast, African green monkey kidney fibroblast and feline embryonic fibroblast cells) demonstrated that these antibiotics decreased cell viability after treatment (22). These studies were carried out in the last one year. Each antibiotic

may have different cytotoxic effects, and different results may be obtained depending on the cell to which the antibiotic is applied. Therefore, a more precise consensus can be reached by conducting multiple studies on different antibiotics in different cells.

Study Limitations

The most important limitation of this study is that it was performed in vitro, not performed on humans. Additionally, it was performed on pancreatic cell, therefore we cannot state that these effects occur in other tissues and cells.

Conclusion

Antibiotics are powerful life-saving molecules, but their possible harm at the cellular level should be kept in mind. Teicoplanin has a cytotoxic effect in human living pancreatic cells. Cytotoxicity studies of teicoplanin with MTT are very few in the literature. New studies on the effects of antibiotics on cell viability can increase our knowledge of their cytotoxicities.

Antibiotics should be used with correct and specific indications, taking into account the damage they may cause on cell viability.

Ethics

Ethics Committee Approval: This study was carried out using a cell line. It does not include human and animal testing. Therefore, ethical committee approval is not required.

Informed Consent: This study was carried out using a cell line. It does not include human and animal testing. Informed consent is not required.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept: Ö.Ö., Ö.E. Design: Ö.Ö., Ö.E. Data Collection or Processing: Ö.E.B , Analysis or Interpretation: Ö.E. Literature Search: Ö.E., Ö.Ö. Writing: Ö.Ö.

Conflict of Interest: The authors does not reported any conflict of interest.

Financial Disclosure: The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article.

References

- Bannerman TL, Wadiak DL, Kloos WE. Susceptibility of Staphylococcus species and subspecies to teicoplanin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991;35:1919-1922.
- Somma S, Gastaldo L, Corti A. Teicoplanin, a new antibiotic from *Actinoplanes teichomyceticus* nov. sp. *Antimicrob Agents Chemother.* 1984;26:917-923.
- Jovetic S, Zhu Y, Marcone GL, et al. β -Lactam and glycopeptide antibiotics: first and last line of defense? *Trends Biotechnol.* 2010;28:596-604.
- Tobin CM, Lovering AM, Sweeney E, et al. Analyses of teicoplanin concentrations from 1994 to 2006 from a UK assay service. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:2155-2157.
- Blaskovich MAT, Hansford KA, Butler MS, et al. Developments in Glycopeptide Antibiotics. *ACS Infect Dis.* 2018;4:715-735.
- Matthews PC, Chue AL, Wyllie D, et al. Increased teicoplanin doses are associated with improved serum levels but not drug toxicity. *J Infect.* 2014;68:43-49.
- Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J Immunol Methods.* 1983;65:55-63.
- Erkekoğlu P, Baydar T. Current In Vitro Cytotoxicity Tests. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy.* 2021;41:45-63.
- Wilson AP. Comparative Safety of Teicoplanin and Vancomycin. *Int J Antimicrob Agents.* 1998;10:143-152.
- Galluzzi L, Aaronson SA, Abrams J, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring cell death in higher eukaryotes. *Cell Death Differ.* 2009;16:1093-1107.
- Carlone N, Cuffini A, Ferrero M, et al. Cellular uptake, and intracellular bactericidal activity of teicoplanin in human macrophages. *J Antimicrob Chemother.* 1989;23:849-859.
- Van der Auwera P, Matsumoto T, Husson M. Intraphagocytic penetration of antibiotics. *J Antimicrob Chemother.* 1988;22:185-192.
- Schumacher-Perdreau F, Schell-Frederick E, Peters G, et al. Effects of glycopeptide and lipopeptide antibiotics on granulocyte function in vitro. The Influence of Antibiotics on the Host-Parasite Relationship III. 1989:144-151.
- Niles AL, Moravec RA, Eric Hesselberth P, et al. A homogeneous assay to measure live and dead cells in the same sample by detecting different protease markers. *Anal Biochem.* 2007;336:197-206.
- Shea WK, Cunha BA. Teicoplanin. *Med Clin North Am.* 1995;79:833-843.
- Salimi A, Talaie H, Rezaie HM, et al. eicoplanin as an anti-methicillin resistant *Staphylococcus aureus* agent in infections of severely poisoned intensive care unit patients/ Tehran- Iran. *Acta Biomed.* 2014;84:189-195.
- Amiri N, Ajami S, Shahroodi A, et al. Teicoplanin-loaded chitosan-PEO nanofibers for local antibiotic delivery and wound healing. *Int J Biol Macromol.* 2020;645-656.
- Kashkolinejad-Koohi T, Saadat I, Saadat M. Effects of teicoplanin on cell number of cultured cell lines. *Interdiscip Toxicol.* 2015;8:22-24.
- Yavuz M. Investigation of in vivo-in vitro cytotoxic and genotoxic effects of quinolone group antibiotics and in vivo chondroprotective activity of curcumin. 2021.gcris.eskisehir.edu.tr.
- Jamshidi D, Ansari M, Gheibi N. Cytotoxicity and Genotoxicity of Calcium Hydroxide and Two Antibiotic Pastes on Human Stem Cells of The Apical Papilla. *Eur Endod J.* 2021;6:303-308.
- Wu G, Ma Y, Yu Y, et al. Cytotoxicity assessment of antibiotics on *Ctenopharyngodon idellus* kidney cells by a sensitive electrochemical method. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2021;28: 21174-21182.
- Kovacik A, Tvrdá E, Jambor T, et al. Cytotoxic effect of aminoglycoside antibiotics on the mammalian cell lines. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng.* 2021;56:1-8.

Zonulin is not Useful for the Diagnosis of Intestinal Permeability in Cirrhotic

Zonulin Sirozlu Hastalarda İntestinal Geçirgenlik Tanısında Kullanışlı Değildir

© Muhammet Yener Akpınar¹, © Volkan Gökbulut², © Metin Uzman³, © Özlem Ceylan Doğan⁴, © Zeynep Göktaş⁵,

© Evrim Kahramanoğlu Aksoy³, © Ferdane Sapmaz¹, © Yaşar Nazlıgöl³

¹University of Health Sciences Türkiye, Gülhane Training and Research Hospital, Clinic of Gastroenterology, Ankara, Türkiye

²Ankara City Hospital, Clinic of Gastroenterology, Ankara, Türkiye

³Ankara Atatürk Sanatorium Training and Research Hospital, Clinic of Gastroenterology, Ankara, Türkiye

⁴Ankara University Faculty of Medicine, Department of Biochemistry, Ankara, Türkiye

⁵Hacettepe University Faculty of Health Sciences, Department of Nutrition and Dietetics, Ankara, Türkiye

Abstract

Objectives: Increased intestinal permeability is an important cause of serious complications in cirrhotic. In addition, intestinal permeability can promote impaired liver functions. Zonulin, well-known intestinal permeability marker, has never studied sufficiently before in cirrhotic as a potential marker of increased intestinal permeability.

Materials and Methods: This is a cross-sectional study. Forty-one cirrhotic patients (11 patients in compensated phase and 30 patients in decompensated phase) were enrolled into the study. Meanwhile forty-one healthy controls were also enrolled. Zonulin was assessed by enzyme-linked immunosorbent assay technique.

Results: Zonulin levels was not significantly different between patients with cirrhotic and healthy individuals; however lower levels was observed in cirrhotic ($p=0.068$). In patients with cirrhotic, zonulin level was significantly different between child-pugh A and child-pugh B ($p=0.05$). Also zonulin was significantly lower in child-pugh C compared to child-pugh-A and child-pugh-B ($p=0.011$ and $p=0.026$, respectively). In all patients with cirrhotic, MELD score was positively correlated with zonulin levels ($p=0.001$, $R=0.358$).

Conclusion: This study reveals that serum zonulin levels were decreased, especially in decompensated phase in cirrhotic compared to healthy individuals. It is possible to speculate that zonulin is not a causal factor for intestinal permeability in cirrhotic, instead of this, its synthesis effects negatively in cirrhotic situation.

Key Words: Cirrhotic, Intestinal Permeability, Zonulin

Öz

Amaç: Sirozlu hastalarda artmış intestinal geçirgenlik ciddi komplikasyonların önemli bir nedenidir. Ek olarak artmış intestinal geçirgenlik karaciğer fonksiyonlarında kötüleşmeye de yol açar. Zonulin, intestinal geçirgenlik için iyi tanımlanmış bir belirteç olsa da, sirozlu hastalarda artmış intestinal geçirgenlik varlığının tanısında yeterince çalışılmamıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma kesitsel bir çalışmadır. Kırk bir siroz tanılı hasta (11 tanesi kompanse, 30 tanesi ise dekompanse fazda olan) çalışmaya dahil edilmiştir. Eş zamanlı 41 sağlıklı kontrol grubu da çalışmaya alınmıştır. Zonulin enzyme-linked immunosorbent assay ile çalışılmıştır.

Bulgular: Zonulin seviyeleri sirozlu hastalar ve sağlıklı bireyler arasında önemli ölçüde farklı değildi; ancak sirozda daha düşük seviyeler gözlemlendi ($p=0,068$). Sirozlu hastalarda zonulin düzeyi, child-pugh A ve child-pugh B arasında anlamlı olarak farklıydı ($p=0,05$). Ayrıca zonulin, child-pugh C'de child-pugh-A ve child-pugh-B'ye göre anlamlı olarak daha düşüktü (sırasıyla $p=0,011$ ve $p=0,026$). Tüm sirozlu hastalarda MELD skoru zonulin seviyeleri ile pozitif korelasyon gösterdi ($p=0,001$, $R=0,358$).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Muhammet Yener Akpınar, University of Health Sciences Türkiye, Gülhane Training and Research Hospital, Clinic of Gastroenterology, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 312 304 20 00 E-posta: muhammet.yener@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0903-4664

Geliş Tarihi/Received: 27.03.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 18.10.2023



Copyright© 2023 The Author. Published by Galenos Publishing House on behalf of Ankara University Faculty of Medicine. This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License. Copyright© 2023 Yazar. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır. Bu eser, Creative Commons Non-Commercial 4.0 Uluslararası Lisansı altında lisanslanmıştır.

Öz

Sonuç: Bu çalışma, sağlıklı bireylere göre sirozda özellikle dekompanse fazda serum zonulin düzeylerinin azaldığını ortaya koymaktadır. Sirozda zonülinin İP için nedensel bir faktör olmadığı, bunun yerine sentezinin sirotik durumda olumsuz etkilendiği söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Siroz, İntestinal Geçirgenlik, Zonulin

Introduction

Liver cirrhotic is still an important cause of morbidity in mortality worldwide. In recent years many medical, interventional and endoscopic therapeutic strategies were used successfully in terms of treatment of underlying disease and treatment of complications (1,2). Still, there are many potential complications which are not having an enough therapeutic assessment yet. Intestinal permeability (IP) and related conditions is one of them. IP is a potential source of many complications in cirrhotic. Bacterial translocation (BT) results from IP and induces systemic inflammation, which negatively affects the liver (3). Also BT is a well-known precipitating factor of spontaneous bacterial peritonitis and hepatic encephalopathy attacks (4).

Tight-junction (TJ) is an intercellular located proteins which is control IP. Several proteins control TJ; in this group zonulin is the only measurable protein that controls TJ interaction and as a result, IP (5). Binding to its receptors, epidermal growth factor receptor and protease-activated receptor 2-, TJ gets a separate position (6). In recent years both IP and zonulin were investigated under the etiopathogenesis of various diseases, especially in autoimmune disorders such as type-1 diabetes and celiac disease (7,8).

Although IP was suspicious as a possible cause of many complications in cirrhotic, serum zonulin was not investigated sufficiently in cirrhotic patients. In this observational study our aim was to investigate serum zonulin levels in cirrhotic, and also investigate possible relationship between zonulin and severity of cirrhotic.

Materials and Methods

Design and Study Cohort

This is a prospective, cross sectional study which was conducted in Clinic of Gastroenterology of Keçiören Training and Research Hospital between 01 January 2019-01 April 2019. In this time period cirrhotic patients either newly diagnosed or under routine control were enrolled into this study. In their admission time to the study, in addition to etiological causes, Child-Pugh (CP) score and MELD score, presence of ascites, presence or history of hepatic encephalopathy, presence or history of variceal bleeding were noted. Also their blood samples

including transaminase levels, albumin and bilirubin levels and international normalized ratio values were collected.

Simultaneously, healthy individuals were enrolled into the study. Healthy individuals who have liver disease history, chronic alcohol consumption, hepatitis B virus (HBV) or hepatitis C virus (HCV) infection history were excluded.

Assessment of Zonulin

Two milliliters of blood was collected from subjects who had read and signed the informed consent form to participate in the study. The samples were collected and centrifuged for 15 min at 2,500 g within a period of 30 min of collection. The blood samples were stored at -80 °C until the time of analysis.

The concentration of zonulin was measured using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method. We used the human Zonulin ELISA kit (Elabscience, Elabscience Biotechnology Inc, Texas, USA). The procedure for the ELISA method was performed according to the instructions provided by the manufacturer. Absorbance was measured at a wavelength of 450 nm using the ELISA reader. The Zonulin levels were presented as ng/mL. The intra-assay and inter-assay coefficients of variation were <10%.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using the computer program SPSS 22.0 (IBM, USA). Kolmogorov-Smirnov normality tests were used to test the distribution of variables. Independent samples t-test was used for comparison of two group means. One-Way ANOVA was used for comparison of more than two group means. Pearson correlation was used to evaluate the linear relationship between the tested biomarkers. Data were presented as means \pm standard or number and percentage according to their type and distribution. Differences were considered significant at $p < 0.05$.

Ethical Considerations

The study protocol was approved by the Ethics Committee of Keçiören Training and Research Hospital (approval no: 2012-KAEK-15/1825, date: 13.02.2019). All individuals gave written informed consent.

Results

A total of 41 cirrhotic patients and 41 healthy individuals were enrolled into the study. Patients' mean age was 58.9 ± 12.01 , 27 patients were male and 14 patients were female. When we look the etiological causes of cirrhotic, most common cause was viral hepatitis, either HBV ($n=16$, 39.0%) and HCV ($n=2$, 4.9%). The second most common cause was cryptogenic cirrhotic ($n=10$, %24,4) followed by alcoholic cirrhotic, non-alcohol related steatohepatitis and autoimmune hepatitis. Eleven patients were in compensated phase with CP score A, nevertheless 30 patients were decompensated either by having ascites, variceal bleeding and/or hyperbilirubinemia ($n=15$ in CP score B and $n=15$ in CP score C). The mean MELD score was 15.6 ± 5.83 . Demographic, biochemical, and clinical characteristics of cirrhotic patients were listed in Table 1.

Zonulin levels were found as 17.5 ± 1.04 ng/mL in cirrhotic patients and 19.7 ± 0.65 ng/mL in healthy individuals. Although zonulin levels were lower than healthy controls, there was no significant difference between groups ($p=0.068$) (Table 2). In cirrhotic patients zonulin levels were significantly different between CP group A, B and C ($p=0.05$ for CP A and B, $p=0.11$ for CP A and C, $p=0.026$ for CP B and C) (Table 3).

After these results, we investigated the correlation between zonulin and biomarkers. Also, we investigated the correlation between the MELD score and zonulin. In laboratory parameters, no correlation was found between zonulin and patients' baseline laboratory values. However, zonulin was significantly correlated with MELD score ($R=0.358$, $p=0.001$) (Table 4).

Discussion

In our results, we found that zonulin levels were not statistically significant compared to healthy controls; however lower levels were observed in patients with cirrhotic. In patients with cirrhotic, zonulin level was significantly different between CP-A and CP- B. In addition, zonulin was significantly lower in CP-C compared to CP-A and CP-B. In all patients with cirrhotic, MELD score was positively correlated with zonulin levels.

Zonulin was studied in many clinical conditions other than cirrhotic in which increased IP plays a role in the physiopathology of the disease. In type-1 diabetes mellitus and celiac disease, elevated zonulin level was found according to the literature and elevated zonulin level is a predictor of IP (9). In the field of hepatology, few studies can be found according to the literature. Some of these studies investigated zonulin in chronic hepatitis patients and they found that zonulin level was significantly decreased in chronic hepatitis compared to healthy controls (10,11).

Table 1: Demographic, biochemical and clinical characteristics of cirrhotic patients

	Cirrhotic patients (n=41)
Age (years) (mean \pm SD)	58.9 ± 12.01
Sex % (M/F)	65.9/34.1
Etiology %	
HBV	(16) 39.0%
HCV	(2) 4.9%
Cryptogenic	(10) 24.4%
Autoimmune	(2) 4.9%
Alcoholic	(6) 14.6%
PBC	(1) 2.4%
NASH	(2) 4.9%
Budd-Chiari	(1) 2.4%
Wilson disease	(1) 2.4%
Complications	
Variceal bleeding (%)	(5) 12.2%
Hepatic encephalopathy (%)	(16) 39.0%
Ascites (%)	(34) 82.9%
Mortality (%)	(8) 19.5%
Child-Pugh Score	
A	(11) 26.8%
B	(15) 36.6%
C	(15) 36.6%
MELD Score	15.6 ± 5.83
Hemoglobin (g/dL)	10.7 ± 2.11
ALT (U/L)	30.3 ± 24.98
AST (U/L)	50.6 ± 33.37
GGT (U/L)	97.3 ± 121.34
ALP (U/L)	152.5 ± 92.82
Total protein (g/dL)	6.4 ± 0.89
Albumin (g/dL)	2.9 ± 0.57
Total bilirubin (mg/dL)	2.9 ± 2.35
Direct bilirubin (mg/dL)	1.7 ± 1.64
Creatinine (μmol/L)	0.97 ± 0.41
Sodium (mEq/L)	130.7 ± 21.41
WBC ($\times 10^9/L$)	6.0 ± 2.31
Platelet ($\times 10^3/L$)	907.1 ± 409.2
INR	1.6 ± 0.48
Zonulin (ng/mL)	17.5 ± 1.04

M/F: Male/Female, SD: Standard deviation, HBV: Hepatitis B virus, HCV: Hepatitis C virus, PBS: Primary biliary cholangitis, NASH: Non-alcoholic steatohepatitis, MELD: Model for end-stage liver disease, ALT: Alanine aminotransferase, AST: Aspartate aminotransferase, GGT: Gamma-glutamyl transferase, ALP: Alkaline phosphatase, WBC: White blood cells, INR: International normalized ratio

Table 2: Comparison of serum zonulin levels in cirrhotic patients and healthy controls

	Cirrhotic patients (n=41)	Healthy control (n=41)	p*
Zonulin (ng/mL)	17.5±1.04	19.7±0.65	0.068

*t-test was used for analysis

Table 3: Serum zonulin levels in cirrhotic patients according to Child-Pugh classification

	Child-Pugh score			p*
	a (n=11)	b (n=15)	c (n=15)	
Zonulin (ng/mL)	20.3±1.96	18.2±1.16	14.7±2.01	p ₁ <0.05, p ₂ =0.011, p ₃ =0.026

*One-Way ANOVA was used for analysis. p₁ is between a and b, p₂ is between a and c, and p₃ is between b and c**Table 4: Correlations between serum zonulin levels and selected biomarkers in cirrhotic patients**

	Zonulin (ng/mL)	
	R	p*
MELD score	0.358	0.001
Hemoglobin (g/dL)	0.202	>0.05
ALT (U/L)	0.087	>0.05
AST (U/L)	0.024	>0.05
GGT (U/L)	-0.054	>0.05
ALP (U/L)	-0.160	>0.05
Total protein (g/dL)	-0.060	>0.05
Albumin (g/dL)	0.269	>0.05
Total bilirubin (mg/dL)	0.082	>0.05
Direct bilirubin (mg/dL)	0.055	>0.05
Creatinine (µmol/L)	-0.002	>0.05
Sodium (mEq/L)	-0.104	>0.05
WBC (x10 ⁹ /L)	0.163	>0.05
Platelet (x10 ³ /L)	0.132	>0.05
INR	-0.028	>0.05

*Pearson correlation test was used for analysis

MELD: Model for end-stage liver disease, ALT: Alanine aminotransferase, AST: Aspartate aminotransferase, GGT: Gamma-glutamyl transferase, ALP: Alkaline phosphatase, WBC: White blood cells, INR: International normalized ratio

Histopathologic studies of cirrhotic in humans and also in experimental models demonstrate important changes like a reduced number of microvilli, and shorter and atrophic mucosa in the intestine (12). In addition to these structural alterations, cirrhotic is a condition to promote IP in many ways related to its natural disease course. One of them is increased intestinal bacterial overgrowth. Increased oxidative stress either by increased bacterial overgrowth and intestinal hypoperfusion related to portal hypertension is a potential damage mechanism for intestinal integrity (13). Also increased TNF-alpha by monocytes and mesenteric lymph nodes induces

IP, which in turns stimulates hepatic encephalopathy and spontaneous bacterial peritonitis (14). Nevertheless, beside this information, TJ proteins, zonulin and molecular pathways were not sufficiently investigated in cirrhotic.

Initially of our study period, our expectation is to observe elevated zonulin level in patients with cirrhotic because that IP is a natural property of cirrhotic. In contrast with this expectation we found nearly equal level of zonulin between cirrhotic and healthy controls. In addition, when cirrhotic situation gets worse, zonulin was also decreased. A possible explanation of this result is the biochemical property of zonulin. Zonulin was identified as a pre-haptoglobulin 2, precursor of haptoglobulin (15,16). It is well-known that the primary synthesis location of haptoglobulin is liver. As an explanation of our results, it possible to say that like other liver related proteins, zonulin levels gets below the normal in patients with cirrhotic. This result can contribute some speculations according to us. Firstly, zonulin is not a proper marker to investigate IP in patients with cirrhotic and secondly, zonulin is not play a role in the physiopathology of cirrhotic related IP.

Occludin and claudin proteins are the most investigated TJ proteins. Assimakopoulos et al. (17) found that these proteins were significantly reduced in cirrhotic patients both in compensated and decompensated compared to healthy controls. Also, In 2014, Pijls et al. (18) investigated IP in the compensated phase via claudin-3, and claudin-4 gene expressions and occludin expression and they found that occluding expression was significantly increased in the duodenum and sigmoid colon tissues but there is not any difference about claudin. Results of these studies are confusing especially in compensated phase. In our study, we did not find a significantly difference of zonulin levels between healthy control and cirrhotic in compensated phase. Based on these data's, it is possible to speculate that compensated phase is not a starting point of IP in cirrhotic.

Study Limitations

Our study has some limitations. Study population is small to exact evaluation of zonulin. However our results, especially in decompensated cirrhotic, show significantly difference and marked correlations. Another limitation is to lack of follow-up of patients with cirrhotic. It is important to evaluate relationship between zonulin level and complications of cirrhotic and death. Overall, zonulin is not a proper biomarker to investigate IP in cirrhotic, but follow-up studies can evaluate its possible role to predict complications and death in cirrhotic.

Conclusion

According to our study, zonulin is not a correct and useful marker in terms of diagnosis of intestinal permeability in cirrhotic.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study protocol was approved by the Ethics Committee of Keçiören Training and Research Hospital (approval no: 2012-KAEK-15/1825, date: 13.02.2019).

Informed Consent: All individuals gave written informed consent.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept: M.Y.A., Design: M.Y.A., Data Collection and Processing: V.G., M.U., E.K.A., F.S., Y.N., Analysis or Interpretation Ö.C.D., Literature Search: Z.G., Writing: M.Y.A.

Conflict of Interest: The authors declared that there was no conflict of interest during the preparation and publication of this article.

Financial Disclosure: The authors declared that they did not receive any financial support during the research and authoring of this article.

References

1. Iida H, Osaki R, Fujimoto T, et al. Interval between hepatocellular carcinoma treatment and interferon-free direct-acting antiviral agents against hepatitis C is necessary to suppress tumor recurrence. *Mol Clin Oncol*. 2019;11:99-105.
2. Lv Y, Yang Z, Liu L, et al. Early TIPS with covered stents versus standard treatment for acute variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: a randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4:587-598.
3. Thalheimer U, De Iorio F, Capra F, et al. Altered intestinal function precedes the appearance of bacterial DNA in serum and ascites in patients with cirrhosis: a pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22:1228-1234.
4. Runyon BA; AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology*. 2009;49:2087-2107.
5. Ohlsson B, Orho-Melander M, Nilsson PM. Higher Levels of Serum Zonulin May Rather Be Associated with Increased Risk of Obesity and Hyperlipidemia, Than with Gastrointestinal Symptoms or Disease Manifestations. *Int J Mol Sci*. 2017;18:582.
6. Tripathi A, Lammers KM, Goldblum S, et al. Identification of human zonulin, a physiological modulator of tight junctions, as preheptoglobulin-2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:16799-16804.
7. Watts T, Berti I, Sapone A, et al. Role of the intestinal tight junction modulator zonulin in the pathogenesis of type 1 diabetes in BB diabetic-prone rats. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:2916-2921.
8. Duerksen DR, Wilhelm-Boyles C, Veitch R, et al. A comparison of antibody testing, permeability testing, and zonulin levels with small-bowel biopsy in celiac disease patients on a gluten-free diet. *Dig Dis Sci*. 2010;55:1026-1031.
9. Sapone A, de Magistris L, Pietzak M, et al. Zonulin upregulation is associated with increased gut permeability in subjects with type 1 diabetes and their relatives. *Diabetes*. 2006;55:1443-1449.
10. Akao T, Morita A, Onji M, et al. Low Serum Levels of Zonulin in Patients with HCV-Infected Chronic Liver Diseases. *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2018;8:112-115.
11. Calgin MK, Cetinkol Y. Decreased levels of serum zonulin and copeptin in chronic Hepatitis-B patients. *Pak J Med Sci*. 2019;35:847-851.
12. Such J, Guardiola JV, de Juan J, et al. Ultrastructural characteristics of distal duodenum mucosa in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14:371-376.
13. Ramachandran A, Prabhu R, Thomas S, et al. Intestinal mucosal alterations in experimental cirrhosis in the rat: role of oxygen free radicals. *Hepatology*. 2002;35:622-629.
14. Wen JB, Zhu FQ, Chen WG, et al. Oxymatrine improves intestinal epithelial barrier function involving NF- κ B-mediated signaling pathway in CCl₄-induced cirrhotic rats. *PLoS One*. 2014;9:e106082.
15. Sturgeon C, Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers*. 2016;4:e1251384.
16. Fasano A, Not T, Wang W, et al. Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease. *Lancet*. 2000;355:1518-1519.
17. Assimakopoulos SF, Tsamandas AC, Tsiaoussis GI, et al. Altered intestinal tight junctions' expression in patients with liver cirrhosis: a pathogenetic mechanism of intestinal hyperpermeability. *Eur J Clin Invest*. 2012;42:439-446.
18. Pijls KE, Koek GH, Elamin EE, et al. Large intestine permeability is increased in patients with compensated liver cirrhosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014;306:G147-G153.

Böbrek Nakli Alıcılarında Kardiyolojik Değerlendirmede Miyokard Performans İndeksinin Yeri

Myocardial Performance Index in Cardiological Evaluation in Kidney Transplant Recipients

© Beyza Algül Durak¹, © Musa İlker Durak²

¹Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Ankara Etilik Şehir Hastanesi, Ankara, Türkiye

Öz

Giriş: Sol ventrikül miyokard performans indeksi [Tei indeksi (TI)] sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını birlikte değerlendirebilen bir Doppler indeksi olarak tanımlanabilir. Bu sayısal değer izovolemik kasılma zamanı ve izovolemik gevşeme zamanı toplamının, ejeksiyon zamanına bölünmesi ile elde edilir ve her iki ventrikül için ayrı ayrı hesaplanabilir. Kronik böbrek hastalığında (KBH) böbrek nakli olmadan kalp yetmezliği açısından prognoz daha kötüdür ve daha uzun nakil bekleme süreleri geri dönüşü olmayan, kalp fonksiyon bozukluğuna daha sık sebep olur. Ancak, böbrek nakli, kardiyovasküler hastalık yükünü azaltıyor gibi görünse de, hastayı genel popülasyondaki eşdeğer risk durumuna döndürmez.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma Ankara Şehir Hastanesi Nefroloji Kliniği'ne başvuran böbrek nakli alıcıları ve sağlıklı kontrol grubunun ekokardiyografik ve doku doppler incelemesi ile yapıldı. Karotis arter intima media kalınlığı (KAİMK) ölçümü ateroskleroz varlığını belirlemek amacıyla çalışmaya eklendi. Hastaların biyokimyasal parametrelerine bakıldı. Araştırmaya 80 kontrol, 80 böbrek nakli alıcısı olmak üzere toplam 160 katılımcı dahil edildi.

Bulgular: Böbrek nakli alıcılarında vücut kitle indeksi, kreatinin, trigliserit, KAİMK ve TI, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Böbrek nakli alıcılarında TI ile sol ventrikül geometrik durumunun karşılaştırılması yapıldığında bir ilişki saptanmadı. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) değerinin 60'tan küçük ve büyük olarak iki gruba ayrıldığında, GFR 60'tan küçük olanlarda konsantrik hipertrofi ile TI arasında anlamlı bir ilişki saptandı.

Sonuç: Böbrek nakli alıcılarında bakılan GFR 60'tan küçük olanlarda konsantrik hipertrofi ile TI arasında anlamlı ilişki bulunması; nakil sonrası KBH gelişen veya KBH progresyonu olan hastalarda ejeksiyon fraksiyonu korunsa bile kardiyak takipte doku doppler bakılmasının erken tanı ve tedavi açısından yönlendirici olabileceğini düşündürdü.

Anahtar Kelimeler: Böbrek Nakli, Miyokard Performans İndeksi, Sol Ventrikül Geometrisi

Abstract

Objectives: Left ventricular myocardial performance index [Tei index (TI)] can be defined as a Doppler index that can evaluate left ventricular systolic and diastolic functions together. This numerical value is obtained by dividing the sum of isovolemic contraction time and isovolemic relaxation time by ejection time and can be calculated for both ventricles separately. The prognosis for heart failure in chronic kidney disease (CKD) without kidney transplantation is worse, and longer transplant waiting times lead to irreversible cardiac dysfunction more frequently. However, although kidney transplantation appears to reduce the burden of disease, it does not return the patient to the equivalent risk status in the general population.

Materials and Methods: This study was performed with echocardiographic and tissue Doppler examination of kidney transplant recipients and healthy control group admitted to Ankara City Hospital Nephrology Outpatient Clinic. Carotid artery intima media thickness measurement was added to the study to determine the presence of atherosclerosis. Biochemical parameters were checked from the patients. A total of 160 participants, including 80 controls and 80 kidney transplant recipients, were included in the study.

Results: Body mass index, creatinine, triglyceride, carotid arterial intima-media thickness, TI were found to be significantly higher in kidney transplant recipients compared to the control group. When TI and left ventricle geometric status were compared in kidney transplant recipients, no correlation was found, but it was found that concentric hypertrophy value significantly predicted glomerular filtration rate (GFR) value greater or less than 60, while normal.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Beyza Algül Durak, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 505 333 43 50 E-posta: beyzaalgul@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3182-4382

Geliş Tarihi/Received: 13.09.2023 Kabul Tarihi/Accepted: 17.10.2023



Abstract

Conclusion: There is a significant relationship between concentric hypertrophy and TI in kidney transplant recipients with GFR less than 60. This relationship made us think that even if ejection fraction is preserved in patients with CKD after kidney transplantation or with CKD progression, tissue Doppler examination in the early period of cardiac follow-up, especially close follow-up in terms of concentric hypertrophy, may be a guide for early diagnosis and treatment.

Key Words: Kidney Transplantation, Myocardial Performance Index, Left Ventricular Geometry

Giriş

Miyokard performans indeksi [MPI, Tei indeksi (TI)] sol ventrikül (SV) sistolik ve diastolik fonksiyonunu ölçen non-invaziv bir yöntem olarak tanımlanabilir. TI ventriküler sistolik ve diastolik fonksiyonun göstergesidir. İzovolümetrik kasılma süresinin, izovolümetrik gevşeme süresi ile toplamının SV ejeksiyon süresine bölünmesiyle hesaplanır (1).

Doppler dalga formları tarafından belirlenen TI bir çok avantaja sahiptir. Yaygın olarak kardiyak değerlendirmede kullanılabilir. Kolay elde edilir ve tekrarlanabilir, ventriküler kavite geometrisinden bağımsızdır ve kan basıncından etkilenmez (2). Ancak bir dezavantajı preloaddan etkilenmesidir (3).

Son zamanlarda TI konvansiyonel doppler yöntemi yerine, darbeli dalga doku Doppler görüntüleme (*pulsed-wave tissue doppler imaging*-PWTDI) yaklaşımı ile ölçülmeye başlandı. PWTDI TI'yi hesaplamada daha kolay bir yoldur. Bunun sebebi diastolik anüler velositenin başlangıç ve bitişi arasındaki zamanda ve sistolik dalga esnasında aynı kardiyak döngüde ölçülebilir (4).

TI'nin PWTDI ile ölçülmesi kalp hızı dalgalanmasından kaynaklanan hataları azaltabilir ve geleneksel yaklaşıma göre pratik avantajlara sahiptir (5).

Kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda, kalp yetmezliği (KY) ve buna bağlı ölüm oranı genel popülasyona göre daha sık görülür (6,7). KBH'de böbrek nakli olmadan KY açısından prognoz daha kötüdür ve daha uzun nakil bekleme süreleri geri dönüşü olmayan, kalp fonksiyon bozukluğuna daha sık sebep olur (8). Ancak, böbrek nakli, kardiyovasküler hastalık (KVH) yükünü azaltıyor gibi görünse de, hastayı genel popülasyondaki eşdeğer risk durumuna döndürmez (9). KVH'ler, KBH olanlarda ve böbrek nakli yapılan hastalarda en sık ölüm sebebidir (10).

Yaptığımız bu çalışmada böbrek nakli yapılmış, üzerinden 15 aydan çok süre geçmiş hastalarla normal sağlıklı kontrol grubunun kardiyak fonksiyonlarını ve TI'yi karşılaştırmak istedik. Çalışmanın amacı böbrek nakli sonrası kardiyak morfoloji ve fonksiyondaki değişiklikleri değerlendirmektir.

Hem nakil hem kontrol grubu korunmuş ejeksiyon fraksiyonuna (EF) sahipti ve tansiyonları da kontrol altındaydı. Buna rağmen kalp hastalığının erken tespiti açısından bu yöntemin kullanılabilirliğine bakmak istedik. Böbrek naklinden

sonra volüm kontrolü de sağlanınca korunmuş EF'si bulunan hastalarda uzun dönem KBH olmalarından dolayı halen riskin varlığı ve derecesini değerlendirerek bilime katkı sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız Ankara Şehir Hastanesi Nefroloji Polikliniği'ne Haziran 2021 ile Temmuz 2022 tarihleri arasında başvuran böbrek nakli alıcıları ve sağlıklı kontrol grubunun ekokardiyografik incelenmesi ile yapıldı. Ankara Şehir Hastanesi 2 No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan E2-22-1195 protokol numarası ile 05.01.2022 tarihli onam ile hasta ve kontrol grubundan aydınlatılmış yazılı onam formları alındı. Minimum örneklem büyüklüğü "sample size determination in health studies" çalışmasında kullanılan formül ile tahmin edildi (11). Transtorasik ekokardiyografi çalışmanın yazarlarından biri tarafından yapıldı. Çalışmaya böbrek nakli alıcılarından nakilden sonra en az 15 ay geçen normotansif ve normovolemik durumda olan, ayrıca korunmuş EF'ye sahip olanlar alındı. Benzer yaş ve cinsiyette kontrol grubu alındı. Aterosklerozun devamı veya derecesini belirlemek amacıyla non-invaziv bir yöntem olan karotis arter intima media kalınlığı (KAİMK) bakıldı.

Böbrek nakli alıcıları ve kontrol grubunun laboratuvar ve demografik verilerine bakıldı. Daha sonra böbrek nakli alıcılarında TI ve SV geometrisi ilişkisine, ve yine böbrek nakli alıcılarında artmış ve normal TI olarak ayrıldığına laboratuvar ve demografik verilere bakıldı. Çalışmadaki amacımız TI yüksek çıkanlarda KY erken tanısı açısından takip edilmesi gerekip gerekmediğine bakmaktır.

Dışlama kriterleri; kontrol ve nakil yapılan grupta hastaların yaşının <18 olması, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) <50%, sistolik pulmoner arter basıncı >50 mmHg, bilinen koroner arter hastalığı, ileri derece kalp kapak hastalığı, protez kapağı, kalıcı kalp pili, perikart sıvısı, kötü ekojenite, atriyum fibrilasyonu, pulmoner emboli hikayesi, kor pulmonale veya malign hastalığı olan olgular olarak belirlendi. Çalışmaya alınma kriterleri, böbrek nakli alıcılarında nakilden sonra en az 15 ay geçen, 18 yaş üstü, herhangi bir kardiyovasküler hastalığı ya da malignitesinin olmamasıydı.

Böbrek nakli alıcılarının ve hastalık grubunun vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. Katılımcıların

rutin hematolojik ve biyokimyasal parametrelerinin ölçümleri yapıldı. Tüm böbrek nakli alıcıları, immünoşüpresif tedavi olarak mikofenolat mofetil/mikofenolat sodyum ve steroid ile kombine kalsinörin inhibitörü (siklosporin veya takrolimus) alıyordu. Transplantasyon sırasında indüksiyon tedavisi olarak basiliximab veya anti-timosit globulin uygulandı.

Ekokardiyografi İncelemesi

Tüm hastalara ekokardiyografi laboratuvarında elektrokardiyografi monitorizasyonu eşliğinde, standart iki boyutlu ve M-mod kayıt yapabilen Vivid S6 ekokardiyografi cihazı (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norway) ile 2.5-3.25 MHz transducer kullanılarak Amerika Ekokardiyografi Cemiyeti'nin tavsiyelerine göre aynı kardiyolog tarafından transtorasik ekokardiyografik değerlendirme yapıldı. İnceleme hasta sırt üstü yatar pozisyonda ve sol yana yatar şekilde, apikal 4 boşluk, apikal 2 boşluk, parasternal uzun ve kısa aks görüntülerde renkli Doppler, doku Doppler ve M mod kullanılarak yapıldı. SVEF Teicholz'un M-modu formülünü kullanarak hesaplandı (12).

Sol ventrikül kitle indeksi ise (SVKI), Devereux formülü kullanılarak hesaplandı (13). SV TI daha önceki çalışmalarda kullanılan değerlere göre <0,45 normal olarak kabul edildi (14).

SV geometrisi rölatif duvar kalınlığı (RDK) ve SVKI ölçümlerine göre dört gruba ayrıldı.

RDK = $2x$ arka duvar kalınlığı (ADK)/SV diastolik çapı formülü ile hesaplandı (15). Artmış SVKI ise erkeklerde >116 g/m², kadınlarda >96 g/m² olarak kabul edildi (16).

1. Grup normal geometrisi olanlarda RDK <0,42 ve SVKI <96 g/m² kadınlarda, ve <116 g/m² erkeklerde;

2. Grup konsantrik remodeling, RDK >0,42 ve SVKI <96 g/m² kadınlarda, ve <116 g/m² erkeklerde;

3. Grup ekzantrik hipertrofi, RDK <0,42, SVKI >96 g/m² kadınlarda, ve >116 g/m² erkeklerde;

4. Konsantrik hipertrofi RDK >0,42 ve SVKI >96 g/m² kadınlarda ve >116 g/m² erkeklerde olarak kabul edildi.

Karotis İntima Media Kalınlığı Ölçümü

KAİMK ölçümü için hastalar, sırtüstü pozisyonda, başları arkaya doğru eğimli olacak şekilde yatırılarak; sağ ve sol karotis arterler, ultrasonografi cihazı ile (loqic 9 marka General Electric) 10-12 Mhz'lik lineer prob kullanılarak görüntülendi. Ana karotis arter bulbusundan itibaren ilk 2 cm'lik distal bölge içinde 1 cm'lik bir segment belirlendi ve elde edilen görüntüler bilgisayar ortamına aktarıldı. Bu görüntülerden özel bir intima-media kalınlığı ölçüm programı ile uzak kenar ölçüm yöntemine dayanılarak, ele alınan segmentin en üst ve ortalama değerleri saptandı ve ölçüm her iki ana karotis arter için de uygulandı. Daha sonra, bu değerler ayrı ayrı ve ortalamaları alınarak değerlendirildi (17).

İstatistiksel Analiz

Değişkenlerin normallik varsayımları Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. İki grup arasındaki karşılaştırmalarda sürekli değişkenler normallik varsayımlarını karşılıyorsa bağımsız örneklemelerde t-test (independent samples t-test), karşılamıyorsa ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ki-kare/Fisher's exact analizi ile LV geometrik değişkenlerinin TI ve GFR durumunu ön görüp öngörmediğinin belirlenmesi için ise binary lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Bütün analizlerde IBM SPSS.25 programı kullanılmış ve anlamlılık düzeyi olarak p<0,05 değeri kabul edilmiştir.

Bulgular

Araştırmaya 80 kontrol, 80 böbrek nakli alıcısı olmak üzere toplam 160 katılımcı dahil edilmiştir. Hastalardan sistolik ve diastolik kan basıncı ölçümü yapıldı, iki grup arasında fark bulunamadı. Ortalama arter basıncı böbrek nakli alıcılarında 98 mmHg iken, kontrol grubunda 96 mmHg bulundu.

Böbrek nakli alıcılarında VKİ, kreatinin, trigliserit, KAİMK, TI, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Böbrek nakli alıcılarında GFR değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Buna karşın, kontrol ve böbrek nakli alıcılarında yaş ve cinsiyet arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,412) (Tablo 1).

Tablo 2'de gösterildiği gibi, böbrek nakli alıcılarında SVKI, sol ventrikül diastol sonu çapı (SVDSÇ), interventriküler septum kalınlığı, RDK değeri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 1: Böbrek nakli alıcıları ve kontrol grubunun bazal demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Kontrol grubu n=80	Hasta grubu n=80	p-değeri
	Ort. ± SS/n (%)	Ort. ± SS/n (%)	
Cinsiyet*			0,412
Kadın	37 (45,9)	33 (54,1)	
Erkek	43 (39,0)	47 (61,0)	
Yaş	42,51±9,44	44,31±11,45	-412
VKİ**	25,08±5,14	27,86±5,99	0,001
Kreatinin**	0,83±0,11	1,21±0,40	<0,001
GFR***	88,10±12,71	63,13±19,44	<0,001
Trigliserit**	104,48±33,74	164,41±100,27	<0,001
KAİMK**	0,67±0,07	0,93±0,36	<0,001
TI**	0,31±0,03	0,45±0,06	<0,001

*Ki-kare analizi; **Mann-Whitney test; ***Bağımsız örneklemelerde t-test
Ort.: Ortalama, SS: Standart sapma, VKİ: Vücut kitle indeksi, GFR: Glomerüler filtrasyon oranı, KAİMK: Karotis arter intima media kalınlığı, TI: Tei indeksi

Böbrek nakli alıcılarında sol atrium boyut ve ADK değeri ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Böbrek nakli yapılan 80 hastanın TI bakıldığına 40 hastanın TI <0,45 iken 39 hastanın TI >0,45 olarak ölçüldü, bir hastanın verisine ulaşılamadı.

Tablo 3'te gösterildiği gibi egzantrik hipertrofi, konsantrik hipertrofi, konsantrik remodeling ve normal geometri değerinin TI'yi öngörmediği bulunmuştur.

Tablo 4'te gösterildiği gibi, konsantrik hipertrofi değerinin GFR değerinin 60'tan büyük veya küçük olma durumunu anlamlı bir şekilde öngörürken, normal, egzantrik hipertrofi ve konsantrik remodeling değerinin öngörmediği bulunmuştur.

Artmış TI grubunda yer alan hastaların kreatinin ve trigliserit değeri normal TI grubunda yer alan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekken GFR değeri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Buna karşın, normal TI ve artış TI hastalar arasında cinsiyet, yaş, VKİ, KAİMK parametreleri açısından anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 5).

Tartışma

Bu çalışmada, böbrek nakli alıcıları ile sağlıklı kontrol grubunda ekokardiyografik ölçümler, doppler değerlendirilmesi ve doku doppler görüntülemesi ile miyokardiyal performans indeksinin karşılaştırılması amaçlandı. Amerikan ekokardiyografi

Tablo 2: Böbrek nakli alıcıları ve kontrol grubunun kardiyak fonksiyonlarının karşılaştırılması

Değişkenler	Kontrol grubu n=80	Hasta grubu n=80	p-değeri
	Ort. ± SS/ n (%)	Ort. ± SS/n (%)	
SVKİ*	87,14±17,19	103,18±22,97	<0,001
LAD*	35,02±2,86	36,23±4,26	0,100
SVDSÇ*	44,48±2,99	46,15±4,50	0,015
İVSK*	10,38±0,93	11,32±1,59	<0,001
ADK*	10,31±0,78	10,85±1,58	0,099
RDK*	0,37±0,02	0,39±0,06	0,010

*Mann-Whitney test

Ort.: Ortalama, SS: Standart sapma, SVKİ: Sol ventrikül kitle indeksi, LAD: Sol atriyum boyutu, SVDSÇ: Sol ventrikül diastol sonu çapı, İVSK: İnterventriküler septum kalınlığı, ADK: Arka duvar kalınlığı, RDK: Rölatif duvar kalınlığı

Tablo 3: Böbrek nakli alıcılarında Tei indeksi ile sol ventrikül geometrik durumunun karşılaştırılması

Sol ventrikül geometrisi	Normal TI n=40	Artmış TI n=39	OR	%95 GA	p-değeri
Egzantrik hipertrofi			1,000	0,349-2,868	1,000
Yok	30 (50,0)	30 (50,0)			
Var	30 (50,0)	30 (50,0)			
Konsantrik hipertrofi			1,180	0,382-3,646	0,774
Yok	32 (50,8)	31 (49,2)			
Var	7 (46,7)	8 (53,3)			
Konsantrik remodeling			1,765	0,391-7,958	0,460
Yok	36 (51,4)	34 (48,6)			
Var	3 (37,5)	5 (62,5)			
Normal geometri			0,734	0,301-1,790	0,497
Yok	19 (46,3)	22 (53,7)			
Var	20 (54,1)	17 (45,9)			

TI: Tei indeksi, GA: Güven aralığı, OR: Odds oranı

Tablo 4: Tei indeksi ile GFR <60 ve GFR> 60 olan hastaların geometrik durumlarının karşılaştırılması

Sol ventrikül geometrisi	OR	%95 GA	p-değeri
Egzantrik hipertrofi	0,569	0,223-1,451	0,238
Konsantrik hipertrofi	0,305	0,102-0,910	0,033
Konsantrik remodeling	0,688	0,190-2,498	0,570
Normal geometri	2,833	1,314-6,108	0,058

GFR: Glomerüler filtrasyon oranı, GA: Güven aralığı, OR: Odds oranı

cemiyeti de rutin kardiyak değerlendirmede doku doppleri kullanılmasını önermektedir (18).

Miyokardiyal doku anormallikleri KBH hastalarında sık görülür. SV sistolik ve diastolik disfonksiyonuna neden olarak SV relaksasyonu ve uyumunu etkileyebilir (19). Yapılan çalışmalar, PWD-MPI kullanılarak KY'nin ilk fazının erken teşhisinin kardiyovasküler prognozu iyileştirebileceğini göstermektedir zira böbrek nakli sonrası yaşam süresinin uzaması nedeniyle günümüzde bu daha da önem kazanmaktadır (20).

Bu çalışmanın sonuçları, konvansiyonel ekokardiyografi ile, böbrek nakli alıcılarının kontrol grubuna göre daha yüksek SV kitle indeksine sahip olduğunu göstermektedir. Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan hastalarda artmış SVDSÇ ve artmış sol ventrikül duvar kalınlığı sonucunda miyokardiyal hipertrofi gelişir ve SV kütlesi artar. SDBY olan hastalarda SVH prevelansı ekokardiyografi veya kardiyak MR ile görüntülendiğinde %65-85 oranında bulunmuş (21). Bazı çalışmalarda LV kitlesinin böbrek naklini takiben düzeldiğini gösterirken bazılarında ise düzelleme izlenmemiştir (22-26). Bizim çalışmamızda da böbrek naklinden sonra en az 15 ay geçmesine rağmen kontrol grubuna göre SV kütlesi halen anlamlı düzeyde yüksekti.

Tablo 5: Böbrek nakli alıcılarında normal ve artmış Tei indeksine göre bazal demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Normal TI (n=40)	Artmış TI (n=39)	p-değeri
	Ort. ± SS/n (%)	Ort. ± SS/n (%)	
Cinsiyet*			0,200
Kadın	19 (47,5)	13 (33,3)	
Erkek	21 (52,5)	26 (66,7)	
Yaş**	43,15±12,01	45,38±11,03	0,392
VKİ***	26,62±5,15	29,20±6,62	0,050
Kreatinin***	1,00±0,19	1,43±0,44	<0,001
GFR**	74,28±16,89	52,00±15,20	<0,001
Trigliserit***	145,05±88,65	186,54±108,33	0,021
SVKİ*	100,49±21,99	106,36±23,92	0,438
LAD*	35,10±3,63	37,38±4,63	0,007
SVDSÇ*	45,15±3,49	18±5,22	0,007
İVSK*	10,95±1,52	11,72±1,59	0,026
ADK*	10,59±1,41	11,13±1,72	0,155
RDK*	0,39±0,05	0,40±0,07	0,976
KAİMK***	0,90±0,32	0,96±0,40	0,974
TI***	0,41±0,04	0,50±0,03	<0,001

*Ki-kare analizi; **Bağımsız örneklemelerde t-test ***Mann-Whitney test;

Ort.: Ortalama, SS: Standart sapma, VKİ: Vücut kitle indeksi, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, SVKİ: Sol ventrikül kitle indeksi, LAD: Sol atriyum boyutu, SVDSÇ: Sol ventrikül diastol sonu çapı, İVSK: İnterventriküler septum kalınlığı, ADK: Arka duvar kalınlığı, RDK: Rölatif duvar kalınlığı, KAİMK: Karotis arter intime media kalınlığı, TI: Tei indeksi

Çalışmamızda elde edilen bulgulara göre korunmuş EF'si olan ve nakilden sonra 15 ay geçen hastalarda volüm kontrolü de sağlandıktan sonra bile hasta grubunda TI ve KAİMK daha yüksekti. Diyaliz tedavisi yapılan son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda arteriyel stifnes iyi bilinmesine rağmen, böbrek nakli sonrası bu parametrelerle ilgili bilgiler kısıtlıdır. Yapılan benzer bir çalışmada böbrek naklinden 40 ay geçtikten sonra karotis arter kalınlığı ve SV kütle değişiklikleri incelenip, ilk yılda KAİMK anlamlı bir değişiklik saptanmazken, 40 ayın sonunda KAİMK bazal değerlerine göre %14 azalma saptanmış, yine aynı çalışmada hastalarda anlamlı oranda SVKİ azalmasına rağmen, hastaların az bir kısmında normal değerlere ulaşılmıştır (24). Bizim çalışmamızda da 15. aydan sonra halen normal sağlıklı kontrol grubuna göre hem KAİMK hem de SVKİ'de yükseklik devam ediyordu. Çalışmamıza benzer şekilde yapılan bir başka çalışmada böbrek nakli yapılan ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış ve benzer şekilde KAİMK nakil yapılan grupta daha yüksek saptanmıştır (27).

Böbrek nakli alıcılarında TI normal ve yüksek olmasına göre iki gruba ayrıldığında kardiyak morfolojiye baktığımızda iki grup arasında anlamlı bir fark hiçbir kategoride bulunamadı. Daha önce böbrek nakli yapılan hastalarda SV geometrisi ve TI ilişkisi ile ilgili bir çalışma olmamasına rağmen bizim çalışmamıza benzer şekilde yapılan hipertansif hastalarda TI ve SV geometrisine bakılmış ve çalışmamızda olduğu gibi bu hasta grubunda da bir ilişki bulunamamıştır (28). Yüz altmış dört hastanın dahil edildiği diğer bir başka çalışmada yine bizim çalışmamızı destekler nitelikte SV geometrisi ile TI arasında bir ilişki saptanmamış ve bunun sebebi olarak da SV geometrik paterninin sistolik ve diastolik disfonksiyonla ilişkisi varken TI bu faktörlerden etkilenmemesi olarak değerlendirilmiştir (29). Ayrıca Tablo 5'te gösterildiği gibi böbrek nakli yapılan hastalarda TI göre artmış ve normal olarak iki gruba ayırdığımızda yine iki grup arasında SV geometrisini hesaplarken kullanılan SVKİ ve RDK açısından yine bir fark bulunamadı. Bizim çalışmamızın tersine Yılmaz ve ark.'nın (30) yaptığı bir çalışmada TI ile SV geometrisi arasında bir ilişki saptanmış, ancak Yılmaz ve ark.'nın (30) yaptığı çalışmada hasta ve kontrol grubu arasında hem sistolik hem de diastolik tansiyonlar arasında anlamlı bir farklılık vardı bizim çalışmamızda ise iki grup içinde tansiyon değerleri kontrol altındaydı.

Hastalarda kontrol grubuna göre KAİMK, SVKİ, VKİ, TI daha yüksek bulunurken, böbrek nakli yapılan hastalarda TI artmış ve normal olanlar olarak ayrıldığında KAİMK, SVKİ, VKİ arasında ilişki bulunamamış. Bunun sebebi olarak diğer çoğu çalışmada olduğu gibi böbrek naklinden sonra halen arteriyel stifnes devam ederken, KBH gelişmiş, benzer kreatinin değerlerinde olan nakil grubunda TI bu değerleri öngörmediği söylenebilir. Ayrıca böbrek nakli yapılan hastalarda bu değerlerin normal topluma göre yüksek olması ve kronik dönemde de devam etmesi bir diğer neden olabilir. TI değerinin daha çok anlık zaman ve volüm durumundan daha çok etkilendiği sonucu da çıkarılabilir.

Diyastolik disfonksiyonun, KBH'de mortalite ve kardiyovasküler olayların bir göstergesi olduğu gösterilmiştir (31). Çalışmamızda da KBH ilerledikçe yani GFR düştükçe diastolik disfonksiyonu da öngören TI artma bulundu. Han ve ark. (32) diyastolik disfonksiyonun korunmuş SV sistolik fonksiyonları bulunan diyaliz hastalarında bağımsız bir belirleyici olduğunu bulmuştur.

Böbrek nakli yapılan hastalarda TI normal ve artmış olarak iki gruba ayrıldığında TI ile GFR arasında negatif ve kreatinin arasında pozitif anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Sonrasında bakılan böbrek nakli yapılan hastalarda GFR <60, ve >60 olarak ayrıldığında TI'nin kardiyak morfolojide konsantrik hipertrofi ile ilişkisi saptandı. Yani TI, KBH progresyonunda artmaya devam ederken kardiyak olarak en sık konsantrik hipertrofi durumuyla ilişki saptandı. Konsantrik hipertrofi çeşitli çalışmalarda kardiyovasküler olaylarda sistolik ve diyastolik disfonksiyonla ilişkilendirilmiştir (33). Yılmaz ve ark.'nın (30) 2004 yılında yaptığı bir çalışmada hipertansif hastalarda TI ile en fazla konsantrik hipertrofi ilişkili bulunmuştur. Yaptığımız çalışmamızda böbrek nakli yapılan hastalarda TI ile SV geometrisi arasında bir ilişki saptanmazken hastalar GFR durumuna göre ayrıldığında TI konsantrik hipertrofi ile ilişkili saptandı. Yani KBH progresyonunda TI kardiyak morfoloji öngörmede korunmuş GFR'si olan hastalara göre daha yüksek olduğu saptandı. KBH mevcut hastalarda rutin transtorasik ekokardiyografik değerlendirmeler ve EF genellikle erken dönemde normaldir (34). Subklinik kardiyak disfonksiyonun gösterilmesi ve erken önleyici tedbirler yaşam beklentisinin artması açısından önemlidir. Doku doppler tekniği ile bakılan TI'de çalışmamızda da görüldüğü gibi böbrek fonksiyonlarındaki bozulma ilerledikçe erken kardiyak disfonksiyon açısından anlamlı olabilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızda alınan hasta ve kontrol grubu sayıları görece düşüktür. Böbrek nakli öncesi ve sonrası transtorasik ekokardiyografi bulguları karşılaştırılmamıştır.

Sonuç

Yaptığımız bu çalışmada böbrek nakli alıcıları ve kontrol grubunun karşılaştırmasında TEI indeksi, KAİMK ve SVKI böbrek nakli alıcılarında anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Böbrek nakli alıcılarında TI ile kardiyak morfoloji arasında ilişki bulunmazken GFR düşük olan hastalarda TI ile konsantrik hipertrofi arasında ilişki saptandı. Bu ilişki böbrek nakli sonrası KBH gelişen veya KBH progresyonu olan hastalarda EF korunsu bile kardiyak takipte erken dönemde doku doppler bakılmasının özellikle konsantrik hipertrofi açısından yakın takibinde önemli olabileceğini düşündürdü.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ankara Şehir Hastanesi 2 No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan E2-22-1195 protokol numarası ile 05.01.2022 tarihli onam alındı.

Hasta Onayı: Alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: B.A.D., M.İ.D., Dizayn: B.A.D., M.İ.D., Veri Toplama veya İşleme: B.A.D., M.İ.D., Analiz veya Yorumlama: D B.A.D., M.İ.D., Literatür Arama: B.A.D., M.İ.D., Yazan: B.A.D., M.İ.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

Kaynaklar

1. Tei C, Ling LH, Hodge DO, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol.* 1995;26:357-366.
2. Harjai KJ, Scott L, Vivekananthan K, et al. The Tei index: a new prognostic index for patients with symptomatic heart failure. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002;15:864-868.
3. Cheung MM, Smallhorn JF, Redington AN, et al. The effects of changes in loading conditions and modulation of inotropic state on the myocardial performance index: comparison with conductance catheter measurements. *Eur Heart J.* 2004;25:2238-2242.
4. Harada K, Tamura M, Toyono M, et al. Comparison of the right ventricular Tei index by tissue Doppler imaging to that obtained by pulsed Doppler in children without heart disease. *Am J Cardiol.* 2002;90:566-569.
5. Tekten T, Onbasili AO, Ceyhan C, et al. Value of measuring myocardial performance index by tissue Doppler echocardiography in normal and diseased heart. *Jpn Heart J.* 2003;44:403-416.
6. Wali RK, Wang GS, Gottlieb SS, et al. Effect of kidney transplantation on left ventricular systolic dysfunction and congestive heart failure in patients with end-stage renal disease. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1051-1060.
7. Silverberg D, Wexler D, Blum M, et al. The association between congestive heart failure and chronic renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2004;13:163-170.
8. House AA, Wanner C, Sarnak MJ, Piña et al. Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2019;95:1304-1317.
9. de Mattos AM, Prather J, Olyaei AJ, et al. Cardiovascular events following renal transplantation: role of traditional and transplant-specific risk factors. *Kidney Int.* 2006;70:757-764.
10. Collins AJ. Cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *Am J Med Sci.* 2003;325:163-167.
11. Lwanga SK, Lemeshow S: Sample size determination in health studies: a practical manual. Geneva: WHO; 1991.
12. Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, et al. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. *Am J Cardiol.* 1976;37:7-11.

13. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol.* 1986;57:450-458.
14. Karatzis EN, Giannakopoulou AT, Papadakis JE, et al. Myocardial performance index (Tei index): evaluating its application to myocardial infarction. *Hellenic J Cardiol.* 2009;50:60-65.
15. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19:1550-1558.
16. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:1-39.
17. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovasc Dis.* 2004;18:346-349.
18. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29:277-314.
19. Sharma R, Chemla E, Tome M, et al. Echocardiography-based score to predict outcome after renal transplantation. *Heart.* 2007;93:464-469.
20. Tei C, Nishimura RA, Seward JB, et al. Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. *J Am Soc Echocardiogr.* 1997;10:169-178.
21. Pluta A, Stróżecki P, Krintus M, et al. Left ventricular remodeling and arterial remodeling in patients with chronic kidney disease stage 1-3. *Ren Fail.* 2015;37:1105-1110.
22. Montanaro D, Gropuzzo M, Tulissi P, et al. Effects of successful renal transplantation on left ventricular mass. *Transplant Proc.* 2005;37:2485-2487.
23. Rigatto C, Foley RN, Kent GM, et al. Long-term changes in left ventricular hypertrophy after renal transplantation. *Transplantation.* 2000;70:570-575.
24. De Lima JJ, Vieira ML, Viviani LF, et al. Long-term impact of renal transplantation on carotid artery properties and on ventricular hypertrophy in end-stage renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17:645-651.
25. Hernández D, González A, Rufino M, et al. Time-dependent changes in cardiac growth after kidney transplantation: the impact of pre-dialysis ventricular mass. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:2678-2685.
26. Patel RK, Mark PB, Johnston N, et al. Renal transplantation is not associated with regression of left ventricular hypertrophy: a magnetic resonance study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:1807-1811.
27. Dudziak M, Rawicz-Zegrzda D, Jankowska M, et al. Tissue Doppler Imaging and Intima-Media Thickness as Noninvasive Methods of Cardiovascular Risk Stratification in Patients After Kidney Transplantation. *Transplant Proc.* 2016;48:1535-1538.
28. Karaye KM. Relationship between Tei Index and left ventricular geometric patterns in a hypertensive population: a cross-sectional study. *Cardiovasc Ultrasound.* 2011;9:21.
29. Akintunde AA, Akinwusi PO, Opadijo GO. Relationship between Tei index of myocardial performance and left ventricular geometry in Nigerians with systemic hypertension. *Cardiovasc J Afr.* 2011;22:124-127.
30. Yılmaz R, Seydaliyeva T, Unlü D, et al. Hipertansif Hastalarda Sol Ventrikül Geometrisinin Miyokardiyal Performans İndeksi Uzerine Etkisi [The effect of left ventricular geometry on myocardial performance index in hypertensive patients]. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2004;4:217-222.
31. Kim MK, Kim B, Lee JY, et al. Tissue Doppler-derived E/e' ratio as a parameter for assessing diastolic heart failure and as a predictor of mortality in patients with chronic kidney disease. *Korean J Intern Med.* 2013;28:35-44.
32. Han JH, Han JS, Kim EJ, et al. Diastolic dysfunction is an independent predictor of cardiovascular events in incident dialysis patients with preserved systolic function. *PLoS One.* 2015;10:e0118694.
33. Adamu UG, Kolo PM, Katibi IA, et al. Relationship between left ventricular diastolic function and geometric patterns in Nigerians with newly diagnosed systemic hypertension. *Cardiovasc J Afr.* 2009;20:173-177.
34. Collins AJ, Foley RN, Chavers B, et al. 'United States Renal Data System 2011 Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease & end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2012;59(1 Suppl 1):e1-e420.

Kolorektal Kanser Cerrahisi Geçiren Anemik Hastalarda Preoperatif İntravenöz Demir Tedavisinin Taburculuk Sonrası Anemi İnsidansına Etkisi

The Effect of Preoperative Intravenous Iron Therapy on Postdischarge Incidence of Anemia in Anemic Patients Undergoing Colorectal Cancer Surgery

© Hakan Yılmaz, © Ayşegül Güven

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Kolorektal kanserin doğasında olan bozulmuş demir metabolizması ve artan kan kayıpları nedeniyle demir eksikliği anemisi oldukça sık görülmektedir. Bu araştırmanın primer amacı; preoperatif anestezi değerlendirmesinde anemisi tespit edilen ve intravenöz demir tedavisi uygulandıktan kısa süre sonra cerrahiye alınan kolorektal kanserli hastalarda cerrahi öncesinde uygulanan demir tedavisinin postoperatif anemi insidansına yarattığı etkiyi ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: Araştırmaya 01 Ocak-31 Ağustos 2023 tarihleri arasında kolorektal kanser cerrahisi geçiren 40 hastanın verisi dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, preoperatif hemoglobin ve ferritin düzeyleri, uygulanan intravenöz demir dozu, intraoperatif kanama miktarı, postoperatif erken dönemde, taburculukta ve taburculuktan sonraki 1. ve 3. ay ölçülen hemoglobin düzeyleri retrospektif olarak kaydedildi. Sayısal değişkenler ortalama \pm SS, kategorik değişkenler sayı ve % ile sunuldu. Veriler Student's t-testi ve Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Korelasyon analizi için Pearson's r ve Spearman's rho testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için alfa hata düzeyi %5 kabul edildi.

Bulgular: Preoperatif hemoglobin ve ferritin düzeyleri sırasıyla 11,9 g/dL ve 42,9 ng/mL idi. Preoperatif anemi prevalansı %80 bulundu. Hastaların postoperatif ve taburculuk hemoglobin düzeyleri, preoperatif hemoglobin düzeyleri karşılaştırıldığında sırasıyla yaklaşık ortalama 1 ve 1,8 g/dL'lik azalma tespit edildi. Postoperatif anemi insidansı %54,5 bulundu. Postoperatif hemoglobin düzeyi ile intravenöz demir dozunun pozitif korelasyonunun olduğu görüldü. Pre - Postoperatif hemoglobin farkı; ClassIntra, Clavien-Dindo skorları ve intraoperatif uygulanan sıvı miktarı ile pozitif korelasyon gösterdi. Üçüncü ayda anemik saptanan hastaların hastane yatışları boyunca daha fazla eritrosit süspansiyonuna ihtiyacı olduğu görüldü.

Sonuç: Kolorektal kanser cerrahisi hastalarında perioperatif dönemin herhangi bir aşamasında anemi tedavi edilmelidir. Her hasta için aneminin altında yatan çok faktörlü etiolojinin ve patofizyolojinin araştırılması gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Anemi, Ameliyat Sonrası Gelişmiş İyileşme, Kolorektal Kanser

Abstract

Objectives: Iron deficiency anemia is quite common due to impaired iron metabolism and increased blood losses inherent in colorectal cancer. The primary objective of this retrospective research; is to investigate the effect of preoperative iron treatment on the incidence of postoperative anemia in colorectal cancer patients whose anemia was detected in the preoperative anesthesia evaluation and who were undergoing to surgery shortly after intravenous iron treatment.

Materials and Methods: Data of 40 patients who underwent colorectal cancer surgery between January 1 and August 31, 2023 were included in the study. Demographic characteristics of the patients, preoperative hemoglobin and ferritin levels, administered intravenous iron dose, amount of intraoperative bleeding, and hemoglobin levels measured in the early postoperative period, at discharge, and at the 1st and 3rd months after discharge were recorded retrospectively. Numerical variables were presented as mean \pm SD, and categorical variables were presented as number and

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Hakan Yılmaz, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 505 688 81 88 E-posta: dr.hakanyilmaz@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-9978-6370

Geliş Tarihi/Received: 10.10.2023 Kabul Tarihi/Accepted: 17.10.2023



Copyright© 2023 The Author. Published by Galenos Publishing House on behalf of Ankara University Faculty of Medicine. This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License. Copyright© 2023 Yazar. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır. Bu eser, Creative Commons Non-Commercial 4.0 Uluslararası Lisansı altında lisanslanmıştır.

Abstract

Data were analyzed with Student's t-test and Mann-Whitney U test. Pearson's r and Spearman's rho test were used for correlation analysis. Alpha error level was accepted as 5% for statistical significance.

Results: Preoperative hemoglobin and ferritin levels were 11.9 g/dL and 42.9 ng/mL, respectively. Preoperative anemia prevalence was found to be 80%. When the patients' postoperative and discharge hemoglobin levels were compared with their preoperative hemoglobin levels, about an average of 1 and 1.8 g/dL decrease was detected, respectively. The incidence of postoperative anemia was found to be 54.5%. It was observed that there was a positive correlation between postoperative hemoglobin level and intravenous iron dose. Pre - Postoperative hemoglobin difference showed positive correlation with ClassIntra scores, Clavien-Dindo scores and the amount of fluid administered intraoperatively. It was observed that patients who were found to be anemic in the third month needed more erythrocyte suspension throughout their hospitalization.

Conclusion: Anemia should be treated at any stage of the perioperative period in colorectal cancer surgery patients. It is necessary to investigate the multifactorial etiology and pathophysiology underlying anemia for each patient.

Key Words: Anemia, Enhanced Recovery After Surgery, Colorectal Cancer

Giriş

Demir eksikliği anemisi (DEA) kolorektal kanser (KRK) olan hastalarda en sık karşılaşılan ekstra-intestinal bulgudur ve prevalansı %30-75 arasında değişmektedir (1). KRK'lerde aneminin esas nedenleri arasında mikro-besin eksiklikleri ve kronik kan kaybına bağlı ortaya çıkan mutlak demir eksikliğine (MDE) ek olarak maligniteye sekonder IL-6 aracılı enflamasyonun hepsidin ekspresyonunda yarattığı artışa bağlı fonksiyonel demir eksikliği (FDE) yer almaktadır (2).

Preoperatif aneminin hastanın klinik sonuçlarını negatif yönde etkilediği, hastanede kalış süresini uzattığı, postoperatif komplikasyon riskini, 30 günlük morbidite ve mortalite oranını artırdığı çok iyi bilinmektedir (3,4). Tüm bu negatif etkiler kanıtlanmış olmasına rağmen günümüzde KRK cerrahisi geçirecek hastalarda DEA'nın intravenöz (İV) demir ile tedavisi için gereken ortalama 4 haftalık sürenin uzun olması gerekçesiyle birçok hasta cerrahiye anemik durumda alınmaktadır. Yaklaşık 3 yıldır kliniğimizde KRK cerrahisinde iyileştirilmiş Cerrahi Sonrası Derlenme (ERAS) protokolleri uygulanmakta olup, anemi tedavisi bu protokollerin preoperatif optimizasyon fazının önemli bir yapı taşı haline gelmiştir.

Retrospektif olarak tasarlanmış bu araştırmanın birincil amacı; doğası gereği anemi prevalansı yüksek olan ve henüz anemi tedavisi sonuç vermemişken KRK nedeniyle cerrahi uygulanması gereken hastalarda preoperatif İV demir tedavisinin etkinliğinin postoperatif ilk aydaki hemoglobin düzeylerine etkisinin araştırılmasıdır. İkincil amacı ise; hastaneye başvuru ve taburculuk hemoglobinleri arasındaki farkın postoperatif 1. aydaki anemi insidansı üzerine etkisinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan onay (AUTFKAEK no: 2023/570, Prof. Dr. Ergün) alındıktan sonra, 01 Ocak-31 Ağustos 2023 tarihleri aralığında "Kolorektal Cerrahi ERAS Protokolü" eşliğinde cerrahi uygulanan

40 hastanın verisi retrospektif olarak hasta dosyalarından tarandı. Dahil edilme kriterleri; hastanın yaşı >18, preoperatif doğrulanmış veya şüpheli KRK tanısı, elektif kolorektal cerrahi geçirmiş olması olarak belirlendi. Hariç tutma kriterleri ise; bening tümörlerin postoperatif tanısı, minör cerrahi idi.

Hastalara ait yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi, Amerikan Anesteziyologlar Birliği Fiziksel Durum Skoru (ASA-PS), komorbid hastalıkları, cerrahi türü ve NRS 2002 skorları kaydedildi. Bunlara ek olarak hastaların KRK'nin preoperatif TNM klinik evresi, Amerikan Kanser Ortak Komitesi/Uluslararası Kanser Kontrolü Birliği (VIII. baskı, 2017) sınıflamasına göre yapıldı (5). Hastaların yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri ve tüm laboratuvar parametreleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastane Bilgi Yönetim Sistemi'nden takip edilerek kaydedildi. Preoperatif döneme ait hemoglobin, hematokrit, ferritin, serum demiri, transferrin saturasyonu (TSAT), toplam demir bağlama kapasitesi (TDBK), vitamin B12 düzeyleri ölçüldü.

Cinsiyetten bağımsız şekilde preoperatif hemoglobin düzeyinin <13 g/dL ölçülmesinin perioperatif eritrosit süspansiyonu (ES) ihtiyacı açısından bağımsız bir öngörücü olması ve kan kaybının 500 mL'den fazla olduğu majör cerrahi geçiren hastalar için suboptimal kabul edilmesi nedeniyle 13 g/dL'nin altındaki hemoglobin düzeyi perioperatif süreçte anemi olarak tanımlandı (6,7). Demir eksikliği, serum ferritin düzeyinin <30 ng/mL veya ferritin düzeyi 30-500 ng/mL arasında ise TSAT'nin <%20 olması olarak tanımlandı (7).

Bu tanımlamaya göre demir eksikliği tanısı konulan hastalara preoperatif dönemde İV ferrik karboksimaltoz (FKM) (Ferinject®, 500 mg/10 mL, Abdi İbrahim, Türkiye) 15 dakika boyunca periferik İV yolla uygulandı. Toplam İV demir dozu (mg) = [(14-bazal Hb) × 2,4 × vücut ağırlığı (kg)] + 500 formülüne göre hesaplandı, maksimum doz 20 mg/kg olarak belirlendi (8). Uygulanma durumu ve uygulandı ise dozu kaydedildi. İntraoperatif döneme ait kan kaybı (mL), intraoperatif ve postoperatif dönemde transfüze edilen toplam ES miktarı (ünite) ve cerrahi süre (dakika) kaydedildi.

Hastanede kaldıkları süre boyunca tüm hastalar için anestezi uzmanları ve cerrahlar tarafından Türk Ulusal Hasta Kan Yönetimi Stratejisi kapsamında kısıtlayıcı transfüzyon protokolü benimsenerek, akut kan kaybı ve hemodinamik bozukluk olmadığı sürece transfüzyon endikasyonu için tetikleyici hemoglobin değeri <7,0 g/dL olarak kabul edildi (9).

Erken postoperatif dönemde cerrahiden hemen sonraki, taburculuktaki ve postoperatif 1. ve 3. aydaki kontrol hemoglobin düzeyleri kaydedildi. Hastaların preoperatif hemoglobin değeri ile, cerrahi sonrası ilk hemoglobin değeri arasındaki fark delta hemoglobin 1 (ΔHgb1), taburculuktaki hemoglobin değeri arasındaki fark ise delta hemoglobin 2 (ΔHgb2) olarak hesaplandı.

Intraoperatif döneme ait istenmeyen olaylar, ClassIntra sınıflamasına göre evrelendirildi (10). Postoperatif komplikasyonlar Clavien-Dindo sınıflamasına göre derecelendirildi (11).

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 26.0 (Statistical Package for the Social Sciences for Windows yazılımı, Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, kategorik değişkenler için ise sayı ve yüzde olarak sunuldu. Veriler normal dağılım gösterdiğinde Student's t-testi, anormal dağılım gösterdiğinde Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Korelasyon analizinde normal dağılım gösteren veriler için Pearson's r, anormal dağılım gösterenler için ise Spearman's rho testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılığı ortaya çıkarmak için %5 alfa hata düzeyi kabul edildi.

Bulgular

KRK tanısı nedeniyle laparoskopi veya laparotomi yoluyla kanser cerrahisi geçiren 40 hastaya ait demografik özellikler Tablo 1'de sunulmuştur.

Hastaların yaş ortalaması 59, vücut kitle indeksi 25,2 ve NRS 2002 skorları 2,85 bulundu. Komorbiditeler arasında en sık hipertansiyon (%45) görülürken, ASA-PS skoru II ve III olan hastalar popülasyonun %70'ini oluşturdu. Hastaların %70'inde preoperatif TNM klinik evresinin III olduğu saptandı. En sık uygulanan cerrahi türünün rektum kanseri nedeniyle %50 oranıyla düşük anterior rezeksiyon olduğu görüldü. Cerrahi süresi ortalama 384 dakika, ortalama yoğun bakımda kalış süresi 1,5 gün ve hastanede kalış süresi 8,5 gün bulundu. Hastaların %55'inde intraoperatif süreç sorunsuz geçerken, ClassIntra skorlama sistemine göre intraoperatif hayatı tehdit eden evre IV komplikasyon görülme oranı %5 saptandı. Clavien-Dindo postoperatif cerrahi komplikasyon sınıflamasına göre farmakolojik tedavi, kan transfüzyonu veya total parenteral nütrisyon gerektiren evre II komplikasyon oranı %50 iken, hayatı tehdit edici evre IV komplikasyon görülme oranı %5 saptandı.

Hastaların preoperatif hemoglobin, hematokrit, ferritin, serum demiri, TSAT, TDBK, vitamin B12 düzeyleri ve uygulanan IV demir dozu, intraoperatif kan kaybı miktarı, ES transfüzyonu ihtiyacı, postoperatif ilk hemoglobin, taburculuktan hemen önceki ve postoperatif ilk 1. aydaki hemoglobin değerleri Tablo 2'de sunulmuştur.

Preoperatif anemi prevalansı %80 saptandı. Preoperatif, erken postoperatif, taburculuk ve postoperatif 1. ay ortalaması hemoglobin düzeyleri sırasıyla 11,8, 9,6, 10,03 ve 12,5 g/dL olarak bulundu.

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri

Cinsiyet, n (%)	
Kadın	10 (25)
Erkek	30 (75)
Yaş, yıl (Ort. \pm SS)	59 \pm 12,5
Boy, cm (Ort. \pm SS)	168,7 \pm 9,5
Vücut ağırlığı, kg (Ort. \pm SS)	73 \pm 11,8
Vücut kitle indeksi, kg/m² (Ort. \pm SS)	25,2 \pm 3,9
ASA-PS, n (%)	
I	12 (30)
II	16 (40)
III	12 (30)
Komorbidite, n (%)	
Hipertansiyon	18 (45)
ASKH	8 (20)
DM	6 (15)
KOAH	4 (10)
Hipotiroidi	4 (10)
NRS 2002 (Ort. \pm SS)	2,85 \pm 0,74
TNM klinik evresi, n (%)	
2	6 (15)
3	28 (70)
4	6 (15)
Cerrahi türü, n (%)	
Kolektomi	12 (30)
LAR	20 (50)
APR	8 (20)
Cerrahi süre, dakika (Ort. \pm SS)	384 \pm 110
ClassIntra skoru, n (%)	
0	26 (65)
1	2 (5)
2	5 (12,5)
3	5 (12,5)
4	2 (5)
Clavien-Dindo skoru, n (%)	
1	18 (45)
2	20 (50)
3	0
4	2 (5)
Preoperatif IV demir uygulama zamanı, gün (Ort. \pm SS)	2,6 \pm 0,3
Yoğun bakımda kalış süresi, gün (Ort. \pm SS)	1,5 \pm 1,4
Hastanede kalış süresi, gün (Ort. \pm SS)	8,5 \pm 4,2

ASA-PS: Amerikan Anesteziyologlar Birliği Fiziksel Durum Skoru, ASKH: Aterosklerotik kalp hastalığı, DM: Diabetes mellitus, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, LAR: Düşük anterior rezeksiyon, APR: Abdominoperineal rezeksiyon, NRS 2002: Nütrisyonel risk skoru, Ort.: Ortalama, SS: Standart sapma

İntraoperatif dönemdeki ortalama kan kaybı 410 mL, ES transfüzyonu ihtiyacı 0,2 ünite ve Δ Hgb1 farkı 0,98 g/dL saptandı. Postoperatif anemi insidansı açısından postoperatif ilk 1 aydaki hemoglobin düzeyinin ölçülebildiği 22 hastadan oluşan kohort incelendiğinde, hastaların 12'sinin anemik durumda (Hgb <13 g/dL) olduğu, postoperatif anemi insidansının %54,5'e gerilediği, bununla birlikte Δ Hgb2 farkının (1,82±1,02) anemi insidansını istatistiksel olarak belirgin etkilemediği saptandı (p=0,232).

Tablo 2: Perioperatif laboratuvar ve transfüzyon verileri

Preoperatif dönem (n=40)	Ort. ± SS
Anemi prevalansı, %	80
Hemoglobin, g/dL	11,8±1,7
Hematokrit, %	35,7±5,17
Ferritin düzeyi, ng/mL	68,3±78
Serum demiri, mcg/dL	48±28,6
Transferrin satürasyonu, %	15,6±9,7
TDBK, mcg/dL	322±75
Vitamin B12, pg/mL	360±275
İntravenöz demir dozu, mg	1100±440
İntraoperatif dönem (n=40)	Ort. ± SS
Kan kaybı, mL	410±300
Eritrosit transfüzyonu ihtiyacı, ünite	0,2±0,69
Erken postoperatif dönem (n=40)	Ort. ± SS
Hemoglobin, g/dL	9,6±1,8
Δ Hgb1, g/dL	0,98±0,98
Geç postoperatif dönem (taburculuk) (n=40)	Ort. ± SS
Hemoglobin, g/dL	10,03±1,21
Δ Hgb2, g/dL	1,82±1,02
Postoperatif ilk 1. ay (n=22)	
Anemi insidansı, %	54,5
Hemoglobin, g/dL	12,5±1,8

Ort.: Ortalama, SS: Standart sapma, TDBK: Toplam demir bağlama kapasitesi

Anemi ile NRS2002 skorunun pozitif korelasyon gösterdiği bulundu (r=0,199, p=0,199). Hastaların preoperatif hemoglobin düzeylerinin hastanede kalış süreleri ile negatif korelasyonunun olduğu saptandı (rho=-0,177, p=0,482). Postoperatif hemoglobin düzeylerinin uygulanan İV demir tedavisi dozuyla pozitif korelasyonunun olduğu görüldü (rho=0,165, p=0,572). İntraoperatif kanama miktarının; Δ Hgb1 farkı (rho=0,374, p=0,104) ve intraoperatif verilen İV sıvı miktarı (rho=0,273, p=0,244) ile pozitif korelasyonunun olduğu bulundu. Bununla birlikte Δ Hgb1 farkının; ClassIntra intraoperatif istenmeyen olay derecesi (rho=0,383, p=0,096), Clavien Dindo postoperatif cerrahi komplikasyon derecesi (rho=0,165, p=0,487) ve intraoperatif verilen sıvı miktarı (rho=0,065, p=0,786) ile pozitif korelasyonunun olduğu saptandı. Korelasyon analizi sonuçları istatistiksel olarak anlamlılık derecesine ulaşmadı. Tüm korelasyon matrisi Tablo 3'te sunulmuştur.

İntravenöz demir tedavisinin Δ Hgb1, Δ Hgb2 ve ilk 1 aylık dönemdeki hemoglobin düzeylerine etkisi Tablo 4'te gösterilmiştir. Buna göre preoperatif İV demir tedavisi uygulanan ve uygulanmayan hastalar arasında Δ Hgb1, Δ Hgb2 ve postoperatif 1 aydaki hemoglobin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla p=0,283, p=0,173, p=0,637).

İntravenöz demir tedavisi dozu, Δ Hgb1, Δ Hgb2 ve ES transfüzyonun 3. aydaki anemi insidansı üzerine etkisi Tablo 5'te sunulmuştur. Üçüncü aydaki hemoglobin düzeylerine göre, anemik ve anemik olmayan hastalar arasında Δ Hgb1 ve Δ Hgb2 açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla p=0,838 ve p=0,538). Bununla birlikte toplam İV demir tedavisi dozunun, postoperatif 3. aydaki hemoglobin düzeyi anemi eşliğinin üzerinde olan ve olmayan hasta alt gruplarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği (p=0,350), bununla birlikte 3. ayda ölçülen hemoglobin düzeylerine göre anemiyi önlemek için hastanede kalış süresi boyunca ihtiyaç duyulan toplam eritrosit transfüzyonu miktarının istatistiksel olarak belirgin şekilde yüksek olduğu saptandı (p=0,013). Başka bir ifade ile 3. ayda anemik saptanan hastaların hastanede yatışı boyunca daha fazla ES transfüzyonu ihtiyacı olduğu istatistiksel olarak da anlamlıydı.

Tablo 3: Korelasyon matrisi

n=40	Anemi	HKS	İV demir dozu	İntraoperatif kanama miktarı	ClassIntra skoru	Clavien-Dindo skoru	Sıvı dengesi
NRS 2002	r=0,199 p=0,199						
Preop Hgb		rho=-0,177 p=0,482					
Postop Hgb			rho=0,165 p=0,572				
Δ Hgb1				rho=0,374 p=0,104	rho=0,383 p=0,096	rho=0,165 p=0,487	rho=0,065 p=0,786
Sıvı dengesi				rho=0,273 p=0,244			

Preop Hgb: Preoperatif hemoglobin düzeyi, Postop Hgb: Postoperatif hemoglobin düzeyi, HKS: Hastanede kalış süresi, İV: İntravenöz

Tablo 4: İntravenöz demir tedavisinin ΔHgb1, ΔHgb2 ve ilk 1 aylık dönemdeki hemoglobin düzeylerine etkisi

	ΔHgb1, mg/dL Ort. ± SS n=40	ΔHgb2, mg/dL Ort. ± SS n=40	Postoperatif 1. ay Hgb, mg/dL Ort. ± SS n=22
İV demir tedavisi			
Uygulanan	0,83±1,02	1,45±1,4	12,21±1,69
Uygulanmayan	1,33±0,89	2,25±0,48	12,85±3,04
p-değeri	0,283	0,173	0,637

Ort.: Ortalama, SS: Standart sapma, İV: İntravenöz

Tablo 5: İntravenöz demir tedavisi dozu, ΔHgb1, ΔHgb2 ve ES transfüzyonun 3. aydaki anemi insidansı üzerine etkisi

n=22	3. ay Hgb ≥13 mg/dL n=16 Ort. ± SS	3. ay Hgb <13 mg/dL n=6 Ort. ± SS	p-değeri
ΔHgb1, g/dL	0,83±0,92	0,76±1,18	0,838
ΔHgb2, g/dL	1,41±1,28	1,76±1,53	0,538
İV demir tedavi dozu, mg	1214±488	1500±0	0,350
Toplam ES transfüzyonu, Ünite	0,25±0,46	2,33±1,52	0,013

Ort.: Ortalama, SS: Standart sapma, İV: İntravenöz, ES: Eritrosit süpsansiyonu

Tartışma

Bu retrospektif kohort çalışması, KRK hastalarında perioperatif anemi prevalansının literatürde belirtilenden yaklaşık 2 kat yüksek (%80) olduğunu göstermektedir (7,12,13). Preoperatif yüksek anemi prevalansına ek olarak İV demir tedavisine rağmen erken postoperatif, taburculuk ve ilk 1 aydaki ortalama hemoglobin düzeylerinin anemi eşliğinin altında kalması, intraoperatif ve postoperatif dönemde uygulanan toplam ES transfüzyonu miktarının postoperatif 3. ay hemoglobin düzeyleri dikkate alındığında postoperatif anemiye istatistiksel olarak belirgin değiştirmesinin, hastanede yatış süreci boyunca hemoglobin düzeylerinde ilerleyici ve anlamlı bir düşüşün olduğunu göstermektedir.

Aneminin preoperatif tedavisi, tüm ameliyat türlerinde hasta kan yönetimi (HKY) protokollerinin önemli bir bileşenidir ve HKY önlemlerinin uygulanması, transfüzyon ihtiyacı, majör komplikasyon, mortalite oranı ve hastanede kalış süresini azaltmaktadır (14,15). HKY'nin 3 temel bileşeni kırmızı kan hücresi kütlelerini optimize etmek, kan kaybını en aza indirmek ve anemiye yönetmektir (16). Birçok çalışma, KRK hastalarında perioperatif kan transfüzyonunun, hastaların hem kısa dönem cerrahi sonuçlarını hem de uzun dönem prognozunu kötüleştirdiğini göstermiştir (17,18). Güncel kılavuzlar, özellikle miyelosupresif tedavi alan ileri evre kanser hastalarında aneminin eritropoezi uyarıcı ajanlar ve demir takviyesi yoluyla aktif olarak düzeltilmesini, ES transfüzyonunun ise, akut kan kaybı nedeniyle hipovolemik olan ve yeterli sıvı resüsitasyonuna dirençli hastalar veya demir desteğine yanıt vermeyen kronik anemisi olan hastalar için saklanması gerektiğini

belirtmektedir (19). Perioperatif kan transfüzyonunun özellikle KRK'de tümör rekürrensi açısından bağımsız bir risk faktörü olduğunun kanıtlanmış olması da önemlidir (20). Bununla birlikte kan yoluyla bulaşan enfeksiyonlar, hemolitik reaksiyonlar, transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI) ve transfüzyonla ilişkili immünomodülasyon transfüzyonun çok iyi bilinen komplikasyonlarıdır (21). Tüm bu literatürler göz önüne alındığında kanser hastalarında kısıtlayıcı transfüzyon uygulamasını ve aneminin proaktif olarak düzeltilmesini destekleyen yeterli klinik kanıtlar mevcuttur.

Literatürde perioperatif aneminin etiyolojisinde %80 oranında demir eksikliği görüldüğü bilinmektedir. KRK'lerde mutlak, fonksiyonel veya her ikisinin birlikte olduğu demir eksikliği görülebilir. MDE'de karaciğerde üretilen bir hormon olan hepsidin baskılanır, bu da demir emiliminin ve geri dönüşümünün artırılmasına yönelik düzenlenmesine neden olur (22). KRK'lerde immun sistem aktive olur, IL -1, -6, -8 ve -10, tümör nekroz faktörü ve interferon-gama gibi enflamatuvar sitokinler salınır. Bu enflamatuvar mediyatörler hepsidin ekspresyonunu yukarı regüle ederler, aynı zamanda eritropoietin (EPO) üretimini ve kemik iliğinin EPO'ya duyarlılığını azaltırlar. Artan hepsidin duodenumdaki demir emilimini inhibe eder, makrofajlar ve hepatositler tarafından demir tutulmasına yol açarak kemik iliğinden eritrosit üretimini sınırlayan hipoferremiye yol açar. Bu patofizyolojik süreçler, demirin kullanılabilmesini sınırlar ve kemik iliğinin demirden kısıtlı eritropoez yapması ile sonuçlanır ve fonksiyonel DEA olarak bilinen duruma neden olur. Maligniteye bağlı enflamasyon, hepsidin yoluyla fonksiyonel DEA'ne yol açarken, kronik kan kaybı eş zamanlı olarak MDE'ye ve demir depolarının tükenmesine neden olur. Total Demir

Bağlama Kapasitesi ve TSAT, DEA tanısında yararlıdır ancak tanı için altın standart test uygulama zorluğu bilinmekle beraber boyanabilir kemik iliği demirine bakılmasıdır (22).

İntravenöz demir infüzyonunun preoperatif hemoglobin konsantrasyonunu artırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle DEA olan hastalarda elektif KRK cerrahisi öncesinde demir infüzyonu önerilmektedir (7,23). İV demir, enflamasyonun neden olduğu hepsidin engelini aşabilir ve hücre içi demir depolarını yenileyebilir. Mutlak DEA'da, İV demir tedavisinden sonra hemoglobinin hızlı bir şekilde arttığı ve etkinin %50'sinin 3. günde, %75'inin 2. haftada ve maksimum yanıtın ise 4 hafta sonra görüldüğü belirtilmiştir (24). FKM gibi yeni İV demir preparatları, demirin karbonhidrat kabuğu içinde kapsüllenmesi nedeniyle daha kısa sürede, oral muadillerine göre daha yüksek dozlarda daha az yan etki ile uygulanabilmesine olanak sağlarken, demirin gecikmiş salınımıyla hemoglobin düzeyini daha iyi artırır (22,25-27). Birçok çalışma İV demir uygulamasının, genel sağ kalımı etkilememekle birlikte hemoglobin artışı ve daha iyi yaşam kalitesi skorları ile pozitif bir korelasyon olduğu sonucuna varmıştır (28,29). İV FKM tedavisinin zamanlaması hakkında bilgi veren literatürler, elektif bir ameliyattan en az 2-4 hafta önce 1000 mg'lik tek dozda uygulamasının ameliyat öncesi hemoglobin konsantrasyonunu artırabileceğini ve ameliyat sırasında ES ihtiyacını azaltabileceğini ileri sürmektedir (30). Bununla çelişkili olarak birçok klinik çalışma İV demir tedavisinin hemoglobin düzeyinde iyileşmeye neden olduğunu göstermiştir, ancak perioperatif ES transfüzyonu gereksinimini azaltıcı etkisinin tutarsız olduğunu belirtmiştir (31,32).

Elektif majör batin cerrahisinde anemiye tedavi etmek için preoperatif İV demirin araştırıldığı 487 hastayı kapsayan çok merkezli, çift kör, paralel gruplu randomize çalışmada (PREVENTT), kan transfüzyonu sayısı, hastanede kalış süresi, mortalite ve morbiditede herhangi bir azalma bulunmadı ve ameliyattan önce İV demir alan veya almayan hastalar arasında yaşam kalitesi skorlarında iyileşme yoktu. İstatistiksel olarak anlamlı olan tek fayda, İV demir grubunun komplikasyonlar nedeniyle hastaneye daha az yatırılmasıydı (33). PREVENTT çalışması, anemisi ve demir eksikliği olan her hastanın preoperatif sonuçlarını iyileştirmek için preoperatif İV demir almaları gerektiği konusunda kesin bir yargıya ulaşamasa da, DEA olan hastaların tedavi edilmemesinin ve demir replasmanı için cerrahinin ertelenmesinin gerekli olmadığını vurgulamaktadır. Yakın zamanda DEA olan KRK hastalarında yapılan bir çalışmada da preoperatif İV demir tedavisinin perioperatif hemoglobin konsantrasyonlarını artırmadığını ve perioperatif ES transfüzyonu uygulanması olasılığını azaltmadığını savunmuştur (34). Yapmış olduğumuz bu çalışmada da benzer şekilde perioperatif ES transfüzyonu gereksiniminin azalmadığı görülmüştür. Bunun nedeni preoperatif dönemde uyguladığımız İV demir tedavisinin

cerrahiye çok yakın zamanda (preoperatif ortalama $2,6 \pm 0,3$ gün önce) başlanması olabilir. Anemiye tedavi etmek ve kırmızı kan hücresi kütlelerini eski haline getirmek için beklenen normal süre yaklaşık 3 ila 4 haftadır (23,35). Uluslararası kılavuzlar, yaklaşık 500 mL'den fazla kan kaybının beklendiği elektif cerrahi uygulanan tüm hastaların cerrahiden en az 2 hafta önce anemi açısından taranmasını ve uygun şekilde tedavi edilmesi gerektiğini belirtmektedir (7,16). Avrupa Anesteziyoloji ve Yoğun Bakım Derneği de majör cerrahiden 3-8 hafta önce aneminin taranmasını ve preoperatif demir eksikliğinin tedavi edilmesini önermektedir (36).

İV demir uygulamasının ES transfüzyonu ihtiyacına etkisi açısından bugüne kadar yapılan çalışmaların sonuçlarının çelişkili olması demir eksikliğinin doğru tanılanamaması nedeniyle olabilir. Serum ferritini MDE'nin tanımlanmasında kritik öneme sahiptir. Aynı zamanda akut faz proteini olan ferritin, hastanın malignitesine veya diyabet, böbrek veya kalp hastalığı gibi komorbiditelerine bağlı olarak enflamasyon artışına ikincil demir durumundan bağımsız olarak yükselebilir (37). Ayrıca enflamatuvar durumlarda serum demiri ve TDBK genellikle düşüktür, bu da mutlak/fonksiyonel DEA tanısı için TSAT'nin kullanımını sınırlamaktadır (38). Enflamasyon ve demir eksikliği olan hastalar, sadece enflamasyon anemisi olanlara göre daha düşük hepsidin seviyeleri sergilerler ve sonuç olarak hepsidin seviyeleri, DEA ile demir eksikliğinin olmadığı diğer anemileri ayırt etmeye yardımcı olabilir (39). Demir eksikliğinin belirlenmesinde serum hepsidin düzeyi, ferritin veya TSAT'den daha güvenilir olabilir (40).

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Veri tabanının geriye dönük analizini yaptığımız için gerekli örneklem büyüklüğü önceden belirlenmemiştir ve hasta sayısının az olması tip 2 hata riskini artırmaktadır ve dolayısıyla anlamlı farklılıkları tespit edecek güce sahip olamayabilir. Ayrıca hastaları enflamasyona bağlı FDE veya MDE anemisi yönünden inceleyen herhangi bir veri yoktu.

Sonuç

Perioperatif anemi ve transfüzyon gerekliliklerini önlemenin en etkili stratejisi, mümkün olduğunca preoperatif anemiye ne zaman olursa olsun tespit ve tedavi etmektir. Bugüne kadar perioperatif İV demir tedavisi uygulamasını araştıran çalışmaların çelişkili sonuçları perioperatif anemi tedavisinin rasyonel olarak gerçekleştirilebilmesinin ancak altta yatan çok faktörlü etiolojisinin ve patofizyolojisinin daha ileri laboratuvar incelemeleriyle aydınlatılması ve her hasta için bireyselleştirilmesi gerektiği gerçeğiyle yüzleşmemizi sağlıyor. Bu gerçek göz önüne alınarak düzenlenecek olan randomize kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç sürmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan onay (AUTFKAEK no: 2023/570, Prof. Dr. Ergün) alındı.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: H.Y., **Dizayn:** H.Y., **Veri Toplama veya İşleme:** H.Y., A.G., **Analiz veya Yorumlama:** H.Y., A.G., **Literatür Arama:** H.Y., A.G., **Yazan:** H.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

Kaynaklar

- Calleja JL, Delgado S, del Val A, et al. Ferric carboxymaltose reduces transfusions and hospital stay in patients with colon cancer and anemia. *Int J Colorectal Dis.* 2016;31:543-551.
- Chardalias L, Papaconstantinou I, Gklavas A, et al. Iron Deficiency Anemia in Colorectal Cancer Patients: Is Preoperative Intravenous Iron Infusion Indicated? A Narrative Review of the Literature. *Cancer Diagn Progn.* 2023;3:163-168.
- Leichtle SW, Mouawad NJ, Lampman R, et al. Does preoperative anemia adversely affect colon and rectal surgery outcomes? *J Am Coll Surg.* 2011;212:187-194.
- Acheson AG, Brookes MJ, Spahn DR. Effects of allogeneic red blood cell transfusions on clinical outcomes in patients undergoing colorectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2012;256:235-244.
- Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67:93-99.
- Warner MA, Shore-Lesserson L, Shander A, et al. Perioperative Anemia: Prevention, Diagnosis, and Management Throughout the Spectrum of Perioperative Care. *Anesth Analg.* 2020;130:1364-1380.
- Muñoz M, Acheson AG, Auerbach M, et al. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia.* 2017;72:233-247.
- Laso-Morales M, Jericó C, Gómez-Ramírez S, et al. Preoperative management of colorectal cancer-induced iron deficiency anemia in clinical practice: data from a large observational cohort. *Transfusion.* 2017;57:3040-3048.
- Unal D, Senayli Y, Polat R, et al. Peri-operative blood transfusion in elective major surgery: incidence, indications and outcome - an observational multicentre study. *Blood Transfus.* 2020;18:261-279.
- Dell-Kuster S, Gomes NV, Gawria L, et al. Prospective validation of classification of intraoperative adverse events (ClassIntra): international, multicentre cohort study. *BMJ.* 2020;370:m2917.
- Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009;250:187-196.
- Wilson MJ, Dekker JW, Bruns E, et al. Short-term effect of preoperative intravenous iron therapy in colorectal cancer patients with anemia: results of a cohort study. *Transfusion.* 2018;58:795-803.
- Ploug M, Kroijer R, Qvist N, et al. Iron deficiency in colorectal cancer patients: a cohort study on prevalence and associations. *Colorectal Dis.* 2021;23:853-859.
- Spahn DR, Muñoz M, Klein AA, et al. Patient Blood Management: Effectiveness and Future Potential. *Anesthesiology.* 2020;133:212-222.
- Althoff FC, Neb H, Herrmann E, et al. Multimodal Patient Blood Management Program Based on a Three-pillar Strategy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg.* 2019;269:794-804.
- Mueller MM, Van Remoortel H, Meybohm P, et al. Patient Blood Management: Recommendations From the 2018 Frankfurt Consensus Conference. *JAMA.* 2019;321:983-997.
- Pang QY, An R, Liu HL. Perioperative transfusion and the prognosis of colorectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2019;17:7.
- Väyrynen JP, Tuomisto A, Väyrynen SA, et al. Preoperative anemia in colorectal cancer: relationships with tumor characteristics, systemic inflammation, and survival. *Sci Rep.* 2018;8:1126.
- Aapro M, Beguin Y, Bokemeyer C, et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv271.
- Tartter PI. The association of perioperative blood transfusion with colorectal cancer recurrence. *Ann Surg.* 1992;216:633-638.
- Aguilar-Nascimento JE, Zampieri-Filho JP, Bordin JO. Implications of perioperative allogeneic red blood cell transfusion on the immune-inflammatory response. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2021;43:58-64.
- Pasricha SR, Tye-Din J, Muckenthaler MU, et al. Iron deficiency. *Lancet.* 2021;397:233-248.
- Kotzé A, Harris A, Baker C, et al. British Committee for Standards in Haematology Guidelines on the Identification and Management of Pre-Operative Anaemia. *Br J Haematol.* 2015;171:322-331.
- Neef V, Baumgarten P, Noone S, et al. The impact of timing of intravenous iron supplementation on preoperative haemoglobin in patients scheduled for major surgery. *Blood Transfus.* 2022;20:188-197.
- Ng O, Keeler BD, Mishra A, et al. Iron therapy for pre-operative anaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;22:CD011588.
- Keeler BD, Simpson JA, Ng O, et al. Randomized clinical trial of preoperative oral versus intravenous iron in anaemic patients with colorectal cancer. *Br J Surg.* 2017;104:214-221.
- Benson CS, Shah A, Stanworth SJ, et al. The effect of iron deficiency and anaemia on women's health. *Anaesthesia.* 2021;76 Suppl 4:84-95.
- Keeler BD, Dickson EA, Simpson JA, et al. The impact of pre-operative intravenous iron on quality of life after colorectal cancer surgery: outcomes from the intravenous iron in colorectal cancer-associated anaemia (IVICA) trial. *Anaesthesia.* 2019;74:714-725.
- Dickson EA, Keeler BD, Ng O, et al. Preoperative intravenous iron therapy and survival after colorectal cancer surgery: long-term results from the IVICA randomised controlled trial. *Colorectal Dis.* 2020;22:2018-2027.
- Quinn EM, Meland E, McGinn S, et al. Correction of iron-deficiency anaemia in colorectal surgery reduces perioperative transfusion rates: A before and after study. *Int J Surg.* 2017;38:1-8.
- Richards T, Baikady RR, Clevenger B, et al. Preoperative intravenous iron for anaemia in elective major open abdominal surgery: the PREVENTIT RCT. *Health Technol Assess.* 2021;25:1-58.
- Talboom K, Borstlap WAA, Roodbeen SX, et al. Ferric carboxymaltose infusion versus oral iron supplementation for preoperative iron deficiency anaemia in patients with colorectal cancer (FIT): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Haematol.* 2023;10:e250-e260.
- Richards T, Baikady RR, Clevenger B, et al. Preoperative intravenous iron to treat anaemia before major abdominal surgery (PREVENTIT): a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet.* 2020;396:1353-1361.
- Ploug M, Kroijer R, Qvist N, et al. Preoperative Intravenous Iron Treatment in Colorectal Cancer: Experience From Clinical Practice. *J Surg Res.* 2022;277:37-43.

35. Goodnough LT, Maniatis A, Earnshaw P, et al. Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines. *Br J Anaesth.* 2011;106:13-22.
36. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* 2013;30:270-382.
37. Cacoub P, Choukroun G, Cohen-Solal A, et al. Towards a Common Definition for the Diagnosis of Iron Deficiency in Chronic Inflammatory Diseases. *Nutrients.* 2022;14:1039
38. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al. The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill--current clinical practice in the United States. *Crit Care Med.* 2004;32:39-52.
39. Girelli D, Nemeth E, Swinkels DW. Hepcidin in the diagnosis of iron disorders. *Blood.* 2016;127:2809-2813.
40. Lasocki S, Lefebvre T, Mayeur C, et al. Iron deficiency diagnosed using hepcidin on critical care discharge is an independent risk factor for death and poor quality of life at one year: an observational prospective study on 1161 patients. *Crit Care.* 2018;22:314.

Comparison of Wideband Tympanometry Measurements with Conventional Tympanogram Measurements in Normal Hearing Adults

Normal İşiten Yetişkinlerde Geniş Bant Timpanometri Ölçüm Değerlerinin Geleneksel Timpanogram Ölçümleri ile Karşılaştırılması

Emre Ocak¹, Murat Arslan², Hatice Seçil Akyıldız¹, Suna Tokgöz Yılmaz², Selim Erbek³

¹Ankara University Faculty of Medicine, Department of Otolaryngology, Ankara, Türkiye

²Ankara University Faculty of Medicine, Department of Audiology, Ankara, Türkiye

³Başkent University Faculty of Medicine, Department of Otolaryngology, Ankara, Türkiye

Abstract

Objectives: The aim of this study was to compare the results of 226 and 1000 Hertz (Hz) tympanograms obtained from wideband tympanometry (WBT) and conventional tympanometry.

Materials and Methods: This prospective study was conducted on healthy individuals without any otological complaints. Each participant received pure tone audiometry, otoacoustic emission testing, conventional 226 Hz and 1000 Hz tympanometry and WBT. Tympanometric peak pressure, middle ear compliance, and ear canal volumes (Vol) were measured for each ear. The results of these parameters obtained from the two devices were evaluated separately for the right and left ears and compared statistically.

Results: The study included 62 healthy individuals (124 ears) aged 18-40 years. In terms of tympanometric peak pressure, the results were similar at 226 Hz but different at 1000 Hz. For compliance, the results were similar at 1000 Hz but different at 226 Hz. The measurement results of both devices for ear canal volume at both 226 Hz and 1000 Hz were statistically similar.

Conclusion: It was noted that there were frequency based differences in tympanometric peak pressure and compliance measurements between WBT and conventional tympanometry. Although WBT has several advantages over conventional tympanometry, the results of this study suggest that more normative data should be collected from different ethnicities and age groups for its widespread use.

Key Words: Wideband, Tympanometry, Compliance, Ear Canal Volume

Öz

Amaç: İki yüz yirmi altı Hertz (Hz) ile sekiz bin Hz arasındaki tüm frekansları kapsayan ve dar bant klik uyaran ile oluşturulan yüzlerce timpanogramın üç boyutlu analizini sağlayan yöntem geniş bant timpanometri (GBT) ismi verilmiştir. Bu çalışmada GBT ile elde edilen 3 boyutlu veriler içerisinde çıkartılacak 226 ve 1000 Hz timpanogramların geleneksel yöntemlerle elde edilen 226 Hz ve 1000 Hz timpanogramlar ile karşılaştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Herhangi bir otolojik şikayeti olmayan sağlıklı bireyler üzerinde yapılan prospektif çalışmada, her katılımcıya saf ses odyometrisi, otoakustik emisyon testi, konvansiyonel 226 Hz ve 1000 Hz timpanometri ve GBT uygulandı. Her kulak için timpanometrik tepe basıncı, orta kulak kompliyansı ve kulak kanalı hacimleri (Vol) değerlendirildi. İki timpanometriden elde edilen bu parametrelerin sonuçları sağ ve sol kulak için ayrı ayrı değerlendirildi ve istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 18-40 yaş arası 62 sağlıklı birey (124 kulak) dahil edildi. Timpanometrik tepe basıncı açısından sonuçlar 226 Hz'de benzerdi, ancak 1000 Hz'de farklı sonuçlar elde edildi. Kompliyans açısından sonuçlar 1000 Hz'de benzerdi ancak 226 Hz'de farklı sonuçlar elde edildi. Kulak kanalı hacmi için her iki cihazın ölçüm sonuçları hem 226 Hz hem de 1000 Hz'de istatistiksel olarak benzerdi.

Sonuç: GBT ve konvansiyonel timpanometri arasında timpanometrik tepe basıncı ve kompliyans ölçümlerinde frekansa dayalı olarak farklılıklar olduğu kaydedildi. GBT'nin geleneksel timpanometriye göre çeşitli avantajları olmasına rağmen, bu çalışmanın sonuçları, yaygın kullanımı için farklı etnik kökenlerden ve yaş gruplarından normatif verilerin toplanması gerektiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Geniş Bant, Timpanometri, Kompliyans, Kulak Kanal Hacmi

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Hatice Seçil Akyıldız, Ankara University Faculty of Medicine, Department of Otolaryngology, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 536 927 39 68 E-posta: drsecilakyildiz@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9674-8608

Geliş Tarihi/Received: 30.10.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 12.10.2023



Copyright© 2023 The Author. Published by Galenos Publishing House on behalf of Ankara University Faculty of Medicine. This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License. Copyright© 2023 Yazar. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi adına Galenos Yayinevi tarafından yayımlanmıştır. Bu eser, Creative Commons Non-Commercial 4.0 Uluslararası Lisansı altında lisanslanmıştır.

Introduction

Tympanometry is the measurement of middle ear elasticity (compliance) due to pressure changes in the outer ear canal (1). This measurement provides valuable data in terms of the middle ear functions in different pathologies. For this purpose, tympanometric evaluations have been performed for more than 50 years, so called conventional tympanometry (CT). CT is often performed with a 226 Hertz (Hz) probe tone.

Wideband tympanometry (WBT) is a relatively new technique, which covers frequencies between 226 Hz and 8000 Hz, providing three-dimensional (3D) analysis of hundreds of tympanograms obtained with narrow-band click stimuli (2). High frequency probe tones are more valuable in pathologies that cause increased mass effect in the middle ear. Therefore, the results of WBT are becoming more important in the differential diagnosis of otosclerosis, ossicular chain disruptions, primary cholesteatoma, middle ear tumors and fibrous dysplasia.

Despite its advantages in differential diagnosis, the use of WBT is still not very common in clinical practice. Measurements that were obtained with WBT are more complex and difficult to understand than standard single probe tone tympanometry. In addition, the low number of standard results and the benefits of WBT and the limited number of studies are probably restricting the use of WBT in clinics (3).

In this study, we aimed to compare the results of CT and WBT in terms of 226 and 1000 Hz tympanograms in healthy ears.

Materials and Methods

Study Design and Setting

This prospective study was conducted with voluntary participants who applied to the outpatient clinic of the Department of Otorhinolaryngology in a tertiary setting.

Participants and Eligibility Criteria

The study included 62 healthy individuals (124 ears) without any otological complaints. All subjects with a history of otological disease, tympanic membrane pathology and/or previous otological surgery were excluded.

The criteria for subjects to participate in the study were as follows:

- Absence of any pathology in the external auditory canal, tympanic membrane and middle ear on otoscopic examination.
- Absence of a history of hearing loss.
- Absence of a history of ear surgery.
- Middle ear pressure within the limits of +/- 50 daPa and Jerger Type A tympanogram trace.

- Bilateral air bone gap at 500, 1000, 2000 and 4000 Hz is <10 decibels hearing level (dBHL).
- Bilateral airway hearing thresholds <25 dBHL in 250-8000 Hz.
- Otoacoustic emission (OAE) of 3 dB or more from at least three of 1000, 1500, 2000, 4000 and 6000 Hz frequency bands in distortion product OAE emission (DPOAE) measurements.
- OAE of 3 dB or more from at least three of 1000, 1500, 2000 and 4000 Hz frequency bands in transient evoked OAE (TEOAE) measurements.

Intervention and Outcome Measures

Each participant was performed pure tone audiometry (PTA), DPOAE, TEOAE, conventional 226 Hz and 1000 Hz tympanometry and WBT. Tympanometric peak pressure (TPP), compliance, and ear canal volumes were measured for each ear. These parameters, measured with CT and WBT, were evaluated separately for the right and left ears and the results from the two devices were compared statistically.

WBR is preferred for its high performance in classifying conductive loss ears, as determined by the best performing surrogate gold standards (DPOAE, TEOAE).

PTA

Following the routine otolaryngological examination of the individuals, air thresholds at 250, 500, 1000, 2000, 4000, 6000 and 8000 Hz and bone thresholds at 500, 1000, 2000 and 4000 Hz were determined. GSI Audiostar Pro clinical audiometer (Grason-Statler, Denmark), TDH 50P supra-aural headset and B71 bone vibrator were used. Thresholds are determined by the Hugson-Westlake Procedure.

OAE

Bilateral DPOAE and TEOAE measurements were performed using the Otodynamics ILOv6 292 OAE measurement system (Otodynamics, United Kingdom) and recorded by EZ-Screen Software interface.

Immittansmetric Measurements

Bilateral conventional immittansmetric measurements were performed by GSI TympStar Pro (Grason-Statler, Danimarka) device. WBT measurements were performed by Interacoustics TITAN WBT (Interacoustics, Denmark). CT and WBT were performed in the 200 to -400 daPa pressure range. The probe tone intensity levels for 226 and 1000 Hz obtained with the tympanometry were 85 and 75 dB SBS respectively. WBT measurements covering the frequency range of 226-8000 Hz were made with a click stimulus which was a 2 ms duration, 94 dB SBS intensity level and 21.5 Hz frequency.

TPP, compliance and ear canal volumes were measured for each ear and transferred to the SPSS (Statistical Package for

the Social Sciences, version 20.0, SPSS Inc., Armonk, NY, USA) programme. These parameters obtained from the two devices were then compared statistically.

Statistical Analysis

The statistical analyses were done with IBM Statistical Package for the Social Sciences software for Windows version 22.0 (IBM SPSS Corp.; Armonk, NY, USA). Results are expressed as numbers and percentages for categorical and as mean +/- standard deviation for quantitative variables. The difference between the two quantitative dependent variables was evaluated using the paired samples t-test if normal distribution was achieved or the Wilcoxon signed-rank test if not provided. The difference between the categories of the qualitative variable, which has two categories as a quantitative variable, was examined using Student's t-test if normal distribution was provided, or Mann-Whitney U test if not provided. The relationship between the two quantitative variables was examined using Pearson if the normal distribution was obtained or the Spearman correlation coefficient if not provided. The statistical significance level was identified as 0.05.

Ethics committee approval was received for this study from the Institutional Review Board of Başkent University Faculty of Medicine (approval date: 23.01.2019, approval number: KA18/441-19/17).

Results

A total of 62 patients (36 male and 26 female) with a mean age of 28.2 (range 18-40 years) were included in the study. A complete otorhinolaryngological examination was performed on each volunteer.

Measurements at 226 Hz with CT and WBT are presented in Table 1. The results were similar between the two different devices for TPP. However, the TPP was measured different at 1000 Hz (Table 2). For compliance, CT and WBT results were different at 226 Hz (Table 3) but similar at 1000 Hz (Table 4). The ear canal volume measurements at 226 and 1000 Hz with CT and WBT were statistically similar (Tables 5 and 6).

Table 1: TPP at 226 Hz measured with CT and WBT

	Right		Left	
	CT 226 Hz	WBT 226 Hz	CT 226 Hz	WBT 226 Hz
Mean	-8.33 (±8.11)	-8.04 (±7.75)	-7.41 (±10.94)	-5.90 (±12.41)
p-value	0.785		0.048	

CT: Conventional tympanometry, WBT: Wideband tympanometry, Hz: Hertz

Table 2: TPP at 1000 Hz measured with CT and WBT

	Right		Left	
	CT 1000 Hz	WBT 1000 Hz	CT 1000 Hz	WBT 1000 Hz
Mean	-9.32 (±8.01)	-12.04 (±7.75)	-7.31 (±10.94)	-5.65 (±12.41)
p-value	<0.001		<0.001	

CT: Conventional tympanometry, WBT: Wideband tympanometry, Hz: Hertz, TPP: Tympanometric peak pressure

Table 3: Compliance at 226 Hz measured with CT and WBT

	Right		Left	
	CT 226 Hz	WBT 226 Hz	CT 226 Hz	WBT 226 Hz
Mean	0.60 (±0.20)	0.54 (±0.18)	0.55 (±0.17)	0.49 (±0.14)
p-value	<0.001		<0.001	

CT: Conventional tympanometry, WBT: Wideband tympanometry, Hz: Hertz

Table 4: Compliance at 1000 Hz measured with CT and WBT

	Right		Left	
	CT 1000 Hz	WBT 1000 Hz	CT 1000 Hz	WBT 1000 Hz
Mean	1.23 (±0.50)	1.30 (±0.57)	1.17 (±0.44)	1.21 (±0.48)
p-value	0.26		0.51	

CT: Conventional tympanometry, WBT: Wideband tympanometry, Hz: Hertz

Table 5: Ear canal volume at 226 Hz measured with CT and WBT

	Right		Left	
	CT 226 Hz	WBT 226 Hz	CT 226 Hz	WBT 226 Hz
Mean	1.20 (±0.24)	1.23 (±0.24)	1.24 (±0.33)	1.29 (±0.32)
p-value	0.49		0.23	

CT: Conventional tympanometry, WBT: Wideband tympanometry, Hz: Hertz

Table 6: Ear canal volume at 1000 Hz measured with CT and WBT

	Right		Left	
	CT 1000 Hz	WBT 1000 Hz	CT 1000 Hz	WBT 1000 Hz
Mean	1.12 (±0.23)	1.10 (±0.24)	1.14 (±0.25)	1.16 (±0.27)
p-value	0.84		0.49	

CT: Conventional tympanometry, WBT: Wideband tympanometry, Hz: Hertz

Discussion

In this study, we aimed to compare 3 different parameters obtained from CT and WBT at 226 and 1000 Hz in healthy ears. WBT results were extracted from 3D data. According to the results of the research, ear canal volume measurements in both devices have similar results in both frequencies. However, there were, frequency based, significant differences in terms of TPP and compliance values. Depending on these results, it is thought that data obtained with these devices may vary based on the parameters and frequency.

Each audiometric test evaluates a specific frequency range in the auditory system. In CT, testing battery include a single probe tone with a frequency which is generally 226 Hz. One of the most important reasons for using the 226 Hz tympanometry is the ease of calibration. Since the admittance of 1 cm³ of air at 226 Hz is equal to 1 mL, the frequencies here proceed in multiples of 226 Hz. Research indicates that the use of CT may provide limited or incorrect information in various situations. In a study evaluating patients with otosclerosis, it was reported that normal (type A) tympanometry results were obtained in almost all ears (4). Another condition is that similar graphs can be seen in conventional 226 Hz tympanometry in ossicular chain discontinuity and the flaccid tympanic membrane. The neonatal patient group is another situation where the use of 226 Hz tympanometry is limited. In approximately half of this patient group, false results can be obtained (4). It is a matter of debate which probe tone will be used on children of 4–8 months. In such cases, 226 Hz and 1000 Hz tympanograms are measured separately in many clinics.

To overcome these limitations, multifrequency tympanometry technique was introduced. This method allows for the evaluation of frequencies between 226 and 2000 Hz at 50 Hz intervals. However, frequencies over 2000 Hz still remained in the dark area.

WBT is developed with the idea of testing a wider frequency band by changing the stimulus type. The aim is to test the middle ear between 226–8000 Hz. Pure tone of 85 dB sound pressure level (SPL) at 226 Hz is used as the stimulus in CT. In WBT, a narrow band click stimulus is to be tested 226–8000 Hz. In order to have the same amount of energy, 96 dB SPL stimulation is used in infants and 100 dB SPL in adults. After the test, a 3D graphic is obtained (Figure 1).

Since click stimulus is used, many tympanograms can be obtained simultaneously in this graph. This is actually a chart created by combining hundreds of tympanograms. This chart can be viewed from 2 different planes, pressure and frequency. In these planes, it is possible to see the peaks with the maximum permeability at each frequency. It is not correct

to make interpretation about admittance since a pure signal is not mentioned here. Admittance at each frequency will vary. For this reason, it is more feasible to express the values as the energy of the sound in WBT. Thus, admittance is replaced by the term "absorbance" in WBT, which is expressed as a percentage.

One of the biggest advantages of WBT and the main feature of this research is that many frequencies can be evaluated by performing a single test. WBT gives information about resonance frequency (RF) in different frequencies, which is used in the differential diagnosis of many diseases as mentioned earlier. Differential diagnosis of ossicular chain discontinuity with flaccid membrane or follow-up of patients with otosclerosis are some of the examples which RF evaluation provides important information. Previous studies show that; RF decreases in mass-dependent pathologies and increases in those related to stiffness. In a recent study, Niemczyk et al. (5) reported how important WBT results are in the diagnosis of patients with otosclerosis. While interpreting WBT, absorbance graph is often used (Figure 2). Another notable feature of WBT is that it can be measured both with and without pressure. Being able to measure without pressure is important for early absorbance after tympanoplasty and/or ossicular chain reconstruction.

In cases where the stiffness effect increases and the mass is constant in the middle ear, it is observed that RF increases and the absorbance graph collapses especially at low frequencies.

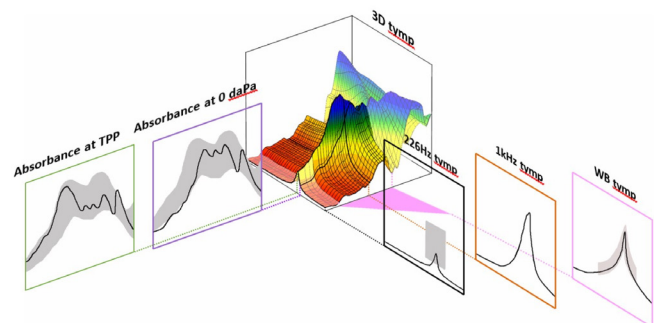


Figure 1: Wideband tympanometry

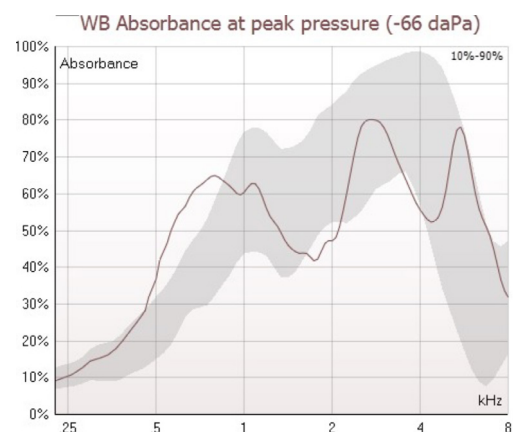


Figure 2: Absorbance graphic in wideband tympanometry

On the contrary, when there is a pathology concerning mass, a collapse should be expected at high frequencies. The normative data about Türkiye in 2015 was published by Polat et al. (6). It was noted that their data were similar to the values published from other parts of the world.

It is known that the outer ear canal is more susceptible for collapse, especially in the first year of life. There are some studies that suggest that middle ear pathologies are diagnosed more effectively using WBT in this period of life. The study of Prieve et al. (7) was conducted on 4–8 months old babies and it was reported that 2 tympanograms obtained in conventional way can be created at once and faster by applying WBT. Apart from all these, various studies have been published to suggest that WBT offers more reliable data in the evaluation of middle ear effusions than CT (8). In addition, more accurate and less artifact graphics are obtained with wideband average tympanogram (9).

Allowing RF measurement of the middle ear is another advantage of WBT over CT. Valvik et al. (10) reported that mean middle ear RF value was 1049 Hz (350–1750) in healthy adults. Sezin et al. (11) reported the mean middle ear RF value as 999.6 Hz (± 134.9) in the healthy adults. Polat et al. (6) reported the mean middle ear RF value as 964.66 Hz (± 233.94) in their normalization study on healthy individuals (5). Since the use of WBT has become increasingly widespread in recent years, the number of studies reporting normative data from different countries is increasing (12,13).

On the other hand, it should be kept in mind that WBT is a relatively new diagnostic tool. CT is a reliable test in audiology practice for more than half a century. Numerous studies from many countries to date have provided normative data flow in many different pathologies for CT. As is known, normative data analysis is crucial for the correct evaluation of a test result. In this respect, data should be collected from many different countries and from different centers in the same country. These measurements must be repeated at different times in order to eliminate seasonal and temporal interactions. In addition, in order for normative data analysis to be stronger, tests should be repeated on a very high number of patients. For instance, Shahnaz and Bork (14) evaluated TPP, admittance and ear canal volume in 53 patients. This research was carried out on adult Chinese people. The authors of the study emphasized that there may be variability in tympanometry values, possibly due to ethnicity, physiological and anatomical variations. One of the most important explanations for this difference is that the outer ear canal volume of people belonging to the yellow race is smaller than the caucasians (14). Volumetric changes in the outer ear canal, especially in the 0–2 age period, may cause differences in tympanometric studies. As it is known, the length and volume of the outer ear canal increase with age (15). While there is no significant difference in the dimensions

of the semicircular canals and cochlea between the newborn and adults, this situation is not similar for the middle ear cavity, and the immitansmetry studies support this hypothesis (16,17). The stiffness of the outer ear canal, which is softer at birth, and the similar changes in the tympanic membrane explain the difference in measurements between newborns and adults (18).

Above all, even measurements of a newborn and 2-years-old healthy baby may not be similar. Therefore, in an area where tissue softness is at the forefront, it is a great advantage to be able to make measurements of immittance audiometry without pressure. WBT can provide clinicians more accurate results at this point compared to conventional 226 and 1000 Hz tympanometers.

There are several studies containing normative data on WBT. Among these, Polat et al. (6) evaluated 110 young participants (mean 21.1 years old) with WBT and reported an average RF 964 Hz, compliance 0.54 mL, TPP-6.71 daPa, outer ear canal volume 1.04 cc and gradient 95.61 daPa. It has been reported that there is a significant relationship between gender and absorbance values in the frequency range of 3100–6900 Hz (5). This relationship was also emphasized in another study examining the correlation of gender and absorbance values (19). Another important normative data study conducted in our country was published by Ozgur et al. (20) on 150 healthy individuals in 5 different age categories. As a result of this study, the mean RF value of the middle ear was measured as 330 Hz in the newborn and 1050 Hz above the age of 45. Frequency specific average absorbance values were 61.4% at 1000 Hz, 49.1% at 4000 Hz, and 56.4% at 8000 Hz. However, as mentioned above, more patients and studies are required to get more reliable results.

While the results of this study reported compatibility between WBT and CT in some parameters, frequency-specific differences were found in parameters such as compliance and TPP. New studies should be performed with more patients in the future in order to eliminate these differences and to get a more accurate opinion on the subject. Objective information and expert opinions in many studies in the literature show that WBT is advantageous compared to CT in many parameters. Based on this, it can be predicted that WBT will be used more in the near future and will be included in the routine test battery for many pathologies, probably eliminating the need for CT. Multicentre/multinational studies on the subject will help to overcome the problem of standardization and ensure faster and accurate data flow for patients.

Study Limitations

We think that more normotive data should be collected from different ethnicities and ages to use wideband tympanometry.

Conclusion

In sum, we can conclude that WBT has several advantages over CT. However, it is still too early to eliminate the use of CT. We think that more normative data should be collected from different ethnicities and age groups for its widespread use.

Wideband tympanometry is a relatively new technique, which covers frequencies between 226 Hz and 8000 Hz, providing 3D analysis of hundreds of tympanograms obtained with narrow-band click stimuli.

Wideband tympanometry is becoming more important in the differential diagnosis of otosclerosis, ossicular chain disruptions, primary cholesteatoma, middle ear tumors and fibrous dysplasia.

Wideband tympanometry has several advantages over CT. However, it is still early to eliminate the use of CT. We think that more normative data should be collected from different ethnicities and age groups for its widespread use.

Ethics

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the Institutional Review Board of Başkent University Faculty of Medicine (approval date: 23.01.2019, approval number: KA18/441-19/17).

Informed Consent: The authors certify that they have obtained all appropriate patient consent forms.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: E.O., M.A., Concept: E.O., S.T.Y., S.E., Design: S.T.Y., S.E., Data Collection and Processing: E.O., M.A., H.S.A., Analysis or Interpretation: E.O., M.A., S.E., Literature Search: E.O., H.S.A., Writing: E.O., H.S.A.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

References

- Merchant SN, Ravicz ME, Puria S, et al. Analysis of middle ear mechanics and application to diseased and reconstructed ears. *Am J Otol.* 1997;18:139-154.
- Margolis RH, Saly GL, Keefe DH. Wideband reflectance tympanometry in normal adults. *J Acoust Soc Am.* 1999;106:265-280.
- Myers J, Kei J, Aithal S, et al. Longitudinal Development of Wideband Absorbance and Admittance Through Infancy. *J Speech Lang Hear Res.* 2019;62:2535-2552.
- Jerger J, Anthony L, Jerger S, et al. Studies in impedance audiometry. 3. Middle ear disorders. *Arch Otolaryngol.* 1974;99:165-171.
- Niemczyk E, Lachowska M, Tataj E. Wideband tympanometry and absorbance measurements in otosclerotic ears. *Laryngoscope.* 2018;129:E365-E376
- Polat Z, Baş B, Hayır D, et al. Wideband Tympanometry Normative Data for Turkish Young Adult Population. *J Int Adv Otol.* 2015;11:157-162.
- Prieve BA, Feeney MP, Stenfelt S, et al. Prediction of conductive hearing loss using wideband acoustic immittance. *Ear Hear.* 2013;34(Suppl 1):S4S-59S.
- Ellison JC, Gorga M, Cohn E, et al. Wideband acoustic transfer functions predict middle-ear effusion. *Laryngoscope.* 2012;122:887-894.
- Sanford CA, Keefe DH, Liu YW, et al. Sound-conduction effects on distortion-product otoacoustic emission screening outcomes in newborn infants: test performance of wideband acoustic transfer functions and 1-kHz tympanometry. *Ear Hear.* 2009;30:635-652.
- Valvik BR, Johnsen M, Laukli E. Multifrequency tympanometry. Preliminary experiences with a commercially available middle-ear analyzer. *Audiology.* 1994;33:245-253.
- Sezin RK, Hızal E, Erbek S, et al. Normal işiten yetişkinlerde orta kulak rezonans frekansı normatif değerleri [Normative values of middle ear resonance frequency in normal hearing adults]. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* 2013;23:331-335.
- Feeney MP, Keefe DH, Hunter LL, et al. Normative Wideband Reflectance, Equivalent Admittance at the Tympanic Membrane, and Acoustic Stapedius Reflex Threshold in Adults. *Ear Hear.* 2017;38:e142-e160.
- Lei Y, Lu W, Mo L. [Wide band tympanometry energy reflectance in Chinese infants and children with normal outer and middle ears]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2014;49:441-445.
- Shahnaz N, Bork K. Wideband reflectance norms for Caucasian and Chinese young adults. *Ear Hear.* 2006;27:774-788.
- Shahnaz N, Feeney MP, Schairer KS. Wideband acoustic immittance normative data: ethnicity, gender, aging, and instrumentation. *Ear Hear.* 2013;34(Suppl 1):27S-35S.
- Roush J, Bryant K, Mundy M, et al. Developmental changes in static admittance and tympanometric width in infants and toddlers. *J Am Acad Audiol.* 1995;6:334-338.
- Shanks JE, Stelmachowicz PG, Beauchaine KL, et al. Equivalent ear canal volumes in children pre- and post-tympanostomy tube insertion. *J Speech Hear Res.* 1992;35:936-941.
- Ruah CB, Schachern PA, Zelterman D, et al. Age-related morphologic changes in the human tympanic membrane. A light and electron microscopic study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1991;117:627-634.
- Shahnaz N, Feeney MP, Schairer KS. Wideband acoustic immittance normative data: ethnicity, gender, aging, and instrumentation. *Ear Hear.* 2013;34(Suppl 1):27S-35S.
- Özgür A, Müjdeci B, Terzi S, et al. Wideband Tympanometry Normative Data for Different Age Groups in Turkish Population. *J Int Adv Otol.* 2016;12:82-86.

Kompleks Chiari Olgularında Cerrahi Sorunlar ve Olası Başarısızlık Nedenleri

Possible Reasons for Failure and Surgical Problems in Complex Chiari Cases

© Eyüp Bayatlı¹, © Özgür Orhan¹, © Eray Serhat Aktan¹, © Onur Özgür¹, © İhsan Doğan¹, © Melih Bozkurt², © Hasan Çağlar Uğur¹, © Yusuf Şükrü Çağlar¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Memorial Bahçelievler Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Chiari malformasyonları (CM), kraniovertebral bileşke ve arka beyin yaygın, oldukça değişken, konjenital problemlerdir. Kompleks Chiari terimi, basit posterior fossa dekompresyonundan fayda görmeyen ve oksipitoservikal füzyon veya odontoidektomiye ihtiyaç duyan olguları tanımlamak için kullanılır. Dekompresyondan sonra kötüleşen bazı başarısız CM cerrahisi olgularını tartışmak için serimiz ve tıbbi literatür gözden geçirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: 2010-2020 yılları arasında CM tanısı alıp opere edilen hastalar incelenmiştir. Ayrıca Medline, PubMed ve Science veritabanları kullanılarak bibliyografya tabanlı bir araştırma yapılmıştır. Olası yanlış teşhis, klinik sorunlar ve cerrahi müdahalelerle ilgili tartışma için başarısız Chiari ameliyatı olan üç örnek olgu rastgele seçilerek sunulmuştur.

Bulgular: CM tanısı konulan ve ameliyat edilen 60 hastanın ayrıntılı verileri incelenmiştir. Hasta serisi 37 kadın (%61,7) ve 23 erkekten (%38,3) oluşuyordu. Radyolojik incelemelerde hastaların %95'inde ortalama 11 mm (medyan 11 mm; 5-25; ± 4.63) serebellar tonsil herniasyonu olduğu görüldü. 5 hastada (%8,33) Baziler İnvaginasyon, 1 hastada (%1,67) gergin omurilik malformasyonu, 1 hastada (%1,67) spina bifida ve 1 hastada (%1,67) spinal araknoid kist mevcuttu.

Sonuç: CM'nin başarılı cerrahi tedavisi için ameliyat öncesi radyolojik değerlendirilmenin yapılması ve bulguların klinik semptomlarla ilişkisinin belirlenmesi, cerrahi tedavinin kendisi kadar önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Chiari Malformasyonları, Kompleks Chiari, Kraniovertebral Bileşke, Başarısız Chiari, Oksipitoservikal Füzyon

Abstract

Objectives: Chiari malformations (CM) are common, highly variable, congenital problems of the craniovertebral junction and hindbrain. The term complex Chiari is used to describe cases that do not benefit from simple posterior fossa decompression and require occipitocervical fusion or odontoidectomy. Our series and medical literature are reviewed to discuss some cases of failed CM surgery that worsened after decompression.

Materials and Methods: Patients diagnosed with CM and operated between 2010 and 2020 were examined. In addition, a bibliography-based research was conducted using the Medline, PubMed and Science databases. Three sample cases of unsuccessful Chiari surgery are presented at random to discuss possible misdiagnosis, clinical problems, and surgical interventions.

Results: Detailed data of 60 patients diagnosed with CM and operated on were analyzed. The patient series consisted of 37 women (61.7%) and 23 men (38.3%). On radiological examinations, 95% of the patients had a mean cerebellar tonsil herniation of 11 mm (median 11 mm; 5-25; ± 4.63). Basilar Invagination was present in 5 patients (8.33%), tethered spinal cord malformation in 1 patient (1.67%), spina bifida in 1 patient (1.67%), and spinal arachnoid cyst in 1 patient (1.67%).

Conclusion: For successful surgical treatment of CM, preoperative radiological evaluation and determining the relationship between findings and clinical symptoms are as important as surgical treatment itself.

Key Words: Chiari Malformations, Complex Chiari, Craniovertebral Junction, Failed Chiari, Occipitocervical Fusion

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Onur Özgür, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 533 503 62 39 E-posta: onurozgural@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-5797-4373

Geliş Tarihi/Received: 02.06.2023 Kabul Tarihi/Accepted: 22.10.2023



Giriş

Chiari malformasyonları (CM), kraniovertebral bileşke ve arka beynin yaygın, oldukça değişken, konjenital problemleridir. Tip 1 CM'nin (CM1), serebellar tonsillerin foramen magnum (FM) seviyesinin 5 mm'den daha fazla altına inmesi olarak bilinen basit tanımı, kafa tabanı anomalileri gibi birkaç sorunla ilgili kritik sorunları maskeleyebilir. CM, baziler invajinasyon (BI) gibi bazı kraniovertebral bileşke anomalileri ve diğer bazı kafa tabanı veya atlantoaksiyal vertebra anomalileri ile komplike olabilir.

Kompleks Chiari terimi, basit posterior fossa dekompresyonundan fayda görmeyen ve oksipitoservikal füzyon (OSF) veya odontoidektomi gerektiren olguları tanımlamak için kullanılmıştır (1,2). Klinik faydanın olmaması veya ameliyat sonrası yeni oluşan klinik veya radyolojik problemlerin varlığı "başarısız Chiari dekompresyonunu" %20-50'ye varan insidanslarla gündeme getirmektedir (3,4). Bununla birlikte, günlük rutin uygulamalar bu tür karmaşık olguları ayırt etmek için kesin parametrelerden yoksundur.

Bu tür hastalarda tekrar ameliyat olma gereksiniminin bilinenden daha fazla olduğuna inanıyoruz. Karmaşık olgularda, uygun olmayan şekilde seçilen başlangıç cerrahisi, yönetimde başarısızlığa yol açabilir. Bu çalışmada, posterior fossa dekompresyonundan sonra kötüleşen başarısız CM1 cerrahisinin bazı açıklayıcı olgularını tartışmak için serimizi ve literatürü gözden geçirdik.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Nöroşirürji Anabilim Dalı'nda; 2010-2020 yılları arasında CM Tip-1 tanısı konulan ve opere edilen hastalar retrospektif olarak incelendi. İşlemlerden önce tüm hastalardan aydınlatılmış onam alındı. Çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onaylandı (karar no: İ09-413-23, tarih: 15.06.2022). Ayrıca Medline, PubMed ve Science veritabanları kullanılarak bibliyografya tabanlı bir araştırma yapıldı. Kullanılan anahtar kelimeler, tek başına veya kombinasyon halinde "kraniovertebral bileşke", "Chiari malformasyonu", "başarısız Chiari" ve "kompleks Chiari" idi.

Çalışma, radyolojik olarak CM Tip-1 tanısı ile ameliyat edilen ve ayrıntılı verilerle takip edilen tüm hastaların kayıtlarını içermektedir. Verileri eksik olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca, kompleks CM'nin tanımı, klinik belirtileri ve yönetim konularına ilişkin kriterleri karşılayan tüm orijinal makaleler değerlendirildi.

Tüm hastalar telefonla aranarak varsa ameliyat sonrası şikayetleri soruldu. Bu tür bir değerlendirmeyi kolaylaştırmak için, işlem sonucunu, nedenine bakılmaksızın takibin sonuna kadar değerlendirmek için 1'den 5'e kadar değişen (daha

büyük puan daha fazla memnuniyet anlamına gelir) bir ölçek tasarlanmıştır.

Başarısız Chiari ameliyatı olan iyi belgelenmiş üç açıklayıcı olgu, olası yanlış teşhis, uygunsuz ilk ameliyat ve klinik sorunlarla ilgili tartışma için seçilmiştir.

Bulgular

2010-2020 yılları arasında CM1 tanısı konulan ve ameliyat edilen 60 hastanın ayrıntılı verileri incelendi.

Hasta serisi 37 kadın (%61,7) ve 23 erkekten (%38,3) oluşuyordu. Ortalama yaş 37,7 olarak hesaplandı (medyan 37 yıl; 2-78; $\pm 13,6$). Başvuru semptomları arasında baş ağrısı (%33,3), üst ekstremitelerde hipoestezi (%36,7), baş dönmesi (%18,3), ataksi (%10) ve disfaji (%1,7) vardı. Semptom yaşı, semptom başlangıcından tanıya kadar geçen süre olarak tanımlandı ve ortalama 33,9 ay (medyan 15 ay; 1-120; $\pm 37,3$) olarak hesaplandı.

Radyolojik incelemeler, hastaların %95'inde ortalama 11 mm (medyan 11 mm; 5-25; $\pm 4,6$) değerinde tonsil herniasyonu olduğunu gösterdi. Hastaların ikisinde (%3,3) küçük posterior fossa hacmi vardı. Beş hastada (%8,3) baziler invajinasyon, 1 hastada (%1,7) gergin omurilik malformasyonu, 1 hastada (%1,7) spina bifida ve 1 hastada (%1,7) spinal araknoid kist mevcuttu. Yirmi bir (%35) hastada servikotorasik sirinks, 8 (%13,3) hastada hidrosefali mevcuttu.

Ameliyat öncesi 12 hastada (%20) bozulmuş somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller (SEP), 7 hastada (%11,7) motor uyarılmış potansiyeller kaydedildi.

Standart cerrahi prosedür medyan suboksipital kraniektomi ve C1'in posterior arkusunun çıkarılmasını içeriyordu. Ayrıca 40 hastaya (%66,7) duraplasti, 28 hastaya (%46,7) tonsil rezeksiyonu uygulandı.

Ameliyat sonrası 3 hastada (%5) beyin omurilik sıvısı (BOS) kaçağı gözlemlendi. Cerrahi yara problemlerinin oranı ise %6,7 olarak kaydedildi.

Altı (%10) hastanın ikinci bir ameliyat gereksinimi oldu. Bu hastalara 1 yeniden eksplorasyon, 2 OSF, 1 endoskopik odontoidektomi ve 2 syringosubaraknoid şant ameliyatı yapıldı.

Ortalama takip süresi 40,9 aydı (medyan 36 ay; 5-98; $\pm 20,7$). Bu süre zarfında, 3 hasta ameliyattan 24 ay sonra kaybedildi. Tasarlanmış sonuç ölçeği puanları 20 hastada (%33,3) 5 puan (en iyi), 25 hastada (%41,7) 4 puan (iyi), 10 hastada (%16,7) 3 puan (değişim yok), 1 hastada (%1,7) 2 puan (kötü) ve 4 hastada (%6,6) 1 puan (en kötü) olarak değerlendirildi.

Olgu 1

Yirmi yedi yaşında kadın hasta, yürümede dengesizlik ve sağ yüzde uyuşma şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Öyküsünden

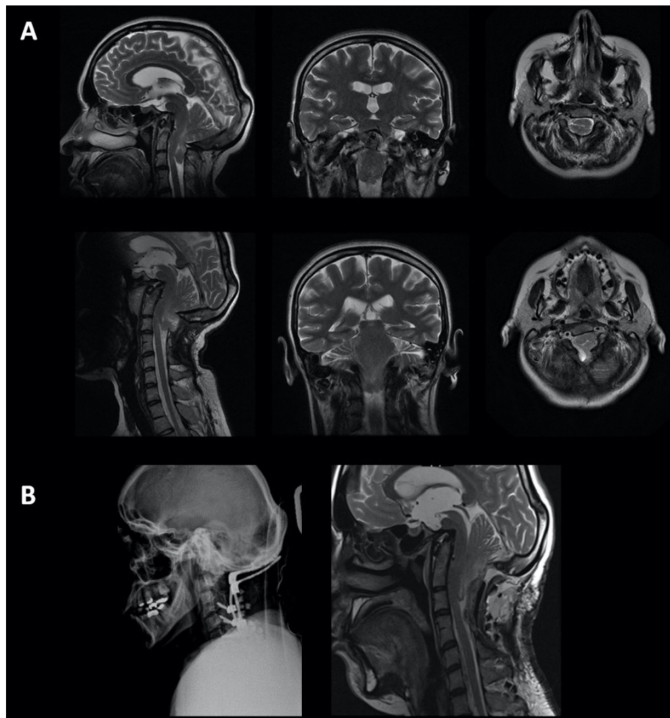
6 ay önce dış klinikte CM Tip-1 tanısı ile posterior fossa dekompresyonu ve C1-C2 total laminektomi operasyonu geçirildiği öğrenildi. Ancak, işlemten sonra herhangi bir iyileşme bildirmedi. Nörolojik muayenesinde bilateral Hoffman bulgusu ve Romberg bulgusu pozitif saptandı. SEP bulguları ciddi derecede latans uzamasını gösteriyordu. İlk ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası ilk manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları tonsiller herniasyonu ve B1'yi gösterdi (Şekil 1A).

Kliniğimizde yeniden eksplorasyon ameliyatı yapıldı. Suboksipital kraniektomi genişletildi, oksipitoservikal (C0-C7) posterior vida fiksasyonu ve füzyonu sonrası C3-C4 total laminektomi ile birlikte serebellar tonsil rezeksiyonu yapıldı. Ameliyat sonrası röntgen görüntüsü ve T2 ağırlıklı MRG, Şekil 1B'de gösterilmektedir.

Hastanın kliniğinde ameliyattan sonra herhangi bir düzelme olmadı. Ameliyat sonrası dördüncü günde nörolojik durumunda ani kötüleşme görülen hasta, yoğun bakım ünitesinde ani kalp ve solunum yetmezliği nedeniyle kaybedildi.

Olgu 2

Otuz iki yaşında kadın hasta, her iki üst ve alt ekstremitelerde uyuşma şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Nörolojik muayenesinde her iki elinde abduksiyon, oppozisyon ve addüksiyon hareketlerinde azalma saptandı. C3'ten T3'e uzanan siringomiyeli ile birlikte CM Tip-1 teşhisi kondu. Ameliyat öncesi görüntüleme Şekil 2A'da sunulmaktadır.

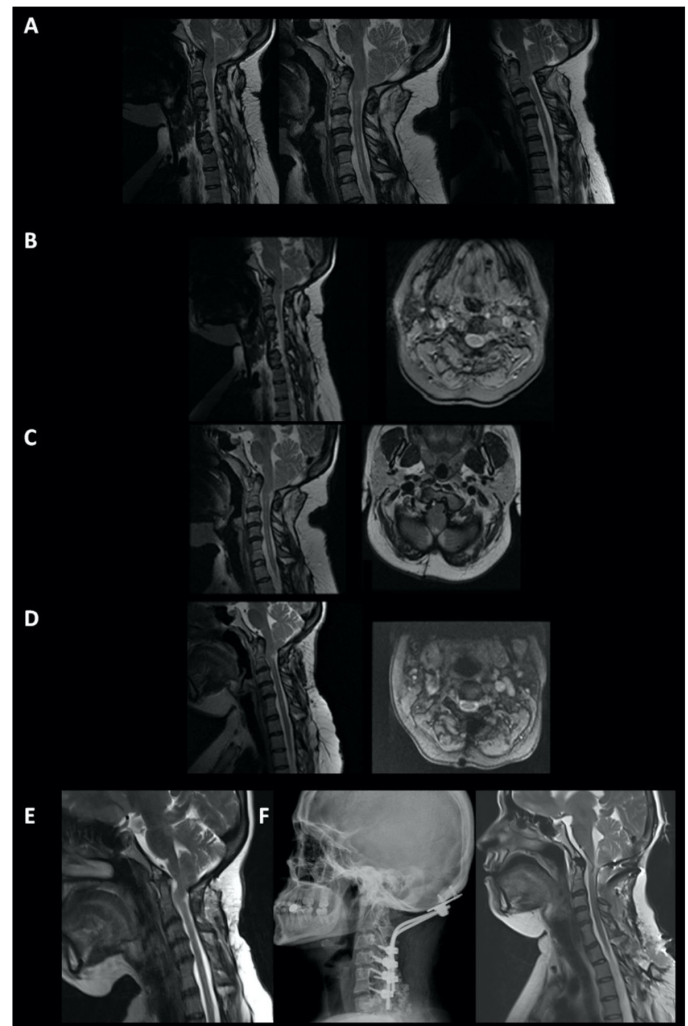


Şekil 1: Olgu 1'in ameliyat öncesi (A) ve ameliyat sonrası (B) MR ve BT görüntüleri

Suboksipital dekompresif kraniektomi ile birlikte C1 posterior arkusu çıkarıldı ve tonsil rezeksiyonu yapıldı. Ayrıca C5 seviyesinde syringosubaraknoid şant yerleştirildi. Postoperatif görüntüleme Şekil 2B'de sunulmaktadır. Ameliyattan hemen sonra semptomlarında düzelme olan hasta ameliyat sonrası dördüncü günde taburcu edildi.

Altı yıl sonra dilde uyuşma, yürüme bozukluğu ve üst ekstremitelerde güçsüzlük şikayetleri ile tekrar başvurdu. Bu dönemdeki görüntülemeleri Şekil 2C'de gösterilmiştir. Başarısız CM Tip-1 olarak kabul edildi ve suboksipital kraniektomi genişletilmesi ile birlikte C2 parsiyel laminektomi operasyonu yapıldı. Postoperatif T2 ağırlıklı MRG, Şekil 2D'de sunulmuştur.

Bir yıl sonra düşme ve yürüme bozukluğu yaşayan hasta görüntülemeleri ile tekrar başvurdu (Şekil 2E). Oksipitoservikal (C3-C6) lateral mass vida fiksasyonu ve füzyonu yapılan hasta sekelsiz iyileşti (Şekil 2F).



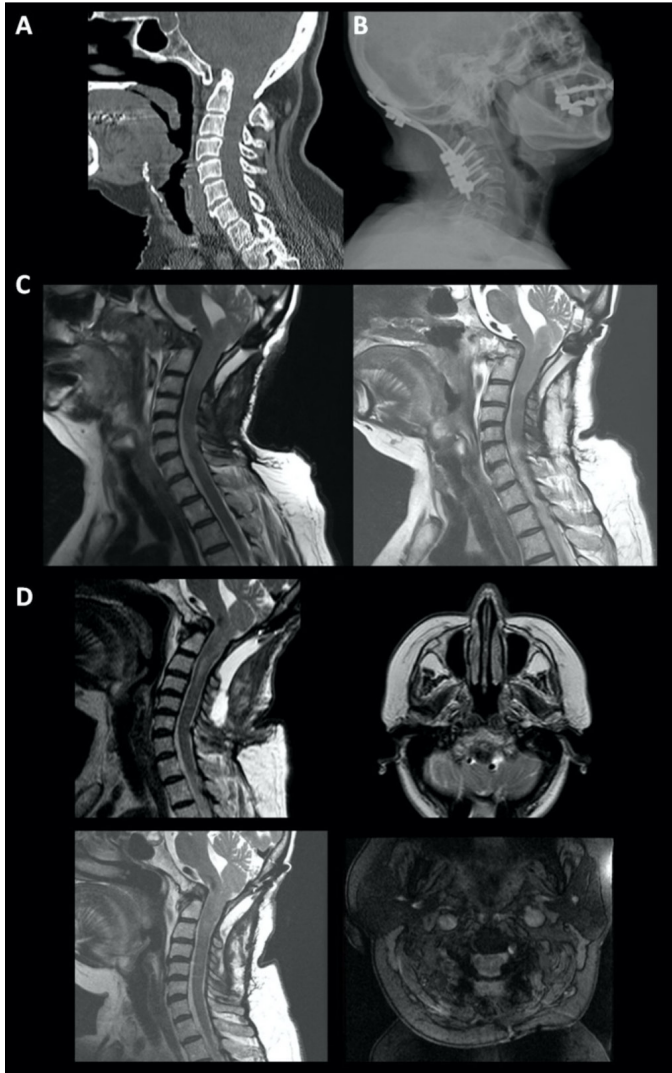
Şekil 2: Olgu 2'nin ameliyat öncesi (A), erken dönem (B) ve altıncı yıl (C) ameliyat sonrası MR ve BT görüntüleri. Hastanın ikinci ameliyat sonrası erken dönem (D) ve birinci yıl (E) postoperatif MR ve BT görüntüleri. Hastanın üçüncü ameliyattan sonraki görüntüsü (F)

Taburcu olduktan bir ay sonra cerrahi bölgeden pürülan akıntı şikayeti ile kliniğimize başvuran hasta yoğun bakım yatışı esnasında septik şok ve menenjitten nedeniyle kaybedildi.

Olgu 3

Altmış üç yaşında kadın hasta kliniğimize yürüme güçlüğü, yutma güçlüğü, alt ekstremitelerde uyuşma ve öksürük artan baş ağrısı şikayetleri ile başvurdu. B1 ile komplike CM teşhisi kondu (Şekil 3A). Posterior dekompresif kraniyektomi, C1 posterior arkusunun çıkarılması, C2 total laminektomi ve oksipitoservikal lateral mass vida fiksasyonu uygulandı (Şekil 3B). Semptomları düzelen hasta 4. gün taburcu edildi.

Üç yıl sonra disfaji, ses kısıklığı, sağ taraflı hemiparezi ve yürüme bozukluğu gelişti. Anterior endoskopik odontoidektomi (Şekil 3C) uygulandı ve hasta 36 ay sorunsuz takip edildi. Takip T2 ağırlıklı MRG'si Şekil 3D'de gösterilmektedir.



Şekil 3: Olgu-3'ün ameliyat öncesi (A), erken dönem (B) ve ameliyat sonrası üçüncü yıl (C) MR ve BT görüntüleri. Hastanın odontoidektomi sonrası görüntüleri (D)

Tartışma

CM karmaşık bir sağlık sorunu olarak kabul edilir ve oldukça değişkendir. Bu tür patolojilerin yönetimi, tedavi edilemez koşullar olmaktan tedavi edilebilir ve iyi tolere edilebilir durumlara dönüşmüştür. CM ile ilgili karar verme, yaşam kalitesini sınırlayan klinik bulgulara dayanmaktadır. Ancak, birden fazla anormallik olduğunda sorun daha karmaşık hale gelir.

Ana Problemin Tanımlanması

Özellikle olguyu ve birincil sorunu tanımlamak tedavinin kendisi kadar kritiktir. CM pleomorfik bir patofizyolojik antitedir. İlk yanlış tanının başarısız cerrahinin ana nedeni olduğu fikrini desteklemekteyiz. Basit dekompresyondan daha fazlasına ihtiyaç duyabilecek kompleks Chiari olgularını ayırt etmek için bazı pratik parametrelere uzun süredir ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak bu parametrelerin çoğu güvenilirlik açısından sorunlu kabul edilmektedir.

Kompleks CM Tip-1, aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının eşlik ettiği serebellar tonsiller herniasyon olarak tanımlanmıştır: Medüller kıvrılma, anormal klivo-servikal açı, B1, siringomiyeli, retrofleks odontoid, atlas asimilasyonu, FM yoluyla beyin sapı herniasyonu veya skolyoz (2). Bunlardan B1, potansiyel olarak yanlış teşhis edilen çok önemli bir anomalidir. Bu değişiklikler kraniyoservikal bölgede invajinasyona neden olabilir. B1 varlığını tespit etmek için çeşitli radyolojik parametreler tanımlanmıştır. Özellikle CM ve B1'li hastalarda hem posterior fossa hem de BOS hacminde azalma bildirilmiştir (5,6). Başlangıçta dış klinikte ameliyat edilmiş olmasına rağmen, tedavi başarısızlığına neden olan sunduğumuz ilk olgumuzda B1 hafife alınmış görülmektedir.

Siringomiyeli'nin CM ile birlikte görülmesi iyi tanımlanmış başka bir sorundur; ancak, bu tür olguların yönetimi tartışmalı olmaya devam etmektedir. Tonsillerin yanındaki beyin sapının kaudal inişinin daha yüksek kalıcı siringomiyeli riski ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (7). Literatür, CM dekompresyonundan sonra %60'a varan oranda kalıcı veya ilerleyici siringomiyeli olduğunu kanıtlamaktadır (8). Hastalarımızda %35'e varan oranında siringomiyeli saptandı ancak takipte sadece iki (%3,33) hastada siringosubaraknoid şant ihtiyacı oldu.

Bununla birlikte, tanının belirlenmesi hem semptomlara hem de radyolojik bulgulara dayanmalıdır. Oksipital baş ağrısı, miyelopati ile ilişkili parezi, aşağı vurumlu nistagmus, hiperrefleksi, azalmış öğürme refleksi ve disfaji gibi klinik belirtilerin, cerrahi CM Tip-1 ile birlikte herhangi bir kraniyoservikal instabilite aramaya yönelttiği öne sürülmüştür (9). Ayrıca Martin ve ark. (10) kompleks CM Tip-1'li hastalarda semptomların herniasyon derinliği ile korele olmayabileceğini bildirmiştir. Kompleks Chiari hastalarında ortaya çıkan

tek bir ortak radyolojik bulgunun olmadığı ve ayrıntılı değerlendirmenin zorunlu olduğunun altı çizilmelidir.

Kranioservikal Instabilite

İnstabilite, başarısız Chiari ameliyatları için suçlanan başka bir konudur. Achawal (11) os odontoideum, bifid atlas arki, asimile atlas, üst servikal füzyon veya kayma, platibazi, syringomyeli gibi kranioservikal instabilite ile ilişkili olabilecek ve yanlış tanı konulabilecek bulguların altını çizmişlerdir. Vurgulanması gereken nokta, Olgu 1 ve 2'de olduğu gibi uygun olmayan cerrahi tedavi sırasında oluşabilecek iatrojenik instabilite olasılığıdır.

Goel (12) atlantoaksiyel instabilite terimini tanımlarken durumun yeterince tedavi edilmemiş bir klinik antite olduğu sonucuna varmışlardır. Merkezi atlantoaksiyel instabilitenin CM, siringomyeli ve siringobulbi gibi bazı anomalilere eşlik ettiği bildirilmiştir (13). 1998 yılında Goel ve ark. (14) B1'yi CM varlığına göre sınıflandırmıştır. Birinci grupta sorunun omurganın FM'ye herniasyonu olduğu öne sürülürken, ikinci grupta posterior fossa hacminin azalması birincil sorundu. CM olmayan hastalara transoral dekompresyon, CM olanlara FM dekompresyonu cerrahisi önerildi. 2004 yılında sınıflandırma, atlantoaksiyel bileşkede belirgin instabilite varlığına göre revize edilmiştir (15). CM ve siringomyeli'nin atlantoaksiyel instabilitenin bazı belirtileri olduğu varsayılmıştır ve koruyucu yanıtlar olarak kabul edilmiştir (16). Özellikle, daha önce başarısız posterior fossa dekompresyonu olan 6 hastanın atlantoaksiyal fiksasyondan sonra klinik olarak tamamen iyileştiği bildirildi. Atlantoaksiyal instabilitenin CM Tip-1'in ana nedeni olduğu bildirilmiştir (17). Bu nedenle sorunu çözmek için oldukça uygun bir yaklaşım olarak atlantoaksiyal fiksasyonu önermişlerdir (17). Yine de Goel (18), B1'yi dekompresyon gerektiren "sabit" bir atlantoaksiyel instabilite olarak kabul etti, ancak daha sonra atlantoaksiyel fiksasyon ve segmental artrodezin tercih edilen tedaviler olduğu sonucuna varmıştır. 2016'da Goel ve ark. (19), görünmez olsa bile atlantoaksiyel instabilitenin tüm B1 gruplarında temel patolojik sorun olduğunu bildirmişlerdir. Birincil tedavi olarak herhangi bir FM dekompresyonu olmaksızın atlantoaksiyal faset stabilizasyonunu önerilmiştir. Bununla birlikte, OSF'nin standart bir birincil tedaviden ziyade instabilitesi kanıtlanmış seçilmiş hastalarda kullanılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Atlantoaksiyel faset dizilimi, bu tür hastalarda geliştirilen başka bir hipotezdir (20,21). Bazı fasetal instabilite tiplerinin anormal atlantodental aralıktan yoksun olduğu bildirilmiştir. Bu tür olgularda CM ve siringomyelinin daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Çalışmamızda herhangi bir fasetal instabilite saptayamadık, ancak cerrahinin başarısız olduğu olgularda herhangi bir açıklayıcı mekanizma aranırken bu konu akılda tutulmalıdır.

Basınç Gradyenti

CM Tip-1 oluşumu için bir tanımlama arayan birkaç teori önerilmiştir. Özellikle, daha küçük posterior fossa hacminin birincil faktör olduğundan şüpheleniliyordu. Daha 1890'larda, hidrocefali CM Tip-1'in olası nedeni olarak gösterildi (22,23). Gardner'ın (23) hidrodinamik teorisi, yetersiz geçirgenlik ve foraminal obstrüksiyona dayanıyordu. Williams (24), CM Tip-1'in nedeninin bir doğum yaralanması olduğunu tahmin etti ve kraniospinal basıncın araştırılmasını önerdi. Ayrıca CM Tip-1 ile kompleks kraniosinostoz arasında olası bir ilişki araştırılmıştır (25).

Brito ve ark. (26), CM Tip-1 ile birlikte B1 incelemelerinde, tonsiller herniasyon veya BOS'taki hidrodinamik değişiklikler nedeniyle nörolojik defisit gelişme olasılığının altını çizdiler. Martin ve ark. (10), bu tür hastaların CM'ye benzer semptomlar gösterebileceğini ancak herhangi bir radyolojik bulgu gösteremeyeceğini bildirmiştir. Ayrıca, daha küçük posterior fossa hacminin (hacimde 13,4 mL azalma ve CSF'de %40 azalma) CM ve B1 ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (27). Bizim serimizde sadece iki hastamızda küçük posterior fossa saptanmış, ancak 8 olguda sorunun patofizyolojisine atfedilebilecek bir hidrocefali saptanmıştır.

Yeniden Cerrahi ve İlişkili Komplikasyonlar

Semptomatik CM Tip-1 hastalarının standart cerrahi tedavisi, duranın açılması ile posterior fossa dekompresyonudur (28,29). Cerrahi yöntemi konu alan ilgili tartışmalara rağmen, başarısız Chiari olgularında yeniden cerrahi önemli bir sorun gibi görünmektedir. Bununla birlikte, Chatterjee ve ark. (30), pediatrik popülasyonda kombine CM Tip-1 ve B1 hastalarının yönetimi ile ilgili bazı önemli konuları araştırdılar ve hem problemlerin hem de tek başına instabilitenin tedavi edilip edilmeyeceğini ve gerekirse dekompresyon ve fiksasyonun kapsamını sorguladılar. Brockmeyer (2), suboksipital dekompresyonun yanı sıra, kompleks CM Tip-1'li hastalarda odontoid rezeksiyon (%22) ve OSF (%56) gibi daha fazla operasyon gerektiğini bildirmiştir.

Bununla birlikte, konuya daha fazla tartışma ekleyen çeşitli önerilerde bulunulmuştur. Klekamp (31), saf CM Tip-1'li ve B1'li ancak ventral kompresyonsuz hastaların tek başına FM dekompresyonu uygulanarak yönetilebileceği sonucuna vardı. Ventral bası olan olgularda posterior dekompresyon ve semptomatik beyin sapı basısında anterior dekompresyon eklenerek stabilizasyon önerilmiştir (31). Diğerleri anterior dekompresyon durumunda posterior stabilizasyonun gerekli olduğunu, geri kalan olgularda sadece posterior dekompresyonun yeterli olduğunu beyan etmişlerdir (32,33). Menezes ve ark. (6), tedavi yaklaşımının anomalilerin azaltılabilirliğine dayanmasını; redukte edilebilir (RAD) anomaliler için posterior fiksasyon,

stabil anomaliler için dekompresyon temelli bir yaklaşım önermişlerdir.

Klekamp, posterior dekompresyon sonrası CM Tip-1 hastalarının %21'inde ve hatta ameliyattan sonraki 5-10 yıl içinde nörolojik olarak kötüleşen hastaların yaklaşık %30'unda iyileşme olmamasıyla ilgili soruları tartışmalıdır. FM dekompresyonunun kendisinin kraniyoservikal instabilite ve değişmiş BOS dinamikleri gibi iatrojenik patolojilere neden olabileceği sonucuna varmıştır (34). Ancak, CM Tip-1 ve kraniovertebral bileşke instabilitesinin bir arada bulunması konusunda çok daha düşük oranlar bildirilmiştir (27). Sindgikar ve ark. (35), RAD veya redükte edilemez atlantoaksiyal çıkık (ReAD), Bİ ve komplike CM Tip-1 ile sunumlarına göre gruplandırılmış hastalarda yeniden ameliyat oranlarını ve nedenlerini analiz ettiler. ReAD grubunun ve özellikle Bİ'li hastaların yeniden ameliyat oranlarının RAD grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir (35). Klekamp (3), herhangi bir revizyon cerrahisinin yüksek morbidite riski taşıdığı ancak olguların %66'sına varan oranda sorunu kontrol edebileceği sonucuna varmıştır. Hastalarımızın %10'unun ikinci veya üçüncü ameliyata ihtiyacı vardı ve hepsine başlangıçta basit CM Tip-1 olarak yanlış teşhis konmuş gibi görünüyordu. Hastaların %75'inde tatmin edici sonuç (skor 5 veya 4) bildirildi, ancak semptomların çözülmemesi veya hatta kötüleşmesi olası başarısızlık nedenleri hakkında sorgulanmalıdır.

Durayı açma ihtiyacı CM Tip-1 tedavisinde tartışmalı bir diğer konudur. Perrini ve ark. (36) tarafından yakın zamanda yapılan bir çalışma, CM Tip-1 tedavisi için intradural eksplorasyonun tartışılmaya devam ettiği sonucuna varmıştır. Özellikle, BOS fistülü ve BOS ile ilişkili komplikasyonların en sık görülen sorunlar olduğu bildirilmiştir (4). Lin ve ark. (37) duroplastisiz FM dekompresyonunda genel komplikasyon oranlarında azalma bildirmiştir. Bununla birlikte, birkaç çalışma teknikler arasında anlamlı bir fark olmadığını belirtmiştir (36,38). Bu nedenle biz, son çalışmaların öne sürdüğü gibi, herhangi bir prosedürle ilgili olarak daha az invaziv olmayı tercih ediyoruz.

Bununla birlikte; karmaşık CM Tip-1'in, klasik CM Tip-1'in sonraki bir aşaması mı yoksa aynı sürecin sonuçları mı olduğu, tartışılması ve çalışılması gereken dikkate değer bir husustur. Özellikle, Moore pediatrik popülasyonu gözlemledi ve literatürle uyumlu bulgular bildirdi; burada olguların bazı görüntülemeleri, tipikten karmaşık CM Tip-1'e doğru bir ilerleme ortaya koydu (39,33). Her iki varlığın da aynı anatomik meselelerin farklı uçları olma ihtimalinin sorgulanmasını önerdiler.

Sonuç

CM Tip-1'in başarılı cerrahi tedavisi için karmaşık Chiari'ye dikkat etmek zorunludur. Doğru tanı konya bile, yanlış cerrahi veya teknik başarısızlığa neden olabilir. Kafa tabanı anomalileri

veya atlantoaksiyal instabilitelerin yanlış teşhisini önlemek için ameliyat öncesi ayrıntılı radyolojik değerlendirme yapmak ve bulguların klinik semptomlarla ilişkisini belirlemek, seçilen cerrahi tedavinin kendisi kadar önemlidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onaylandı (karar no: 109-413-23, tarih: 15.06.2022).

Hasta Onayı: Uygulamayı kabul edip çalışmaya dahil edilen gebeler işlem öncesi protokol hakkında bilgilendirilip sözlü ve yazılı onayları alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışından olan kişiler tarafından değerlendirildi.

Yazarlık Katkıları

Konsept: E.B., O.Ö., Y.Ş.Ç., Dizayn: İ.D., Veri Toplama veya İşleme: E.S.A., Analiz veya Yorumlama: Ö.O., M.B., H.Ç.U., Literatür Arama: E.B., Ö.O. E.S.A., Yazan: E.B., Ö.O., E.S.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

Kaynaklar

- Bollo RJ, Riva-Cambrin J, Brockmeyer MM, et al. Complex Chiari malformations in children: an analysis of preoperative risk factors for occipitocervical fusion. *J Neurosurg Pediatr.* 2012;10:134-141.
- Brockmeyer DL. The complex Chiari: issues and management strategies. *Neurol Sci.* 32(Suppl 3):345-347.
- Klekamp J. Neurological deterioration after foramen magnum decompression for Chiari malformation Type I: old or new pathology? *J Neurosurg Pediatr.* 2012;10:538-547.
- Naftel RP, Tubbs RS, Menendez JY, et al. Worsening or development of syringomyelia following Chiari I decompression: case report. *Clinical article. J Neurosurg Pediatr.* 2013;12:351-356.
- Greenberg AD, Scoville WB, Davey LM. Transoral decompression of atlantoaxial dislocation due to odontoid hypoplasia. Report of two cases. *J Neurosurg.* 1968;28:266-269.
- Menezes AH, VanGilder JC, Graf CJ, et al. Craniocervical abnormalities. A comprehensive surgical approach. *J Neurosurg.* 1980;53:444-455.
- Tubbs RS, Iskandar BJ, Bartolucci AA, et al. A critical analysis of the Chiari 1.5 malformation. *J Neurosurg.* 2004;101(Suppl 2):179-183.
- Schuster JM, Zhang F, Norvell DC, et al. Persistent/Recurrent syringomyelia after Chiari decompression: natural history and management strategies: a systematic review. *Evid Based Spine Care J.* 2013;4:116-125.
- Goldstein HE, Anderson RCE. Craniovertebral junction instability in the setting of Chiari I malformation. *Neurosurg Clin N Am.* 2015;26:561-569.
- Martin BA, Kalata W, Shaffer N, et al. Hydrodynamic and longitudinal impedance analysis of cerebrospinal fluid dynamics at the craniovertebral junction in type I Chiari malformation. *PLoS One.* 2013;8:e75335.
- Achawal AGS. The surgical treatment of Chiari malformation associated with atlantoaxial dislocation. *Br J Neurosurg.* 1995;9:67-72.

12. Goel A. A review of a new clinical entity of "central atlantoaxial instability": expanding horizons of craniovertebral junction surgery. *Neurospine*. 2019;16:186-194.
13. Goel A, Dhar A, Shah A. Central or axial atlantoaxial dislocation as a cause of cervical myelopathy: a report of outcome of 5 cases treated by atlantoaxial stabilization. *World Neurosurg*. 2019;121:908-916.
14. Goel A, Bhatjiwale M, Desai K. Basilar invagination: a study based on 190 surgically treated cases. *J Neurol Surg*. 1998;88:962-968.
15. Goel A. Treatment of basilar invagination by atlantoaxial joint distraction and direct lateral mass fixation. *J Neurosurg Spine*. 2004;1:281-286.
16. Goel A. Is Chiari malformation nature's protective "air-bag"? Is its presence diagnostic of atlantoaxial instability? *J Craniovertebr Junction Spine*. 2014;5:107-109.
17. Goel A. Is atlantoaxial instability the cause of Chiari malformation? Outcome analysis of 65 patients treated by atlantoaxial fixation. *J Neurosurg Spine*. 2015;22:116-127.
18. Goel A, Jain S, Shah A. Radiological evaluation of 510 cases of basilar invagination with evidence of atlantoaxial instability (Group A Basilar Invagination). *World Neurosurg*. 2018;110:533-543.
19. Goel A, Sathe P, Shah A. Atlantoaxial fixation for basilar invagination without obvious atlantoaxial instability (Group B Basilar Invagination): outcome analysis of 63 surgically treated cases. *World Neurosurg*. 2017;99:164-170.
20. Goel A. Facetal alignment: basis of an alternative Goel's classification of basilar invagination. *J Craniovertebr Junction Spine*. 2014;5:59-64.
21. Goel A. Goel's classification of atlantoaxial "facetal" dislocation. *J Craniovertebr Junction Spine*. 2014;5:3-8.
22. Chiari H. Ueber verinderungen Des Kleinhirns, Des pons und der medulla oblongata in Folge von congenitalerhydrocephalie Des grosshirns. *Denschr Akad Wiss Wien*; 1895. p. 71-116.
23. Gardner WJ. Anatomic features common to the Arnold-Chiari and the Dandy-Walker malformations suggest a common origin. *Cleve Clin Q*. 1959;26:206-222.
24. Williams B. Pathogenesis of syringomyelia. *Acta Neurochir (Wien)*. 1993;123:159-165.
25. Mathijssen IM. Guideline for care of patients with the diagnoses of craniosynostosis: working group on craniosynostosis. *J Craniofac Surg*. 2015;26:1735-1807.
26. Brito JNPO, Santos BAD, Nascimento IF, et al: Basilar invagination associated with Chiari malformation type I: A literature review. *Clinics (Sao Paulo)*. 2019;74:e653.
27. Milhorat TH, Chou MW, Trinidad EM, et al. Chiari I malformation redefined: clinical and radiographic findings for 364 symptomatic patients. *Neurosurgery*. 1999;44:1005-1017.
28. Caetano de Barros M, Farias W, Ataíde L, et al. Basilar impression and Arnold-Chiari malformation. A study of 66 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1968;31:596-605.
29. Gonçalves da Silva JA, Gonçalves da Silva CE, de Farias Brito JC, et al. Impressão basilar e malformação de Arnold-Chiari. Considerações técnico-cirúrgicas a propósito de 13 casos [The basilar impression and the Arnold-Chiari malformation. Techno-surgical considerations apropos of 13 cases]. *Arq Neuropsiquiatr*. 1978;36:27-31.
30. Chatterjee S, Shivhare P, Verma SG. Chiari malformation and atlantoaxial instability: problems of co-existence. *Childs Nerv Syst*. 2019;35:1755-1761.
31. Klekamp J. Chiari I malformation with and without basilar invagination: a comparative study. *Neurosurg Focus*. 2015;38:12.
32. Hankinson TC, Klimo P, Feldstein NA, et al. Chiari malformations, syringohydromyelia and scoliosis. *Neurosurg Clin N Am*. 2007;18:549-568.
33. Moore HE, Moore KR. Magnetic resonance imaging features of complex Chiari malformation variant of Chiari 1 malformation. *Pediatr Radiol*. 2014;44:1403-1411.
34. Klekamp J. Surgical treatment of Chiari I malformation-analysis of intraoperative findings, complications, and outcome for 371 foramen magnum decompressions. *Neurosurgery*. 2012;71:365-368.
35. Sindgikar P, Das KK, Sardhara J, et al. Craniovertebral junction anomalies: when is resurgery required? *Neurol India*. 2016;64:1220-1232.
36. Perrini P, Anania Y, Cagnazzo F, et al. Radiological outcome after surgical treatment of syringomyelia-Chiari I complex in adults: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Rev*. 2021;44:177-187.
37. Lin W, Duan G, Xie J, et al. Comparison of Results Between Posterior Fossa Decompression with and without Duraplasty for the Surgical Treatment of Chiari Malformation Type I: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg*. 2018;110:460-474.
38. Chauvet D, Carpentier A, George B. Dura splitting decompression in Chiari type 1 malformation: clinical experience and radiological findings. *Neurosurg Rev*. 2009;32:465-470.
39. Kim IK, Wang KC, Kim IO, et al. Chiari 1.5 malformation: an advanced form of Chiari I malformation. *J Korean Neurosurg Soc*. 2010;48:375-379.

Angle and Distance Analysis on Percutaneous Trigeminal Radiofrequency Rhizotomy for Trigeminal Neuralgia

Trigeminal Nevraljide Uygulanan Perkütan Trigeminal Radyofrekans Rizotomi İşleminde Açık ve Uzaklık Ölçümlerinin Analizi

Yahya Efe Güner¹, Necati Salman², Ali Savaş³

¹Yüksek İhtisas University Faculty of Medicine, Department of Neurosurgery, Ankara, Türkiye

²University of Health Sciences Türkiye, Gülhane Faculty of Medicine, Department of Anatomy, Ankara, Türkiye

³Ankara University Faculty of Medicine, Department of Neurosurgery, Ankara, Türkiye

Abstract

Objectives: Percutaneous trigeminal radiofrequency rhizotomy (RFTC) is a safe and effective intervention for trigeminal neuralgia treatment. Hartel's approach enables the surgeon to perform percutaneous foramen ovale interventions by using anatomical landmarks. We aimed to analyze the study results to verify the electrode angles and distances between the indicated anatomical landmark points.

Materials and Methods: Between 2019 and 2022, 119 out of 121 patients evaluated who underwent RFTC at the neurosurgery department. We retrospectively analyzed the electrode angles and distances radiologically and postoperative pain relief. The RFTC in our study included four parameters: the distance between petrous apex (PA) and the needle tip reaching the Gasserian ganglion in the sagittal plane, the distance between PA and the dorsum sellae in the sagittal plane, the ratio of the first parameter to the second parameter, and last measurement was the angle between PA and the dorsum sella line and the line depicting the needle pathway.

Results: There was a statistically significant difference in the PA-dorsum sellae distances between the successful and unsuccessful procedure groups ($p<0.05$). There was no statistically significant difference in the other three parameters between the two groups. The ratio of the two procedural distances was investigated to define the relation between the parameters and the success of the procedure. Receiver operating characteristic analysis was performed between PA-needle tip distance and PA-dorsum sellae distance Youden analysis of the area under the curve parameters had a cut-off value of <0.20 .

Conclusion: The success of the RFTC procedure is inversely proportional with the ratio of the PA-needle tip distance to the PA-dorsum sella distance (0.20 coefficient). This ratio is an easy-to-define, reliable, and simple parameter to predict success of the intervention. Since the number of studies on the RFTC method and its radiological interpretation is limited, more cadaver and clinical studies should be performed to avoid damaging neighboring structures, increase the success rate, and determine safe penetration points and angles.

Key Words: Trigeminal Neuralgia, Percutaneous Trigeminal Radiofrequency Rhizotomy, Foramen Ovale, Trigeminal Ganglion

Öz

Amaç: Perkütan trigeminal radyofrekans rizotomi (RFTK), trigeminal nevralsi için güvenli ve etkili bir müdahaledir. Hartel yaklaşımı ile cerrahın anatomik işaretler kullanarak perkütan foramen ovale müdahaleleri gerçekleştirmesi sağlanır. Bu çalışmada RFTK yapılan hastalarda elektrot açılarını ve mesafelerini radyolojik olarak ve postoperatif ağrı durumunu retrospektif olarak incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2019-Aralık 2022 tarihleri arasında nöroşirürji polikliniğinde RFTK uygulanan ve çalışmaya alınan toplam 121 hastadan 119'u çalışmaya alındı. Elektrot açılarını ve anatomik işaretler arasındaki mesafeleri analiz edilerek RFTK yapılan hastalarda dört parametre incelendi: Sagittal düzlemde petroz apeks (PA) ile Gasser ganglionuna ulaşan iğne ucu arasındaki mesafe, sagittal düzlemde PA ile dorsum sella arasındaki mesafe, ilk parametrenin ikinci parametreye oranı ve son olarak, PA ile dorsum sellae arasındaki hat ile iğne yolunun hattı arasındaki açı.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Yahya Efe Güner, Yüksek İhtisas University Faculty of Medicine, Department of Neurosurgery, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 312 329 10 10 E-posta: yahyaefeguner@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-9660-5941

Geliş Tarihi/Received: 10.08.2023 Kabul Tarihi/Accepted: 21.09.2023



Öz

Bulgular: Başarılı ve başarısız işlem grupları arasında PA-dorsum sella mesafelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p<0,05$). Diğer üç parametrede iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Parametreler ve prosedürün başarısı arasındaki ilişkiyi tanımlamak için iki prosedür mesafesinin oranı araştırıldı. PA-iğne ucu mesafesi ile PA-dorsum sella mesafesi arasında alıcı işletim karakteristiği analizi yapıldı. Eğri parametreleri altındaki alanın Youden analizi $<0,20$ 'lik bir eşik değerine sahip olduğu görüldü.

Sonuç: PA-iğne ucu mesafesinin PA-dorsum sellae mesafesine oranı azaldıkça (0,20 katsayısı) RFTC prosedürünün başarısı artar. Bu oran tanımlanması kolay, güvenilir ve basit bir parametredir ve oranın girişimin başarı öngörüsüne katkısı olmaktadır. RFTK yöntemi ve radyolojik yorumu ile ilgili çalışmaların sayısı sınırlı olduğundan, komşu hayati yapılara zarar vermemek, başarı oranını yükseltmek ve güvenli penetrasyon noktalarını ve açılarını belirlemek için daha fazla kadavra ve klinik çalışma yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Trigeminal Nevralji, Perkütan Trigeminal Radyofrekans Rizotomi, Foramen Ovale, Trigeminal Gangliyon

Introduction

Trigeminal neuralgia is a type of chronic pain disorder usually characterized by unilateral and strobe pain in the sensory distribution of the trigeminal nerve. This predominantly includes the maxillary or mandibular divisions and rarely, the ophthalmic division (1). The disorder may cause recurrent, long-lasting, or near-continuous background pain over the trigeminal sensory area (2-4). As a result of this pain pattern, trigeminal neuralgia may mimic dental disorders and is often misdiagnosed. Trigeminal neuralgia symptoms, including pain and autonomic symptoms, have negative effects, disabling a patient's daily life (5,6). The disorder is classified into three categories according to its etiology (7,8). Trigeminal neuralgia without morphologic changes of the nerve root is defined as the idiopathic case, and with morphologic changes, as "classical" or "secondary" cases. In the "classical" group, the etiology is neurovascular compression, and in the "secondary" group, any disease other than neurovascular compression, such as tumors and multiple sclerosis.

Management of this disabling and difficult-to-diagnose disease consists of medical and surgical modalities. Medical options include antiepileptic drugs, topical local anesthetics, and botulinum toxin type A (4). In addition to the anamnesis and neurological examination, medical treatment is diagnostic of the disease. Patients can be medically managed only up to a certain point. Surgical options should be considered when medical treatment is unsatisfactory, and the patient's quality of life decreases due to the pain. Surgical therapies include peripheral and central procedures. Both are destructive procedures, aiming to ablate the sensory transmission pathways. Among the central surgical methods, microvascular decompression is a safe and effective option (9,10). However, because of the recurrent symptoms and surgical complications associated with this method, alternative procedures are performed (11). In case of patient-specific factors such as unwillingness to undergo surgery and older age or situations where surgery cannot be performed, percutaneous trigeminal radiofrequency rhizotomy

(RFTC) is an alternative treatment option. RFTC is a safe and effective intervention for trigeminal neuralgia (12,13).

RFTC can be monitored radiologically and neurophysiologically as it is performed on a conscious but sedated patient. In addition to a radiological workup, Hartel's approach enables the surgeon to perform percutaneous foramen ovale interventions by using anatomical landmarks (14). We retrospectively analyzed the electrode angles and distances radiologically and postoperative pain relief. We aimed to analyze the study results to verify the electrode angles and distances between the indicated anatomical landmark points.

Materials and Methods

This was an observational study including a retrospective review of the digital hospital record system. The study was approved by the Ethics Committee of the Liv Hospital Ankara, Türkiye (approval number: 2022/003, decision no: 003). RFTC was performed after obtaining written consent from the patients.

Patient Population

Patients who visited the neurosurgery polyclinic for intermittent or transient facial pain and were diagnosed with trigeminal neuralgia between January 2019 and December 2022 were included in the study. The inclusion criterion was intractable pain due to trigeminal neuralgia despite efficient medical treatment. Patients were evaluated using radiological images and laboratory tests. The exclusion criteria were poor medical status, age over 90 years, abnormal neurological findings related to the trigeminal nerve, platybasia, and patients not consenting for surgery. Pain distribution was identified based on the sensory divisions of the trigeminal V1 ophthalmic, V2 maxillary, and V3 mandibular nerves. After obtaining a medical history and performing a physical examination, the followings tests were performed: electrocardiograms, chest roentgenograms, complete blood count, coagulation markers, and routine biochemical tests, including glucose, blood urea nitrogen, creatinine, sodium, potassium, albumin, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, gamma-glutamyl

transpeptidase, lactate dehydrogenase, and C-reactive protein levels. The radiologic examination included magnetic resonance imaging and computed tomography for patients whose magnetic resonance imaging is contraindicated. Based on the medical history, physical examination, and biochemical and radiologic workup, patients were diagnosed and classified into trigeminal neuralgia subgroups. RFTC was performed after obtaining fitness for anesthesia. After the procedure, pain relief was assessed clinically and historically over two months. In case of ineffective intervention, RFTC was repeated.

Surgical Procedure

The procedure was performed in the operation room after obtaining verbal and written consent from the patient. The patient was placed in the supine position and sedated with intravenous midazolam (2 mg) and fentanyl (50 mcg). Atropine (0.5 mg) was administered to prevent vagal reflex-related symptoms. An entry point was identified, and an RFTC needle (TIC and Tew kits; Radionics, Inc., Burlington, MA) was inserted gently using Hartel's anterior approach (15). The needle was passed through the subcutaneous tissue slowly toward the foramen ovale by observing the cerebrospinal fluid and blood leakage or return. A lateral X-ray was used to localize the needle's tip, which should be anterior to the apex of the petrous part of the temporal bone petrous apex (PA) and petro-clival angle placement. In addition to the roentgenogram, localization within the ganglion and nerve branches was confirmed using electrical stimulation at 0.2-1 V (50 Hz, 0.2 ms) during the procedure. RFTC was applied at 65 °C for 72 s. The ciliary reflex (masseter function) was carefully and continuously monitored during and after the stimulation and lesioning process. All of the patients were hospitalized for 24 h and pain and vital signs were monitored. The patient was discharged the next day.

Measurements and Outcome Parameters

The RFTC in our study included four parameters. The first parameter was the distance between PA and the needle tip reaching the Gasserian ganglion in the sagittal plane, second was the distance between PA and the dorsum sellae in the sagittal plane, third was the ratio of the first parameter to the second parameter, and fourth was the angle between PA and the dorsum sellae and line depicting the needle pathway. All parameters were measured on roentgenograms (Figures 1 and 2).

All patient data were reviewed retrospectively for in-hospital complications, including those encountered during the interventional and post-interventional periods. The success of the intervention was assessed based on the degree of pain relief obtained. In the 2 months following surgery, patients were asked to compare their postoperative pain to the pre-procedural pain. Patients with complete pain relief and those with partial

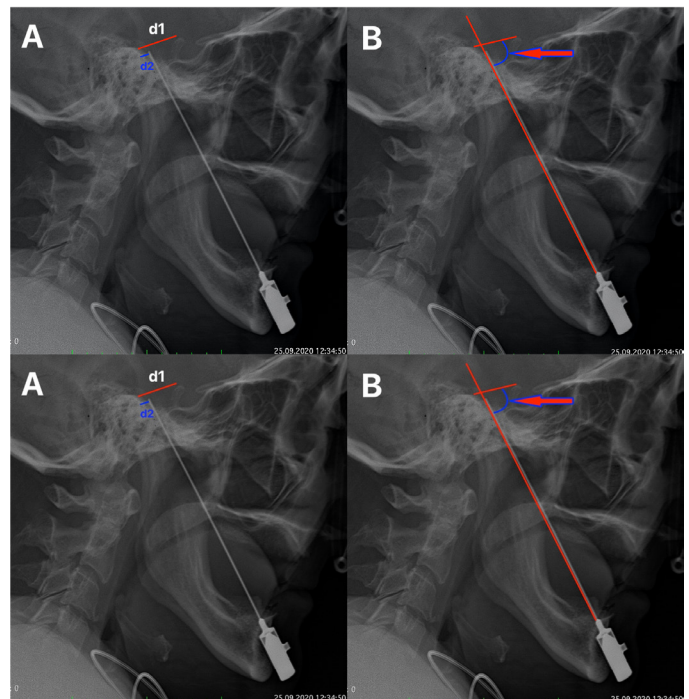


Figure 1: A) Distance parameters on the lateral X-ray of a patient: d1 (red line), the distance between the petrous apex and dorsum sellae and d2 (blue line), the distance between the needle tip and petrous apex. The d1:d2 ratio was measured. B) The angle between the line joining the petrous apex and dorsum sellae and the trajectory of the needle (arrow)

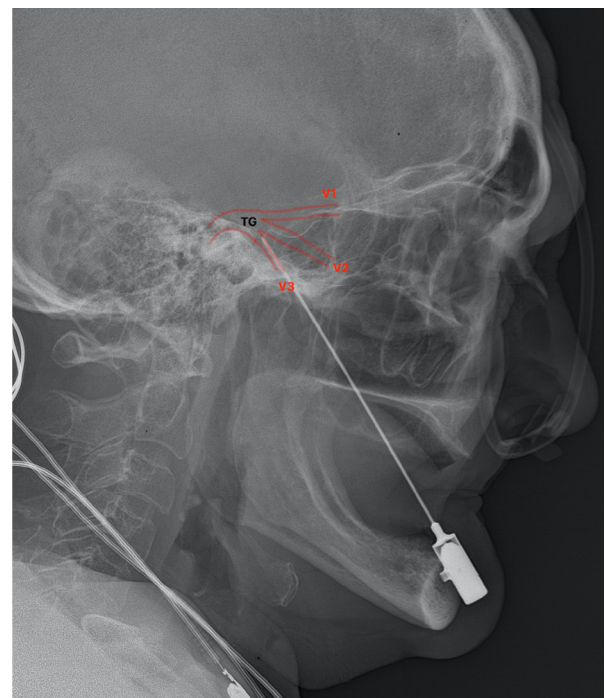


Figure 2: Trajectory and branching pattern illustration of the trigeminal nerve on lateral X-ray. V1: the ophthalmic branch, V2: the maxillary branch, and V3: the mandibular branch of the trigeminal nerve
TG: Trigeminal ganglion

satisfactory pain relief which could be controlled with medical therapy were classified into the "successful procedure" group and others into the "unsuccessful procedure" group. The medical records of the patients in the "unsuccessful procedure" group were re-evaluated for further treatment options, including repetition of the RFTC.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using IBM SPSS for Windows 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Continuous parametric variables are expressed as mean \pm standard deviation, median (minimum-maximum). The Shapiro-Wilk test was used to define the conformity of continuous parametric data to normal distribution. The statistical significance of the differences in angle and length variables between the groups was determined using the Mann-Whitney U test. Correlations were analyzed using the Kruskal-Wallis analysis of variance tests. A p-value of <0.05 was considered statistically significant.

Results

Between January 2019 and December 2022, a total of 121 patients underwent RFTC at the neurosurgery polyclinic and enrolled in the study. Two patients were diagnosed with platybasia and excluded from the study. Among the 119 patients, the etiology in 110 was idiopathic, 1 was classical, and 8 was secondary trigeminal neuralgia. The mean age of the patients was 55.94 ± 14.25 years; the minimum age was 21 years, and the maximum age was 87 years. The right side (54.6%) and V3 sensory division (47.1%) were the most commonly affected. The patient characteristics are presented in Table 1. Among the 119 patients, only 2 had procedural complications. One patient developed meningitis and recovered with medical therapy. The other patient had ipsilateral lateral gaze limitation for 3 months, which recovered spontaneously.

Following the RFTC, 58 patients (48.7%) recovered completely, 20 patients (16.8%) experienced partial satisfactory

pain relief which could be controlled with medical therapy, and 41 (34.5%) patients had unsatisfactory pain relief. The effects of RFTC on the trigeminal neuralgia pain levels were approximately 65.5% were considered to be successful and 34.5% were unsuccessful. During the 2 months postoperatively, 20 patients with satisfactory pain relief used carbamazepine.

The Mann-Whitney U test was utilized to assess the difference in the parameters between the successful and unsuccessful procedures. There was a statistically significant difference in the PA-dorsum sellae distances between the successful and unsuccessful procedure groups ($p < 0.05$). There was no statistically significant difference in the other three parameters between the two groups (Table 2). The ratio of the two procedural distances was investigated to define the relation between the parameters and the success of the procedure. ROC analysis was performed between PA-needle tip distance and PA-

Table 1: Demographic characteristics of the patients

Characteristic (n=119)

Age, mean \pm SD and Median (Min.-Max.)	55.94 \pm 14.25; 58 (21-87)
Sex, n (%)	
Male	80 (67.3)
Female	39 (32.7)
Side, n (%)	
Right	65 (54.6)
Left	54 (45.4)
Pain distribution, n (%)	
V1	3 (2.5)
V1-V2	7 (5.9)
V1 + V2 + V3	12 (10.1)
V2	11 (9.2)
V2 + V3	30 (25.2)
V3	53 (47.1)

V1: Trigeminal nerve ophthalmic branch, V2: Trigeminal nerve maxillary branch, V3: Trigeminal nerve mandibular branch, Min.-Max.: Minimum-maximum, SD: Standard deviation

Table 2: RFTC procedure parameters

	Successful procedures (n=78)	Unsuccessful procedures (n=41)	p-value
	Mean \pm SD Median (Min.-Max.)	Mean \pm SD Median (Min.-Max.)	
Angle between needle and PA-dorsum sellae lines	66.63 \pm 8.31 67.40 (36.31-89.84)	68.24 \pm 8.51 67.82 (42.80-81.92)	0.209
PA-tip of the needle distance	7.92 \pm 5.30 6.47 (2.01-32.10)	11.78 \pm 28.09 6.22 (2.69-185.89)	0.920
PA-dorsum sellae distance	32.92 \pm 10.35 32.10 (11.50-80.50)	33.63 \pm 31.62 28.70 (8.06-225.79)	0.039
PA-tip of the needle distance/ PA-dorsum sellae distance	0.24 \pm 0.11 0.22 (0.06-0.80)	0.28 \pm 0.17 0.23 (0.09-0.82)	0.350

PA: Petrous apex, RFTC: Percutaneous trigeminal radiofrequency rhizotomy, Min.-Max.: Minimum-maximum, SD: Standard deviation

dorsum sellae distance and are presented in Figure 3. Youden analysis of the area under the curve parameters had a cutoff value of <0.20 (Table 3).

Comparison of the successful and unsuccessful groups according to 0.20 cut-off using the chi-square test is presented in Table 4. The success rate of the operation with ratio <0.20 was 63% and with ratio >0.20 was 39.7%. In this study, the success rate was higher in the patients with ratio <0.20 than in those with ratio >0.20.

Discussion

Despite other surgical applications and medical treatments, RFTC is frequently practiced in neurosurgical clinics. Easy applicability and high success rates make RFTC a valid procedure (12,16,17). However, the procedure's success depends highly on the anatomical knowledge of the surgeon, the location of the needle tip, and gasserian ganglion localization. This study focused on the relationship between "easy-to-define" radiographic parameters and RFTC success.

RFTC, glycerol rhizotomy, and percutaneous balloon compression are percutaneous techniques for the surgical treatment of trigeminal neuralgia. Most of these procedures use Hartel's technique to reach the foramen ovale with a catheter (18). This technique requires the identification of certain anatomical landmarks, including the angle of the mouth, coronoid process of the mandible, external acoustic meatus, zygomatic arch, and foramen ovale. Our study used osseous anatomical parameters, such as petrous apex and dorsum sellae, that were identified on lateral roentgenographs. We aimed to determine whether the distances of these two anatomical landmarks from the catheter tip can predict the success of the interventions. Proportional relations of the distance of the catheter tip from the petrous apex and dorsum sella reflect the probability of more effective procedures, such as approaching the petrous apex in the horizontal plane. There are similar morphometry studies on the

relationship between various anatomic landmarks and RFTC. Tatli and Sindou (19) performed a clinical survey and assessed the distances between two anatomical landmarks: petrous apex and external acoustic meatus. Similar to our study, they reported a significant correlation between the proportional changes in distances and procedure efficiency. Zdilla et al. (20) performed an anatomical study using 139 dry human crania to define the angular relationship between the boundaries of foramen ovale and trigeminal impression (21). They reported that angular adjustments during the procedure aid physicians in targeting specific regions of the trigeminal ganglion. Using another method, Huang et al. (17) measured the inter-structural distances between the foramen ovale and trigeminal cistern on

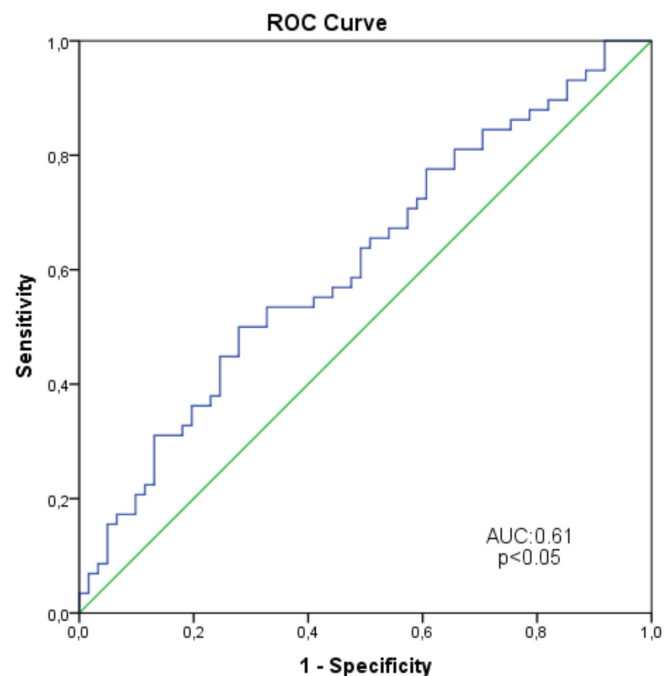


Figure 3: ROC curve showing the relationship between the PA-needle tip distance and PA-dorsum sellae distance

ROC: Receiver operating characteristic, AUC: Area under curve, PA: Petrous apex

Table 3: Prognostic performance of PA-needle tip distance/PA-wall distance ratio in the prediction of procedural success

	AUC 95% CI	p-value	Cut-off	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	PPV	NPV
PA-tip of the needle distance/PA-dorsum sellae distance	0.61 0.51-0.71	0.033	<0.20	0.50 (0.37-0.62)	0.72 (0.60-0.82)	0.63 0.53-0.71	0.60 0.51-0.69

PA: Petrous apex, AUC: Area under curve, CI: Confidence interval, PPV: Positive predictive value, NPV: Negative predictive value

Table 4: Distribution of a PA-needle tip distance/PA-wall distance ratio of <0.20 and >0.20 among patients who have undergone successful and unsuccessful procedures

		Successful		Unsuccessful		p-value
		n	%	n	%	
PA-tip of the needle distance/PA-dorsum sellae distance	<0.20	29	63	17	37	0.013
	>0.20	29	39.7	44	60.3	

PA, petrous apex

magnetic resonance and computed tomography images. We believe that all these parameters, including the angle, distance, and proportion measurements, support the success of RFTC; thus, these should be used more frequently.

Craniovertebral junction abnormalities should be considered. Among these abnormalities, basilar impression or platybasia is seen more frequently in patients with trigeminal neuralgia (22,23). Platybasia, the abnormal flattening of the skull base, can be the main cause of the disorder (24). The flattening of the skull base and the accompanying anatomical differentiations can cause procedural difficulties, such as needing to change the needle angle. In an RFTC performed under normal conditions, it is expected that a PA-dorsum sellae distance and PA-needle distance ratio of <20% will increase the success rate of the procedure. Although this is difficult to achieve in patients with platybasia, the principle is valid for all patients, regardless of the etiology. Considering these difficulties and differences in the study design, we decided to exclude patients with platybasia since the efficacy of RFTC in those patients is a separate issue that should be examined in future studies.

Trigeminal neuralgia is classified into three main groups according to the etiology: idiopathic, secondary, and classical (7,8). Most of the patients included in our study (n=114) were diagnosed with idiopathic trigeminal neuralgia. Among others, only 1 was diagnosed with secondary trigeminal neuralgia due to a cerebellopontine angle tumor, and 4 with classical trigeminal neuralgia. The idiopathic etiology dominance conforms to the characteristics of the other trigeminal neuralgia study groups (5,12). Patients with trigeminal neuralgia are first diagnosed in the 6th decade of life and are predominantly females (4,25). The mean age and median age of our study population were 55.94 ± 14.25 and 58, respectively, which is comparable to the findings of previous studies. However, in our study, more males were diagnosed with trigeminal neuralgia than females. We believe that the sex difference in our study does not affect the study results in terms of procedure-related anatomical parameters.

Trigeminal neuralgia may present with different characteristics based on the pain type, duration, and area of distribution. This disorder mostly affects the maxillary and/or mandibular branches and rarely affects the ophthalmic branch of the trigeminal nerve (1,4). In our study, only three patients had symptoms in the ophthalmic nerve-supplied area, which is consistent with the findings in the literature. The distribution of pain from the least to the most common is as follows: ophthalmic, ophthalmic and maxillary, maxillary, mandibular and maxillary, and mandibular regions; pain in the lower half of the face was more common than in the upper half of the face.

Trigeminal neuralgia management includes medical and surgical treatments. Pharmacologic treatments are the first

choice among the medical modalities (4) and are sufficient for pain relief and long-term follow-up (26,27). Surgical or interventional procedures are performed after unsuccessful or insufficient medical options and are not recommended in the early course of the disease (24,28-30). RFTC is a reasonable interventional option for trigeminal neuralgia. In our study, RFTC was applied to patients with trigeminal neuralgia in whom medical treatment failed, as per the current literature. Fluoroscopy, computed tomography, magnetic resonance imaging, and virtual reality techniques have been used to accurately locate the needle to successfully perform RFTC (14,31-33). Among all these options, the use of lateral roentgenograms for the positioning of the needle is the most commonly used assistive radiological method (19). Lateral roentgenograms are preferred by physicians because of their low cost, easy visualization, and high efficiency with minimal radiation exposure (16,34). The success rate (65.5%) was acceptable in our study, thus, we believe that the success of the process can be further increased by the implementation of similar anatomical parameters.

RFTC is an invasive percutaneous procedure performed in a region that includes vital anatomical structures. Iwanaga et al. (18) reported the catheter penetrates only the superior head of the lateral pterygoid muscle and does not penetrate any other important neurovascular structure in a Hartel procedure-guided RFTC (18). The rate of unsuccessful foramen ovale cannulation procedures is reportedly 2-5%, and anatomical variations increase this rate (1,18,20,35). In this situation, penetration of neighboring structures results in intra and extra-cranial complications (12,36). Bleeding, a complication of this procedure, may develop due to damage to the internal carotid artery, maxillary artery and its branches, and pterygoid venous plexus. In addition to bleeding, absent corneal reflex, masticator paresis, chewing difficulty, anesthesia dolorosa, disabling dysesthesia, and visual impairments have been reported as complications of the procedure (18,19,37). During our study period, 2 patients developed complications. One patient developed meningitis; this is the first documented report of meningitis in this procedure. The other patient developed a lateral gaze deficit, which may have developed due to ipsilateral abducens nerve damage because of stretching or compression rather than a complete rupture. This complication emphasizes the importance of anatomical knowledge competency among physicians performing the RFTC and indicates the need for more morphometric studies on RFTC procedures.

Study Limitations

The limitation of the study was evaluation of a small population of trigeminal neuralgia patients treated with RFTC. Larger patient population data will result in more accurate interpretation of results. In addition, long-term evaluation

of patient results will be beneficial in terms of treatment effectiveness.

Conclusion

In conclusion, the success of the RFTC procedure increases as the ratio of the PA-needle tip distance to the PA-dorsum sellae distance decreases (0.20 coefficient). We believe that this ratio is an easy-to-define, reliable, and simple parameter. Because the numbers of studies on the RFTC method are limited, further cadaveric and clinical studies should be performed to identify the safe penetration points and angles to prevent damage to the neighboring vital structures.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by the Ethics Committee of the Liv Hospital Ankara, Türkiye (approval number: 2022/003, decision no: 003).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from the patients.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: Y.E.G., A.S., Concept: Y.E.G., A.S., Design: Y.E.G., Data Collection and Processing: Y.E.G., N.S., Analysis or Interpretation: Y.E.G., N.S., A.S., Literature Search: Y.E.G., N.S., Writing: Y.E.G., N.S.

Conflict of Interest: The authors declared that there was no conflict of interest during the preparation and publication of this article.

Financial Disclosure: The authors declared that they did not receive any financial support during the research and authoring of this article.

References

- Mathews ES, Scrivani SJ. Percutaneous stereotactic radiofrequency thermal rhizotomy for the treatment of trigeminal neuralgia. *Mt Sinai J Med.* 2000;67:288-299.
- De Toledo IP, Conti Réus J, Fernandes M, et al. Prevalence of trigeminal neuralgia: A systematic review. *J Am Dent Assoc.* 2016;147:570-576.
- Maarbjerg S, Gozalov A, Olesen J, et al. Trigeminal neuralgia--a prospective systematic study of clinical characteristics in 158 patients. *Headache.* 2014;54:1574-1582.
- Khawaja SN, Scrivani SJ. Trigeminal Neuralgia. *Dent Clin North Am.* 2023;67:99-115.
- Zakrzewska JM, Wu J, Mon-Williams M, et al. Evaluating the impact of trigeminal neuralgia. *Pain.* 2017;158:1166-1174.
- Tölle T, Dukes E, Sadosky A. Patient burden of trigeminal neuralgia: results from a cross-sectional survey of health state impairment and treatment patterns in six European countries. *Pain Pract.* 2006;6:153-160.
- International Classification of Orofacial Pain, 1st edition (ICOP). *Cephalalgia.* 2020;40:129-221.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018;38:1-211.
- Barker FG 2nd, Jannetta PJ, Bissonette DJ, et al. The long-term outcome of microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *N Engl J Med.* 1996;334:1077-1083.
- Xia L, Zhong J, Zhu J, et al. Effectiveness and safety of microvascular decompression surgery for treatment of trigeminal neuralgia: a systematic review. *J Craniofac Surg.* 2014;25:1413-1417.
- Kondo A. Microvascular decompression surgery for trigeminal neuralgia. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2001;77:187-189.
- Kanpolat Y, Savas A, Bekar A, et al. Percutaneous controlled radiofrequency trigeminal rhizotomy for the treatment of idiopathic trigeminal neuralgia: 25-year experience with 1,600 patients. *Neurosurgery.* 2001;48:524-532.
- Wang T, Xu S, He Q, et al. Efficacy and Safety of Radiofrequency Thermocoagulation with Different Puncture Methods for Treatment of V1 Trigeminal Neuralgia: A Prospective Study. *Pain Physician.* 2021;24:145-152.
- Rau A, Roelz R, Urbach H, et al. Application of Augmented Reality in Percutaneous Procedures-Rhizotomy of the Gasserian Ganglion. *Oper Neurosurg (Hagerstown).* 2021;21:160-164.
- Filippiadis DK, Markoutsas D, Mazioti A, et al. Computed Tomography-Guided Radiofrequency Thermocoagulation of the Gasserian Ganglion Using an Alternative to Hartel Anterior Approach: A Bicultural Study. *Pain Physician.* 2020;23:293-298.
- Yao P, Deng YY, Hong T, et al. Radiofrequency thermocoagulation for V2/V3 idiopathic trigeminal neuralgia: effect of treatment temperatures on long-term clinical outcomes: A Cohort Study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e4019.
- Huang WC, Chen KT, Kao CH, et al. The impact of needle location on clinical outcome of radiofrequency rhizotomy for trigeminal neuralgia. *Acta Neurochir (Wien).* 2022;164:1575-1585.
- Iwanaga J, Badaloni F, Laws T, et al. Anatomic Study of Extracranial Needle Trajectory Using Hartel Technique for Percutaneous Treatment of Trigeminal Neuralgia. *World Neurosurg.* 2018;110:e245-e248.
- Tatli M, Sindou M. Anatomoradiological landmarks for accuracy of radiofrequency thermorhizotomy in the treatment of trigeminal neuralgia. *Neurosurgery.* 2008;63(1 Suppl 1):ONS129-ONS137.
- Zdilla MJ, Hatfield SA, Mangus KR. Angular Relationship Between the Foramen Ovale and the Trigeminal Impression: Percutaneous Cannulation Trajectories for Trigeminal Neuralgia. *J Craniofac Surg.* 2016;27:2177-2180.
- Takada Y, Morimoto T, Sugawara T, et al. Trigeminal neuralgia associated with achondroplasia. Case report with literature review. *Acta Neurochir (Wien).* 2001;143:1173-1176.
- de Almeida Holanda MM, Pereira Neto NG, de Moura Peixoto G, et al. Trigeminal neuralgia secondary to basilar impression: A case report. *J Craniovertebr Junction Spine.* 2015;6:76-78.
- Kanpolat Y, Tatli M, Ugur HC, et al. Evaluation of platybasia in patients with idiopathic trigeminal neuralgia. *Surg Neurol.* 2007;67:78-81.
- Bendtsen L, Zakrzewska JM, Heinskou TB, et al. Advances in diagnosis, classification, pathophysiology, and management of trigeminal neuralgia. *Lancet Neurol.* 2020;19:784-796.
- Zakrzewska JM, Linskey ME. Trigeminal neuralgia. *BMJ Clin Evid.* 2009;2009:1207.
- Di Stefano G, Maarbjerg S, Nurmikko T, et al. Triggering trigeminal neuralgia. *Cephalalgia.* 2018;38:1049-1056.
- Heinskou TB, Maarbjerg S, Wolfram F, et al. Favourable prognosis of trigeminal neuralgia when enrolled in a multidisciplinary management program - a two-year prospective real-life study. *J Headache Pain.* 2019;20:23.
- Di Stefano G, La Cesa S, Truini A, et al. Natural history and outcome of 200 outpatients with classical trigeminal neuralgia treated with carbamazepine or oxcarbazepine in a tertiary centre for neuropathic pain. *J Headache Pain.* 2014;15:34.

29. Heinskou TB, Rochat P, Maarbjerg S, et al. Prognostic factors for outcome of microvascular decompression in trigeminal neuralgia: A prospective systematic study using independent assessors. *Cephalalgia*. 2019;39:197-208.
30. Hinteregger M, Zschiegner F, Lirk P, et al. A new guidance device facilitates percutaneous puncture of the foramen ovale in human cadavers. *Can J Anaesth*. 2004;51:990-992.
31. Yao JH, Yao D, Chen L, et al. Anatomical study of the relatively safe needling angle of minimally invasive treatment for trigeminal neuralgia. *J Craniofac Surg*. 2013;24:e429-e432.
32. Su X, Wang Z, Cheng M, et al. Effects of the MR-DTI Characteristics of the Trigeminal Ganglion Target on Radiofrequency Treatment in Patients with Trigeminal Neuralgia: A Retrospective Observational Clinical Study. *Pain Res Manag*. 2023;2023:1988926.
33. Shakur SF, Luciano CJ, Kania P, et al. Usefulness of a Virtual Reality Percutaneous Trigeminal Rhizotomy Simulator in Neurosurgical Training. *Neurosurgery*. 2015;11(Suppl 3):420-425.
34. Zdilla MJ, Hatfield SA, McLean KA, et al. Orientation of the Foramen Ovale: An Anatomic Study With Neurosurgical Considerations. *J Craniofac Surg*. 2016;27:234-237.
35. Tubbs RS, May WR Jr, Apaydin N, et al. Ossification of ligaments near the foramen ovale: an anatomic study with potential clinical significance regarding transcutaneous approaches to the skull base. *Neurosurgery*. 2009;65(6 Suppl):60-64.
36. Skirving DJ, Dan NG. A 20-year review of percutaneous balloon compression of the trigeminal ganglion. *J Neurosurg*. 2001;94:913-917.
37. Broggi G, Franzini A, Lasio G, et al. Long-term results of percutaneous retrogasserian thermorhizotomy for "essential" trigeminal neuralgia: considerations in 1000 consecutive patients. *Neurosurgery*. 1990;26:783-786.

Papilödemsiz, İzole Komplet Okülomotor Sinir Paralizisi ile Ortaya Çıkan Psödötümör Serebri Sendromu

Pseudotumor Cerebri Syndrome with Isolated Complete Oculomotor Nerve Paralysis Without Papilledema

© Esra Eruyar¹, © Oktay Banlı²

¹Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Psödötümör serebri sendromu baş ağrısı, papilödem, pulsatil tinnitus ve altıncı kraniyal sinir paralizisi ile seyreden ancak bazı olgular atipik prezentasyon bulguları ile ortaya çıkabilir. Bu hastalarda manyetik rezonans görüntüleme bulguları ile şüphelenilir ve alternatif tanılar ekarte edildikten sonra ileri incelemelerle bu tanı konulabilir. Atipik bulgularla seyretse bile şüphelenilen olgularda psödötümör serebri sendromu tanısı akılda tutulmalı ve ileri incelemeler yapılmalıdır. Erken tanı ve tedavi gelecekte komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir. Bu olgu atipik bulgularla seyreden psödötümör serebri sendromu olması nedeni ile dikkat çekicidir.

Anahtar Kelimeler: Psödötümör Cerebri, Okülomotor Sinir Paralizisi, Papilödemsiz

Abstract

Pseudotumor cerebri syndrome progresses with headache, papilledema, pulsatile tinnitus and sixth cranial nerve palsy, but some cases may present with atypical presentation findings. In these patients, the diagnosis is suspected with magnetic resonance imaging findings, and this diagnosis can be made with further examinations after alternative diagnoses have been ruled out. Even if it progresses with atypical findings, the diagnosis of pseudotumor cerebri syndrome should be kept in mind in suspected cases and further investigations should be performed. Early diagnosis and treatment are important to prevent complications. This case is remarkable because it is pseudotumor cerebri syndrome with atypical findings.

Key Words: Pseudotumor Cerebri, Third Nerve Palsy, Without Papilledema

Giriş

Psödötümör serebri sendromu (PTSS) beyinde yer kaplayıcı lezyon olmadan kafa içi basınç artışı olarak tanımlanır (1). İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon (İİH) olarak da isimlendirilir. PTSS kadınlarda daha sık görülmektedir. İnsidansı genel popülasyonda 0,9/100.000 iken, doğurganlık çağındaki obez kadınlarda 19,3/100.000'dir (1,2). İİH beyin omurilik sıvısı (BOS) yapımı, dağılımı ve drenajındaki olası düzensizlikten kaynaklanmakla birlikte etiopatogenezi henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Parankimal ödem, artmış serebral kan akımı, BOS yapımının artması ve venöz drenajdaki bir obstrüksiyonun

sebebi olabileceği öne sürülmüştür (3). Kadın cinsiyet ve obezite en önemli risk faktörleridir (4).

Klasik semptom ve bulguları baş ağrısı, papilödem, pulsatil tinnitus ve altıncı kraniyal sinir paralizisine bağlı diplopidir. 2013 yılına kadar tanısı Modifiye Dandy kriterleri ile konulmakta iken hastalığın daha iyi tanınması ile revize kriterler oluşturulmuştur. Bu kriterler ile atipik prezentasyonlu olgulara da daha kolay tanı konulabilmektedir (1,5,6).

Atipik prezentasyonlar ise şu şekilde sıralanabilir: 1) oldukça asimetric hatta unilateral papilödem veya papilödem görülmemesi; 2) üçüncü kraniyal sinir paralizisi, dördüncü kraniyal sinir paralizisi, internükleer oftalmopleji, diffüz

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Esra Eruyar, Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 506 241 80 12 E-posta: dr.esrayetkin@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-1666-0084

Geliş Tarihi/Received: 15.05.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 04.07.2023



oftalmopleji ve skew deviasyonu içeren oküler motor bozukluklar; 3) olfaktor disfonksiyon; 4) trigeminal sinir disfonksiyonu; 5) fasiyal sinir disfonksiyonu; 6) işitme kaybı ve vestibüler disfonksiyon; 7) Uvula deviasyonu, tortikollis ve dil güçsüzlüğünü içeren alt kraniyal sinir disfonksiyonları; 8) spontan kafa tabanı BOS sızıntısı ve 9) nöbet (7).

Atipik prezentasyonla başvuran olgularda etiyojolojiye yönelik mutlaka ileri incelemelerle organik nedenler ekarte edilerek PTSS tanısı konulmalıdır. Bu olgu papilödemsiz, izole okülomotor sinir paralizisi gibi klasik olmayan semptomlarla başvuran PTSS tanısı konulmuş bir olgu olması açısından dikkat çekicidir. Hastadan yayın için bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Olgu Sunumu

Elli dört yaşında kadın hasta sol göz kapağında düşüklük, çift görme ve başının sol yarısında olan ağrı şikayeti ile nöroloji polikliniğine başvurdu. Hastanın özgeçmişinde 15 gün önce obezite için sleeve gastrektomi operasyonu yapılması (vücut kitle indeksi: 55 kg/m²) ve hipertansiyonu vardı. Soygeçmişinde kızının, oğlunun ve kız kardeşinin psödötümör serebri nedeni ile takipli oldukları öğrenildi. Tansiyon 120/70 mmHg, nabız 63/dk olarak ölçüldü. Nörolojik muayenesinde solda pitoz, ışığa yanıtızsız midriyatik pupil ve sol göz hareketlerinde içe-yukarı-aşağıya bakışta kısıtlılık tespit edildi (Resim 1). Diğer nörolojik muayene bulguları göz dibi dahil normaldi. Hasta sol komplet 3. kraniyal sinir paralizisi olarak değerlendirildi ve etiyojoloji araştırılmak üzere yatırıldı. Tam kan, biyokimya ve vaskülit tetkikleri normaldi. Kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) İİH'yi düşündürür şekilde parsiyel empty sella, bilateral optik sinirlerin intraorbital segmentlerinde tortiyosite, subaraknoid alanlarda proksimalde belirgin retrobulber alanlarda belirgin olmak üzere dilatasyon, adenohipofiz bez yüksekliğinde azalma ve optik globda düzleşme gözlemlendi (Resim 2). Ayırıcı tanı açısından yapılan beyin tomografisi (BT), beyin BT anjiyografi, kontrastlı orbita MRG ve beyin MR venografisinde patoloji saptanmadı. Olası vasküler etiyojoloji açısından yapılan Elektrokardiyografi, Ekokardiyografi ve 24 saatlik Ritm Holter tetkikleri normal bulundu. Her iki görme alanında sağda belirgin konsantrik daralma tespit edildi (Resim 3). BOS açılış basıncı 26 cmH₂O ölçüldü ve diğer BOS parametreleri normaldi.

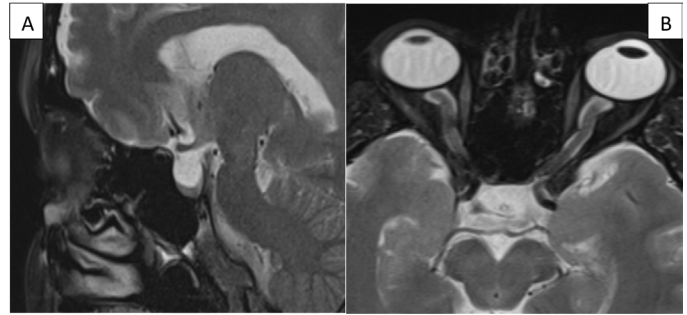


Resim 1: Solda pitoz, ışığa yanıtızsız midriyatik pupil ve sol göz hareketlerinde içe-yukarı- aşağıya bakışta kısıtlılık gözleniyor

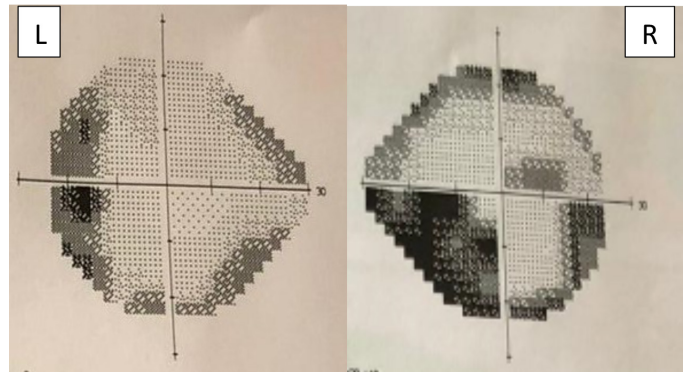
Tüm incelemeler neticesinde hasta atipik prezentasyonlu PTSS olarak tanındı ve asetazolamid tedavisi (1000 mgr/gün) başlandı. Tedavinin birinci ayında şikayetleri azalan ve göz hareketleri, görme alanı muayenesi belirgin düzelen hasta takibe alındı (Resim 4, 5).

Tartışma

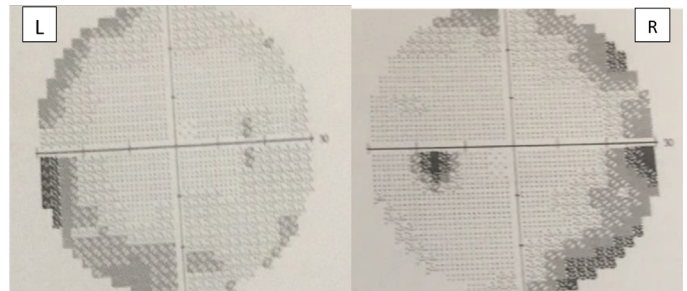
Baş ağrısı, papilödem, pulsatil tinnitus ve altıncı kraniyal sinir paralizisi sık gözlenen PTSS semptomlarıdır. Bu semptomlar varken tanı koymak kolaydır ancak atipik prezentasyonla seyreden olgularda mutlaka İİH açısından hastalar değerlendirilmelidir. MR bulguları ve açılış basıncı yüksekliği ile PTSS düşünülen bazı olgularda papilödem gözlenmeyebilir. Bunun öne sürülen nedenleri arasında optik sinir kılıfındaki anatomik varyasyonlar veya yükseltilmiş intrakraniyal basıncın (İKB) optik sinire



Resim 2: (A) Parsiyel empty sella, (B) bilateral optik sinirlerin intraorbital segmentlerinde tortiyosite ve optik globda düzleşme gözleniyor



Resim 3: Görme alanı incelemesinde sağda belirgin bilateral konsantrik daralma gözleniyor



Resim 4: Tedavi sonrası görme alanı incelemesi



Resim 5: Hastanın tedavi sonrasında pitoz ve göz hareketlerinde düzelmesi gözleniyor

iletimini sınırlayan trabekülasyonları veya papilödem geliştirmek için gereken eşiğin altında İKB'de dalgalanan yükselmeler bulunmaktadır (8,9). Bir grup papilödem hastalar fotopsi rapor eder ve papilödemli hastalardan daha sık fizyolojik olmayan görme alanı daralması gösterir ve daha düşük bir yüksek açılma basıncına sahiptirler (10). Bu hastada da MR bulguları ve açılış basıncı ile PTSS tanısını düşündük ancak hastada papilödem yoktu, literatüre benzer şekilde görme alanında konsantrik daralma tespit edildi ve açılış basıncı 26 cmH₂O gibi düşük bir yüksek değer ölçüldü.

İİH'de altıncı kranial sinir paralizisi sıkken, üçüncü ve dördüncü kranial sinir paralizisi nadir görülen semptomlardır. Literatürde bugüne kadar üçüncü kranial sinir paralizisi olup İİH kriterlerini karşılayan sadece 5 olgu tanımlanmıştır (11-15). Bu olgular tedavi ile tamamen düzelmişlerdir. Yine benzer şekilde az sayıda hastada dördüncü kranial sinir paralizisi bildirilmiştir. Üçüncü ve dördüncü kranial sinir paralizilerinin oluş mekanizması da tam bilinmemektedir. Artmış basınca bağlı sinirlerin sıkışması ve traksiyonu olası mekanizma olarak öne sürülmektedir (13). Bizim olgumuz sol gözde pupil tutulumu olan komplet üçüncü kranial sinir paralizisi ile seyretmiştir.

Medikal tedavide asetazolamid, topiramid ve furosemid kullanılabilir. Medikal tedavi ile düzelmeyen hastalarda cerrahi tedavide optik sinir fenestrasyonu, şant, venöz sinüs stentleme ve bariatrik cerrahi uygulanmaktadır. Bariatrik cerrahi obez hastaların tedavisinde uzun dönemde bir seçenek olabilir, ancak akut dönemde yararlı değildir (16). Bu hasta medikal tedavi ile öncelikle anizokori tamamen, pitozu kısmen düzelen bir atipik seyirli İİH olgusudur. Yapılmış olan bariatrik cerrahi risk faktörü olan obeziteyi kaldırmak açısından önemlidir. Bazen sadece kilo kontrolü bile PTSS tedavisinde yeterli olabilmektedir.

Sonuç

Görüntüleme tetkikleri ile İİH kriterlerini karşılayıp atipik prezentasyon gösteren olgularda intrakraniyal basıncı artıran diğer alternatif tanılar açısından ileri incelemeler yapılmalıdır. Diğer nedenler ekarte edildikten sonra destekleyici tetkiklerle PTSS tanısı konulabilir. Erken tanı koymak gelişebilecek komplikasyonları önlemek açısından çok önemlidir.

Etik

Hasta Onayı: Hastadan yayın için bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu içinden ve dışından olan kişiler tarafından değerlendirildi.

Yazarlık Katkıları

Konsept: E.E., O.B., Dizayn: E.E., O.B., Veri Toplama veya İşleme: E.E., O.B., Analiz veya Yorumlama: E.E., O.B., Literatür Arama: E.E., O.B., Yazan: E.E., O.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

Kaynaklar

1. Friedman DI. The pseudotumor cerebri syndrome. *Neurol Clin.* 2014;32:363-396.
2. De Simone R, Ranieri A, Montella S, et al. Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children. *Neurology.* 2014;82:1011-1012.
3. Skau M, Brennum J, Gjerris F, et al. What is new about idiopathic intracranial hypertension? An updated review of mechanism and treatment. *Cephalalgia.* 2006;26:384-399.
4. McGeeney BE, Friedman DI. Pseudotumor cerebri pathophysiology. *Headache.* 2014;54:445-458.
5. Friedman DI, Liu GT, Digre KB. Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children. *Neurology.* 2013;81:1159-1165.
6. Eren Y. Clinical Features of Pseudotumor Cerebri Syndrome: A Retrospective Evaluation of 60 Patients. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası.* 2019;72:61-65.
7. Chen BS, Newman NJ, Bioussé V. Atypical presentations of idiopathic intracranial hypertension. *Taiwan J Ophthalmol.* 2020;11:25-38.
8. Wall M. Idiopathic intracranial hypertension. *Neurol Clin.* 2010;28:593-617.
9. Marcellis J, Silberstein SD. Idiopathic intracranial hypertension without papilloedema. *Arch Neurol.* 1991;48:392-399.
10. Digre KB, Nakamoto BK, Warner JE, et al. A comparison of idiopathic intracranial hypertension with and without papilloedema. *Headache.* 2009;49:185-193.
11. McCammon A, Kaufman HH, Sears ES. Transient oculomotor paralysis in pseudotumor cerebri. *Neurology.* 1981;31:182-184.
12. Chansoria M, Agrawal A, Ganghoriya P, et al. Pseudotumor cerebri with transient oculomotor palsy. *Indian J Pediatr.* 2005;72:1047-1048.

13. Bruce BB, Newman NJ, Biousse V. Ophthalmoparesis in idiopathic intracranial hypertension. *Am J Ophthalmol.* 2006;142:878-880.
14. Thapa R, Mukherjee S. Transient bilateral oculomotor palsy in pseudotumor cerebri. *J Child Neurol.* 2008;23:580-581.
15. Tan H. Bilateral oculomotor palsy secondary to pseudotumor cerebri. *Pediatr Neurol.* 2010;42:141-142.
16. Mollan SP, Markey KA, Benzimra JD, et al. A practical approach to, diagnosis, assessment and management of idiopathic intracranial hypertension. *Pract Neurol.* 2014;14:380-390.

Elsberg Syndrome: One of the Causes of Cauda Equina Syndrome - A Case Series and Review of the Literature

Elsberg Sendromu: Kauda Ekina Sendromunun Nedenlerinden Biri - Olgu Serisi ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

© Hüseyin Oğuzhan Aslantaş¹, © Şehim Kutlay¹, © Seçilay Güneş¹, © Aysun Genç¹, © Sena Ünal², © Elif Peker², © Zerrin Özyayın Aksun³

¹Ankara University Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Ankara, Türkiye

²Ankara University Faculty of Medicine, Department of Radiology, Ankara, Türkiye

³Ankara University Faculty of Medicine, Department of Neurology, Ankara, Türkiye

Abstract

Elsberg syndrome (ES) is a rare syndrome characterized by acute or subacute lumbosacral radiculitis and myelitis confined to the lower spinal cord, following an acute or reactivation viral infection. Reported complaints are urinary retention, bowel incontinence, radicular pain and muscle weakness. It is associated with Herpes simplex type 2 infections or reactivation from dorsal root ganglia, there are also cases reported with acute west Nile virus, varicella zoster virus and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. Clinicians do not generally consider this syndrome in the differential diagnosis of acute cauda equina syndrome, and therefore, appropriate diagnostic approaches are missed. Sarcoidosis, lymphoma, vasculitis, other sources of infection and dural arteriovenous fistula are also included in the differential diagnosis.

In order to draw attention to ES, which is a post viral inflammatory condition, two cases presenting acute cauda equina syndrome findings and diagnosed with ES will be presented.

Key Words: Elsberg Syndrome, Herpes Simplex Type 2, Miyelitis

Öz

Elsberg sendromu (ES), akut veya reaktif bir viral enfeksiyonu takiben omurilik alt bölgesinde sınırlı, akut veya subakut lumbosakral radikülit ve miyelit ile karakterize nadir bir sendromdur. Bildirilen semptomlar idrar retansiyonu, bağırsak inkontinansı, radiküler ağrı ve kas güçsüzlüğüdür. Herpes simpleks tip 2 enfeksiyonları veya dorsal kök gangliyonlarından reaktivasyon ile ilişkilidir, ayrıca akut batı Nil virüsü, varisella zoster virüsü ve şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüs-2 ile bildirilen olgular da vardır. Klinisyenler genellikle bu sendromu akut kauda ekina sendromunun ayırıcı tanısında değerlendirmez ve bu nedenle uygun tanısız yaklaşımlar gözden kaçır. Sarkoidoz, lenfoma, vaskülit, diğer enfeksiyon kaynakları ve dural arteriovenöz fistül de ayırıcı tanıda yer almaktadır. Post viral enflamatuvar bir durum olan ES'ye dikkat çekmek amacıyla akut kauda ekina sendromu bulguları gösteren ve ES tanısı alan iki olgu sunulacaktır.

Anahtar Kelimeler: Elsberg Sendromu, Herpes Simpleks Virüs Tip 2, Miyelit

Introduction

Elsberg syndrome (ES) is a rare syndrome characterized by acute or subacute lumbosacral radiculitis and myelitis limited to the lower spinal cord following an acute or reactivating viral infection. Reported complaints are urinary retention,

bowel incontinence, radicular pain and muscle weakness. It is associated with Herpes simplex type 2 (HSV) infections or reactivation from dorsal root ganglia, there are also cases reported with acute west Nile virus (1), varicella zoster virus (2) and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (3). Clinicians do not generally consider this syndrome

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Aysun Genç, Ankara University Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 312 508 28 21 E-posta: genca@ankara.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0003-2613-4667

Geliş Tarihi/Received: 11.08.2023 Kabul Tarihi/Accepted: 03.09.2023



in the differential diagnosis of acute cauda equina syndrome, and therefore, appropriate diagnostic approaches are missed. Sarcoidosis, lymphoma, vasculitis, other sources of infection and dural arteriovenous fistula are also included in the differential diagnosis.

In order to draw attention to ES, which is a post viral inflammatory condition, two cases presenting acute cauda equina syndrome findings and diagnosed with ES will be presented.

Case Presentation

Case 1

A 56-year-old woman with no known chronic diseases was admitted to Ankara University Faculty of Medicine Department of Neurosurgery to be operated on with preliminary diagnosis of lumbar disc herniation due to low back and right leg pain, numbness in the inner right leg and urinary and faecal incontinence for 10 days. Since a disc herniation was not detected in lumbar magnetic resonance imaging (MRI) (Figure



Figure 1: Coronal section of lumbar MRI showing multilevel disc bulging which could not explain the clinic findings

MRI: Magnetic resonance imaging

1) to explain cauda equina syndrome, the patient was consulted at Neurology and Physical Medicine and Rehabilitation (PMR) Clinics. In an examination by PMR Department, the patient's lumbar movements were found painful but not restricted, and a straight leg raising test was found positive on the right side. On neurological examination, light touch and pain sensations were found mildly impaired through the right L4 dermatome and there was an erythematous patch with a few vesicles on it (Figure 2). Loss of muscle strength in right knee extension [4/5- Medical Research Council Grading (MRC)] was detected and right patellar deep tendon reflex could not be obtained. Anal reflex was decreased at the right side.

Consultation from the Dermatology and Neurology Clinic were requested. Dermatology Department evaluated vesicular lesions as HSV infection. Serum HSV IgM and IgG levels were requested. IgG test resulted positive and IgM resulted negative. Neurology Department recommended performing ENMG with a preliminary diagnosis of radiculopathy and lumbar MRI with contrast to exclude neoplasm. Contrast-enhanced lumbar MRI revealed multiple bulging and thickening of the right L4 root, and contrast enhancement in the right L4 root in post-contrast series (Figure 3, 4). The patient's first ENMG revealed normal findings. ENMG was repeated 2 weeks later and it was found



Figure 2: Case 1) Grouped vesicles on erythematous base

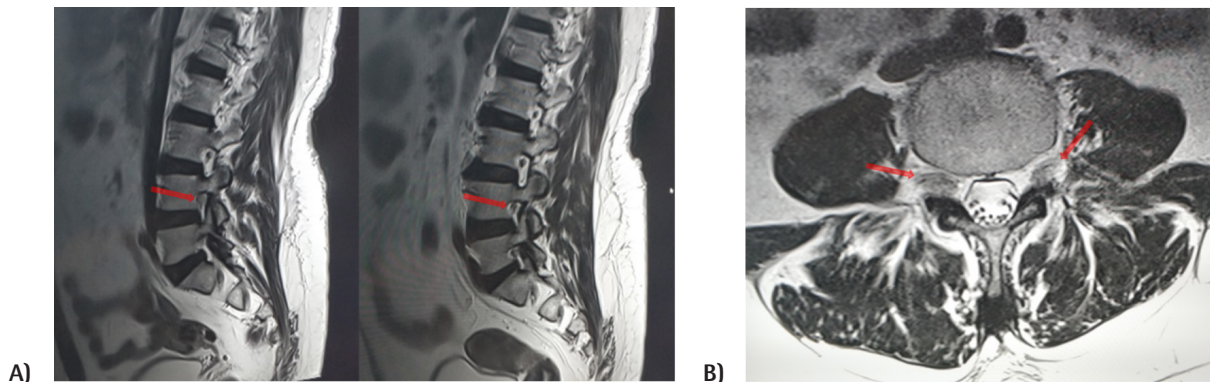


Figure 3: Case 1) A) Coronal section of lumbar MRI. Right L4 root was thickened B) Axial section of lumbar MRI. The right L4 root was thicker than the left one

MRI: Magnetic resonance imaging

to be compatible with L4 root involvement. A lumbar puncture procedure was planned for the patient for Cerebrospinal fluid analysis. However, the patient refused. With these findings, the patient was diagnosed with ES. The treatment was initiated with an oral valacyclovir 1000 mg every 8 hour for 7 days. The full sensation of the need to defecate had not returned and she still had occasional episodes of incontinence of faeces. The patient did not want to come to the hospital for control due to the coronavirus disease-2019 (COVID-19) pandemic. A telephone interview at 2 months revealed that even though there was further improvement in urinary continence control, faecal incontinence was still going on (Figures 4, 5).

Case 2

A 52-year-old woman was admitted to the PTR department with radicular pain in the back and left leg that started 2 days ago and progressed gradually. She also suffered from abdominal distension due to difficulty with defecation and forced urination. She had no comorbidity in his past medical history and her vital signs were stable. In musculoskeletal physical examination; the patient's lumbar movements were found painful but not

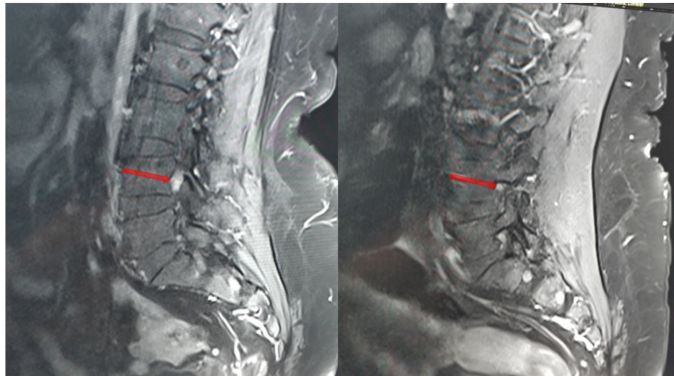


Figure 4: Case 1) Contrast-enhanced coronal lumbar MRI revealed thickening of the right L4 root with contrast enhancement in the right L4 root in postcontrast series

MRI: Magnetic resonance imaging



Figure 5: Case 2) Grouped vesicles above the gluteal fold in S1 dermatome

restricted and a straight leg raising test was found positive on the left side. On neurological examination, pain and light touch sensations were found impaired mildly through the left S1 dermatomal area. Achille tendon jerk was slightly decreased compared to the right. There was weakness in left ankle plantar flexion and it was graded as 4/5 according to MRC. Anal reflex was decreased at the left side. Other neurological examination was unremarkable. On examination, vesicular lesions were found above the gluteal fold in the S1 dermatome area on the left side (Figure 5). Laboratory results (complete blood count, biochemical tests, inflammatory and autoimmune markers for rheumatic diseases, coagulation profile) revealed within normal range. Nasopharyngeal SARS-CoV-2 reverse-transcription polymerase chain reaction was negative twice. The screening for Epstein-Barr virus, Cytomegalovirus, HSV, and Herpes Zoster Virus, HIV was negative for IgM on serum. The varicella-zoster and HSV type 1 was positive for IgG on serum. While cervical and thoracic MRI was normal, an increase in thickness is observed in the left S1 nerve root compared to the right was shown in lumbar MRI (Figure 6).

Lumbar puncture procedure was planned for the patient for cerebrospinal fluid (CSF) analysis. The patient refused it. The treatment was started with oral acyclovir 5x800/day for 5 days. The patient received 1 g per day of methylprednisolone for 3 days, concurrently. She gradually improved after 2 weeks and did not have any problem with urination and defecation. ENMG findings were consistent with S1 root involvement. The patient was able to empty her bladder, with a residual volume of less than 20 mL measured by ultrasound.

Discussion

We herein present the 2 cases with ES who had radicular pain, saddle hypoesthesia, and urinary retention associated with vesicular lesions on corresponding

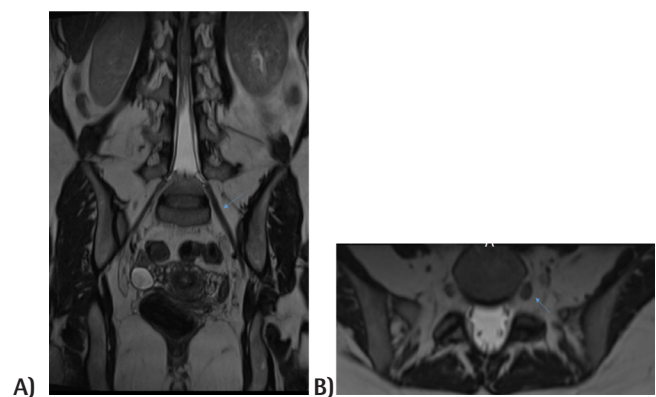


Figure 6: Case 2) **A:** T2-weighted coronal plane image. An increase in thickness is observed in the left S1 nerve root compared to the right. **B:** T2-weighted axial plane image. An increase in thickness is observed in the left S1 nerve root compared to the right

dermatomes. Immunocompromised states [such as HIV (4-7), immunosuppressing treatment (6-8), diabetes mellitus (9), myeloma (10), surgery (11)] make patient more susceptible to ES. It is usually not considered in the differential diagnosis of acute cauda equina syndrome. The diagnosis of ES is challenging for clinicians. There are small series and case reports in the literature (1-9). However, it is considered very rare (2). Although ES is thought to be mostly associated with HSV infections, cases associated with varicella-zoster, HIV, and currently COVID-19 infections have also been described (2,3). Savoldi et al. (2) recently proposed a set of diagnostic criteria based on clinical, radiological, and microbiologic features for ES (Table 1). Five levels of categories are defined for the diagnosis of ES: Laboratory-supported definite, clinically definite, clinically probable, clinically possible, and excluded. According to these diagnostic criteria, our cases were evaluated as "clinically definite"s ES with acute onset cauda equina syndrome and detection of radiculitis in MRI, root involvement in ENMG, and HSV-related skin lesions. Although the determined radiological findings are not specific, they are important in excluding other diagnoses in the differential diagnosis, which is also stated by Savoldi et al. (2) Evidence for causative virus infection and exclusion of alternative causes are important in the definitive

diagnosis of ES. Viral detection in CSF is the diagnostic gold standard. But the absence of infection in the CSF does not rule out the diagnosis. Considering the sensitivity of serologic and virologic studies, the difficulty in obtaining samples from the CSF, and delayed sampling, clinical and radiological evidence may suggest ES regardless of microbiologic findings. Clinicians should also consider potential other viral infections in patients who do not have a rash but may have ES. Diagnostic criteria for ES provided flexibility for clinicians not to miss the diagnosis, especially in the absence of serological findings. Both of our cases were diagnosed "clinically definite" ES with acute onset cauda equina syndrome, detection of radiculitis in MRI, root involvement in ENMG and HSV-associated skin lesions according to these diagnostic criteria (2).

The ideal treatment of ES is debatable. Varicella-zoster and HSV are considered as causes; early acyclovir treatment is thought to be effective. In addition, corticosteroid treatment and plasma exchange have been used alone or in combination with acyclovir (2). Acyclovir treatment was applied in both of our cases. In the second case, additional corticosteroid treatment was given. In our second case, the recovery was complete. In the first case, the treatment response was incomplete due to the occasional episodes of faecal incontinence. There is a need to

Table 1: Elsberg syndrome according to diagnostic certainty

Categories	Criteria
1. Laboratory-supported definite	(A1 OR A2) AND B5
2. Clinically definite	A1 OR A2; B1 AND two of B2-B4; B1 and B2 (if concomitant)
3. Clinically probable	A1 OR A2; B1 AND one of B2-B4
4. Clinically possible	A1 OR A2; one of B1-B4
5. Excluded	Neither of A1 nor of A2; any of D1-D3
A. Required	
A1. Clinical symptoms and signs of cauda equina involvement: urinary hesitancy or retention; bowel incontinence, or severe constipation (erectile dysfunction insufficient on its own)	
A2. MRI or electrophysiologic evidence of cauda equina involvement: enhancement of cauda equina; EMG evidence of radiculopathy	
B. Supportive but not required	
B1. Time course: acute/subacute onset; no relapse; progression over less than 3 mo	
B2. Coexisting or recently preceding symptoms of genital herpes infection OR other clinical symptoms of herpes virus infection	
B3. Clinical (e.g., exaggerated reflexes and Babinski signs) or MRI evidence of myelitis in conus	
B4. CSF pleocytosis	
B5. Documented herpes virus infection from CSF by PCR, culture, or detection of IgM (immunoglobulin M); serology	
C. Red flags	
C1. Relapses beyond 1 y from onset	
D. Exclusionary	
D1. Myelitis extending rostral to T9	
D2. Other neurologic symptoms suggestive of alternative etiology: optic neuritis, brain/brainstem syndrome	
D3. Other etiology proven/more likely for syndrome: NMOSD (neuromyelitis optica spectrum disorder), dural arteriovenous fistula, viral transverse myelitis, other causes of myelopathy	

This table is taken from an article written by Savoldi et al. (2)

MRI: Magnetic resonance imaging, EMG: Electromyography, CSF: Cerebrospinal fluid, PCR: Polymerase chain reaction

document the treatment agent, its duration and dose, and the appropriate combination in the treatment of ES.

Conclusion

ES is a rare diagnosis that is not generally considered in the differential diagnosis and therefore can be missed. Low back pain and accompanying cauda equina syndrome are among the red flags for low back pain. It is important to make the differential diagnosis appropriately in order not to make unnecessary interventions to the patients. The fact that CSF analysis could not be performed in the presented cases is a limitation, but their clinical and radiological features are sufficient for diagnosis.

Ethics

Informed Consent: Informed consent taken from patients.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: H.O.A., Ş.K., S.G., A.G., Concept: H.O.A., Ş.K., S.G., A.G., Design: H.O.A., Ş.K., S.G., A.G., Data Collection and Processing: H.O.A., Ş.K., S.G., A.G., S.Ü., E.P., Z.Ö.A., Analysis or Interpretation: H.O.A., Ş.K., S.G., A.G. Literature Search: H.O.A., Ş.K., S.G., A.G. Writing: H.O.A., Ş.K.

Conflict of Interest: The authors declared that there was no conflict of interest during the preparation and publication of this article.

Financial Disclosure: The authors declared that they did not receive any financial support during the research and authoring of this article.

References

1. Hawkes MA, Toledano M, Kaufmann TJ, et al. West Nile Neuroinvasive Disease Presenting as Elsberg Syndrome. *Neurologist*. 2018;23:152-154.
2. Savoldi F, Kaufmann TJ, Flanagan EP, et al. Elsberg syndrome: A rarely recognized cause of cauda equina syndrome and lower thoracic myelitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017;4:e355.
3. Abrams RMC, Desland F, Lehrer H, et al. A Case of Elsberg Syndrome in the Setting of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2021;22:228-231.
4. Suarez-Calvet M, Rojas-Garcia R, Querol L, et al. Polyradiculoneuropathy associated to human herpesvirus 2 in an HIV-1-infected patient (Elsberg syndrome): case report and literature review. *Sex Transm Dis*. 2010;37:123-125.
5. Yoritaka A, Ohta K, Kishida S. Herpetic lumbosacral radiculoneuropathy in patients with human immunodeficiency virus infection. *Eur Neurol*. 2005;53:179-181.
6. Santos DH, Carneiro de Oliveira RM, Junior WRF, et al. Myeloradiculitis due to Varicella Zoster (Elsberg syndrome) as the first symptom of HIV in a patient with Crohn's disease in use of Infliximab. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;47:102643.
7. Bhagat YV, Yunasan E, Alzedaneen Y, et al. Treatment of Elsberg Syndrome Causes Fever of Unknown Origin Attributable to Drug Reaction. *Cureus*. 2021;13:e18510.
8. Choudhury NA, Castrodad-Molina RM, Hutton GJ, et al. Elsberg syndrome following acute immunosuppressive treatment for multiple sclerosis relapse. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;58:103498.
9. Saito H, Ebashi M, Kushimoto M, et al. Elsberg syndrome related to varicella zoster virus infection with painless skin lesions in an elderly woman with poorly controlled type 2 diabetes mellitus. *Ther Clin Risk Manag*. 2018;14:1951-1954.
10. Desai R, Welsh CT, Schumann SO 3rd. Elsberg Syndrome, Lumbosacral Radiculopathy, and Myelitis Due to Herpes Zoster in a Patient With Smoldering Myeloma. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2022;10:23247096211063348.
11. Tavanaei R, Oraee-Yazdani M, Allameh F, et al. Cauda equina syndrome due to herpes simplex virus type 2-associated meningoradiculitis (Elsberg syndrome) after posterior lumbar spinal fusion surgery: Case report and review of literature. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021;205:106624

İki Loblu Flep ile Şakak Rekonstrüksiyonu

Temple Reconstruction with the Bilobed Flap

© Mehmet Oğuz Yenidünya, © Hojjat Mostoufi

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Öz

Şakak bölgesinin rekonstrüksiyonu hakkında çok az sayıda yayın bulunmaktadır, kelimenin İngilizce karşılığı olan "Temple" kelimesi ile literatür taraması yapıldığında, var olan yayınların tarih ile ilgili olması ilginç olacaktır. Arşivimizde şakak bölgesinde defekti olan 21 hasta vardı. Bunlardan sadece iki loblu flep ile rekonstrükte edilen hastalar bu çalışmaya dahil edildi. Hastalardan sekizi lokal anestezi altında ameliyat edildi ve sadece bir hastaya genel anestezi uygulandı (n=9). Flebin tabanı her zaman süperfisyel temporal damarların olduğu taraf seçildi. Hastaların tümünün patolojik tanıları malign deri tümörü olarak geldi. Bunların beş tanesi Bazal Hücreli Karsinom (n=5) ve dört tanesi skuamöz Hücreli Karsinom (n=4) olarak rapor edildi. Onarım sonuçları renk ve doku uyumu açısından tatmin ediciydi. Şakak bölgesinin deri ve subkütanöz doku onarımı için rekonstrüktif teknik arandığında iki loblu flep akılda bulunmalıdır diye düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Şakak, Rekonstrüksiyon, Deri Kanseri, İki Loblu Flep

Abstract

There are a few reports on the reconstruction of the temple region, and it is funny that when you write a keyword for a literature search, it is the historical temple reconstructions that exist. There were 21 patients with temple defects in our archives. Among them, only the cases reconstructed with the bilobed flap were included in this study. Eight of the patients were operated on under local anesthesia; only one patient received general anesthesia (n=9). The base of the flap was always selected facing with the superficial temporal vessels. All of the patients' pathological diagnoses were malignant skin tumors including Basal cell carcinoma (n=5) and squamous cell carcinoma (n=4). The results of the repair were satisfactory with respect to color match and texture. The bilobed flap should be kept in mind when searching a skin and subcutaneous tissue reconstructive technique on the temple region.

Key Words: Temple, Skin Cancer, Reconstruction, The Bilobed Flap

Giriş

Temple, bir tıbbi terim olarak, Latince "tempula" kelimesinden türemiştir ve başın üst yarısının her iki taraftaki lateral bölgelerini ifade eder (1). Ortak bir kelime olarak, belirli dinlerde bir tanrıya veya tanrılara ibadet etmek için kullanılan bir yapıyı ifade eder (2).

Tıbbi bir tabirle, şakak bölgesinin sınırları; kaşlar, kulak önü saç çigisi, lateral kantale bölge, alın, malar kemik çıkıntısı ve zigomatik arkdır. Yüzde pek çok alt-bölge bulunmaktadır ve bunlardan biri şakak bölgesidir ki cerrahların ilgisini çok az çektiği anlaşılmaktadır. Bunun sebebi, yüze önden bakıldığında

bu bölgenin çıkıntılı olmamasıdır. Ancak profilden bakıldığında tamamen farklıdır. Bu bölgedeki deri alın derisi ile devamlılık halindedir ve ikisi de saçsız deridir. Alın derisi çimdiklenemez iken şakak bölgesi derisi çimdiklenebilir. Şakak; göz kapakları, lateral kantale bölge, kulak önü saçlı deri, yanak ve alın arasında yerleşen köşe taşı şeklinde bir bölgedir. Bu nedenle şakak bölgesinin rekonstrüksiyonunda meydana gelebilecek herhangi bir bozulma, çevresindeki bahsedilen dokuları doğrudan etkileyebilir. Örneğin, başarısız bir şakak bölgesi rekonstrüksiyonu alt göz kapağında çekilme ve ektropion ile sonuçlanabilir. Aynı şekilde, üst göz kapağında çekilme lagofthalmusa yol açabilir. Ayrıca, başarısız bir şakak bölgesi rekonstrüksiyonu kulak önündeki tüylerin ve saçların yer değiştirmesi ile sonuçlanabilir.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Hojjat Mostoufi, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Tel.: +90 552 583 23 83 E-posta: hojjat_mostoufi@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-7992-8332

Geliş Tarihi/Received: 02.05.2023 Kabul Tarihi/Accepted: 12.09.2023

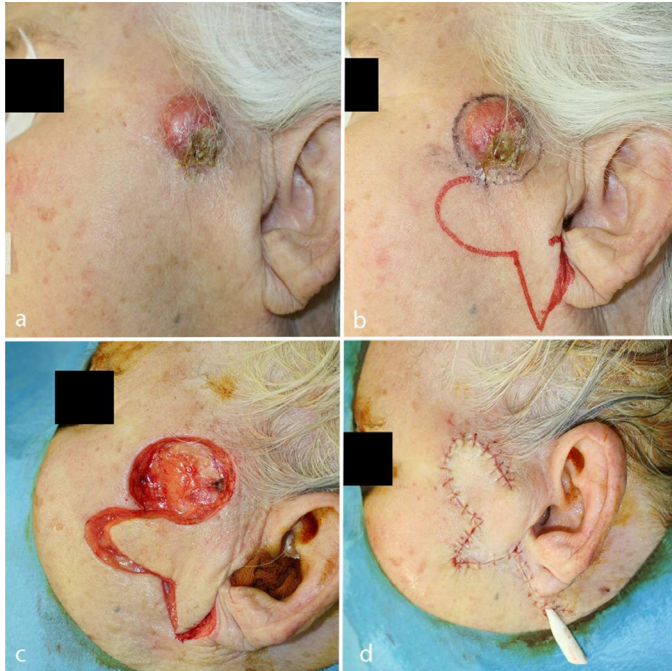


Ayrıca, yukarıda bahsedilen sorunlara yol açmayan ancak yine de başarısız bir rekonstrüksiyon olarak adlandırılabilir bazı durumlar da vardır. Örneğin, onarılmış bölge bir çukur olarak kalabilir. Son olarak, rekonstrüksiyon görünüşte mükemmel olsa bile fasiyal sinirin dallarına zarar verilmesi sonucunda kaş bölgesinde hareket zayıflıklarına yol açabilir. Bu nedenle, şakak bölgesi rekonstrüksiyonunun neden ciddi bir şekilde ele alınması gerektiği anlaşılabilir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada, 1989 ile 2021 yılları arasında opere edilen yaşları 38 ile 85 arasında değişen 9 hasta incelendi. Arşivimizdeki şakak derisi tümörü olan hastaların toplam sayısı 21 idi, ancak sadece iki loblu flep ile rekonstrüksiyon yapılan 9 olgu çalışmaya dahil edildi (n:9). Operasyonların sekizi lokal anestezi altında, birisi ise genel anestezi altında gerçekleştirildi. Hastalardan aydınlatılmış hasta onamı alındı.

Derinlik seviyesinden flep; yağ dokusunun hemen altındaki süperfisyel fasyaya kadar diseke edildi. Flebin altı defektin üst seviyesine kadar diseke edilerek devam edildi. Flebin tabanı her zaman süperfisyel temporal damarlara bakacak şekilde seçildi. Her zaman bir Penrose dren yerleştirildi ve 24 saat sonra çıkarıldı. Hiçbir olguda bölgesel lenf nodu diseksiyonu yapılmadı, sadece antibiyotik ve aneljezik kullanıldı (Resim 1).



Resim 1: a) Sol şakak bölgesinde bazal hücreli karsinom. b) Kırmızı çizgi, iki loblu flep alanının ana hatlarını ve siyah çizgi, ameliyattan önce sol şakaktaki bazal hücreli karsinomun rezeksiyon sınırlarını göstermektedir. c) Bazal hücreli karsinom eksize edilerek iki loblu flep alanı hazırlandı. d) Flep defekt alana sütüre edildi. Yerleştirilen Penrose dren kulağın hemen alt sınırında görünmektedir.

Bulgular

Dokuz hastada, şakak defektlerini onarmak için iki loblu flep kullanıldı. Donör bölgede hastalık tespit edilmedi. Kısmi veya tam flep nekrozu olmadı. Hastaların tamamının patolojik tanısı malign deri tümörüydü. Bunların beşi bazal hücreli karsinom ve dördü skuamöz hücreli karsinomdu.

Cerrahi skar izleri tüm hastalarda kabul edilebilir olarak değerlendirildi. Hiçbirinde onarılan bölgede çukurlaşma veya anormal kabarıklık görülmedi. Hiçbir hastada lagoftalmus komplikasyonu ortaya çıkmadı. Ameliyat sonrası dönemde ektropion da hiçbir hastada komplikasyon olarak gelişmedi. Fasiyal sinirin frontal dalıyla ilgili herhangi bir komplikasyon gözlemlenmedi. İzlem süreleri en kısa 3 ay, en uzununu ise 2 yıldır.

Tartışma

Şakak, bir anatomik bölge olarak, alnın bir parçası değildir. Yanağın bir parçası olarak da değerlendirilemez. Üstelik, skalp denildiği zaman da akla gelmez. Vücudun eşsiz bir parçasıdır.

İnternetteki bilindik arama sayfalarında İngilizce olarak "the temple" yazdığımızda, daima karşımıza tarihi mabetler çıkar. Öte yandan, tıpla ilgili sayfalarda arama yaptığımızda çok az sayıda çalışma çıkar. Bizim literatür taramamız sonucunda şakak rekonstrüksiyonuyla ilgili iki makaleye rastladık (4,5). Bunlardan ilki 2000-2015 yılları arasında opere edilen ardışık 125 hastayı içermektedir. En sık patolojik tanı bazal hücreli karsinom, ardından skuamöz hücreli karsinom, seboreik keratoz ve melanomdu. Bahsedilen makalenin sonuçlarından anlaşılan şu ki, çalışma da en yaygın yöntem primer kapatma olduğundan, defektlerin çoğu küçüktür. Olguların sadece %12,8'i lokal flep ile onarılmış. Ancak olguların %72,8'inde primer kapatma yaparak soruna algoritmik bir çözüm bulmaya çalışmışlardır. Biz, diğer rekonstrüktif yöntemlerle sınırlı deneyime sahip olduklarından dolayı algoritmik bir çözüm önermelerinin doğru olmadığını düşünüyoruz. Aslında algoritmik çözümler hakkındaki düşüncelerimiz değişmedi ve herhangi bir deri defekti rekonstrüksiyonu için algoritmik bir çözüm sunmanın imkansız olduğunu düşünüyoruz. Plastik cerrahların deri kusurunun rekonstrüksiyonuna karar vermek için fiilen kullanabilecekleri algoritmalar çok karmaşıktır. Deri defektleri doğası gereği çok karmaşık olabilir. Buna bir de karmaşık algoritmik çözümleri bir öneri olarak sunmayı pratik bulmuyoruz. Çünkü algımların yararı bize pratik çözüm önerileri sunmasındadır (6).

Şakak bölgesi ile ilgili bulduğumuz ikinci çalışma bir editöre mektuptu ve yazarı preauriküler bölgeden kaldırılmış bir favori flebini sunmuştu (5). Bu makalede de sadece bir olgu sunulmuştur. Sunulan olgunun sonucu güzeldi. Yazarın olgu sayılarını artırması açısından teşvik edilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Herhangi bir tümörün çıkarılması sonrasında defektin onarılması yani rekonstrüksiyonu en az tümörün çıkarılması kadar önemlidir. Eğer rekonstrüksiyon yapmaya kendimizi tam olarak hazır hissederek tümörün çıkarılması işi sırasında çekingen davranmayız ve tümörün çıkarılmasını, gerektiği gibi çıkarırız. Bunun aksine eğer kafamız da iyi bir rekonstrüksiyon planımız yoksa defekti kapatmak endişesi bizi tümörü daha sınırlı bir alanda çıkartmaya zorlar ve geride tümör dokusu kalabilir.

Mirshams ve ark. (7) yaptıkları bir çalışmada inkomplet eksizyona yol açan sebeplerden birisi olarak ameliyat öncesi karar verilen rekonstrüktif yöntemini ele almışlardır ve rekonstrüksiyon yöntemleri arasında inkomplet eksizyon oranında anlamlı fark olduğunu belirtmişlerdir. Flep rekonstrüksiyonunun (%13,3), deri grefti (%29,9) ve direkt kapatmaya (%16) göre daha az inkomplet eksizyona sahip olduğunu bulmuşlardır (7).

Buradaki temel etkenin flep ile defekti kapatmaya karar veren cerrahi ekibin tümörün rezeke edilmesi ile ortaya çıkacak defektten korkmuyor oldukları söylenebilir. Biz ise makalemizde iki loblu flep dışında herhangi bir yöntem ile rekonstrükte edilen olguları çalışmamız dışı bıraktık ve hiçbir olgumuzun patoloji raporunda inkomplet eksizyon sonucuna rastlamadık.

Bir flep, genellikle bir lob dahil olmak üzere birçok şekilden oluşabilir. İki-loblu ve üç-loblu flepler de mevcut. Bir flebin iki nedenle birden fazla lobu olabilir;

- 1) Defektin tek lobla kapatılamayacak özellikleri vardır.
- 2) Bir lob defekti kapatmak için yeterlidir ancak bir lobun nakledilmesi distorsiyona sebep olabilir ve kapanmayı kolaylaştırmak için ikinci bir lob gerekebilir.

İkinci durum için kullanılan fleplere ise iki loblu flep adı verilir. İki loblu flep, burun, eller, kol, interfalangeal eklem, başparmak, alnın orta hattı, göz altı bölgesi ve koltuk altı gibi vücudun tüm bölgelerindeki birçok farklı tipte defektin rekonstrüksiyonunda kullanılmaktadır (8-14).

Bir dil defektini onarmak için iki loblu olarak adlandırılan bir ön kol serbest flebi olgusu literatürde dikkatimizi çekmiştir. Burada donör alan deri grefti ile kapatılmıştır. Bu tür fleplere içlerinde her ne kadar iki lob var olsa da bilobe adı vermek doğru değildir, çünkü bilobe flepte donör alanın ve defektin eş zamanlı olarak primer kapatılması esastır. Bu sadece iki-loblu fleplerin başka bir türüdür (15).

İki tip iki loblu flep vardır: birincisi; deri ve deri altı dokuyu içeren basit iki loblu flep (esas olarak küçük veya orta büyüklükteki defektleri kapatmak için kullanılır), ikincisi ise deri ve deri altı dokusu dışında kas ve fasya gibi dokuları da içerir. İlki, boyutu ne olursa olsun iki loblu flep olarak adlandırılır. İkincisi ise yapıldığı dokunun adını alır (iki loblu fasyokutanöz flep veya iki loblu muskulokutanöz flep gibi) (16,17). Deri ve deri altı dokulardan daha fazla doku içeren bu flepleri, iki loblu tasarımı kompozit flepler olarak tanımlamanın daha doğru olacağını düşünüyoruz (18).

Neoplastik lezyonun herhangi bir cerrahi eksizyonunda şu prensipler akılda tutulmalıdır; lezyon total olarak çıkarılmalı, çevresindeki sağlıklı dokular mümkün olduğunca kurtarılmalı, Bölge ile ilgili vücut fonksiyonları korunmalı ve son estetik sonuç tatmin edici olmalıdır. Bu akılda bulundurulmalıdır ki rekonstrüksiyon planlanıldığı zaman bunlardan en önemli olanı ilkidir (19,20).

Şakak rekonstrüksiyonunun önemi geçiş bölge özelliğinden kaynaklanmaktadır. Rekonstrüksiyon sırasında kaşı veya göz kapağını bozmak kabul edilemez. Tam kat deri greftleme işlemi komşu dokuları rahatsız etmemek adına en iyi yöntem olarak kabul edilebilir. Ancak deri grefti ameliyatının kendisi, türüne ve nakil bölgesine bağlı olarak bazı doğal dezavantajlara sahiptir. Öte yandan, özellikle erkeklerde preauriküler saç çizgisi anatomik yerleşimini değiştirebileceğinden şakak defektlerinin tamamı sadece iki loblu flep ile rekonstrükte edilmemelidir.

Vücudumuzda sınırlı bir alanı kaplamasına rağmen, şakak bölgesi, komşulukları sebebiyle çok değişik defektlere ev sahipliği yapabilir. Örneğin; boyutu sebebiyle hem kaş, hem göz kapakları, hem de favori bölgesiyle komşu defektler olabileceği gibi bunlardan sadece birisiyle komşu olan defekti de olabilir.

Her ne kadar deri grefti ameliyatı kolay olsa da sonuçları her zaman tatmin edici olmayabilir. Deri grefti ameliyatına karar verirken unutulmaması gereken en önemli nokta şudur; bir deri grefti ameliyatı sadece deri defekti olduğu zaman en uygun ameliyattır ancak deriye ilave olarak deri altı yağ dokusu, fasya ve kas dokusu defekte ilave olduğu zaman deri grefti ameliyatı en uygun ameliyat olmaktan çıkar.

Böylece diyebiliriz ki kompozit defektler (birden çok), en iyi flepler ile yapılabilir ve şakak bölgesi defektlerinin onarımında iki loblu flep işinizi kolaylaştıran bir yöntem olarak akılda tutulmalıdır (Resim 2).



Resim 2: a) Sol şakak bölgesinde skuamöz hücreli karsinom. b) Skuamöz hücreli karsinom eksize edildi ve iki loblu flep alanı hazırlandı. c) Flebin kaldırılmış hali defekte ile beraber görülmektedir. d) İki loblu flep defekte sütüre edildi. Penrose dreni yerleştirildi.

Etik

Hasta Onayı: Hastalardan aydınlatılmış hasta onamı alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu içinden olan kişiler tarafından değerlendirildi.

Yazarlık Katkıları

Konsept: M.O.Y., H.M., **Dizayn:** M.O.Y., H.M., **Veri Toplama veya İşleme:** M.O.Y., H.M., **Analiz veya Yorumlama:** M.O.Y., H.M., **Literatür Arama:** M.O.Y., H.M., **Yazan:** M.O.Y., H.M.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

Kaynaklar

1. Dorland WA Newman. Dorland's Illustrated Medical Dictionary. 27th ed. Philadelphia: WB. Saunders Co. 1988.
2. <https://dictionary.cambridge.org/ja/dictionary/english/temple>
3. <https://plasticsurgerykey.com/forehead-and-temple-reconstruction/>
4. Olshinka A, Maricevich R, Shay T, et al. Algorithm for Temple Reconstruction With Consideration of Anatomic and Defect Characteristics. *J Craniofac Surg.* 2020;31:1261-1265.
5. Gargano F, Scuderi N. Sideburn flap for temple reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2006;117:2089-2090.
6. Yenidunya MO, Seven E. The non-algorithmic nature of the hand burn contractures. *Burns.* 2007;33:1046-1050.
7. Mirshams M, Razzaghi M, Noormohammadpour P, et al. Incidence of incomplete excision in surgically treated cutaneous squamous cell carcinoma and identification of the related risk factors. *Acta Med Iran.* 2011;49:806-809.
8. Evans DM, Gateley DR, Lewis JS. The use of a bilobed flap in the correction of radial club hand. *J Hand Surg Br.* 1995;20:333-337.
9. Onishi K, Maruyama Y, Okada E. Bilobed fasciocutaneous flap for primary repair of a large upper arm defect with secondary closure of the donor site without a skin graft. *Ann Plast Surg.* 1997;39:205-209.
10. Young KA, Campbell AC. The bilobed flap in treatment of mucous cysts of the distal interphalangeal joint. *J Hand Surg Br.* 1999;24:238-240.
11. Yao JM, Song JL, Xu JH. The second web bilobed island flap for thumb reconstruction. *Br J Plast Surg.* 1996;49:103-106.
12. Cerqueiro-Mosquera J, Fleming AN. The bilobed flap: a new application in the reconstruction of congenital thumb deviation. *J Hand Surg Br.* 2000;25:262-265.
13. Yenidunya MO. Axial pattern bilobed flap for the reconstruction of the midline forehead defects. *Plast Reconstr Surg.* 1999;103:737.
14. Yenidunya MO, Demirseren ME, Ceran C. Bilobed flap reconstruction in infraorbital skin defects. *Plast Reconstr Surg.* 2007;119:145-150.
15. Uwiera T, Seikaly H, Rieger J, et al. Functional outcomes after hemiglossectomy and reconstruction with a bilobed radial forearm free flap. *J Otolaryngol.* 2004;33:356-359.
16. El-Khatib HA. Bilobed fasciocutaneous flap for reconstruction of the posterior neck after necrotizing fasciitis. *Plast Reconstr Surg.* 2004;114:885-889.
17. Horch RE, Stark GB. The contralateral bilobed trapezius myocutaneous flap for closure of large defects of the dorsal neck permitting primary donor site closure. *Head Neck.* 2000;22:513-519.
18. Yenidunya MO, Demirseren M, Uslu C. Large bilobed flap in the repair of face and neck defects. *Eur J Plast Surg.* 2004;27:131-134
19. Mendez BM, Thornton JF. Current Basal and Squamous Cell Skin Cancer Management. *Plast Reconstr Surg.* 2018;142:373e-387e.
20. Ouyang YH. Skin cancer of the head and neck. *Semin Plast Surg.* 2010;24:117-126.

2023 Hakem Dizini / 2023 Referee Index

Ahmet Akdi
Ahmet Hakan Halilođlu
Ahmet Serdar Karaca
Ahu Yorulmaz
Ali Abbas Yılmaz
Ali Bayram
Alper Bayazıt
Alper Dilli
Arif Mansur Coşar
Asena Gökçay Canpolat
Aslı Tufan Çinçin
Aslıhan Gürbüz
Aslıhan Gürün Kaya
Atıl Bişgin
Aydın Aydoseli
Aylin Yetim Şahin
Ayşe Boyvat
Ayşe Coşkun Beyan
Ayşe Yasemin Tezer Tekçe
Ayşegül Cansu
Ayşegül Keser
Bahar Say
Bekir Uçan
Belkis Nihan Coşkun
Bengü Nisa Akay
Berat Dilek Demirel
Betül Kurttes Gürsoy
Bora Tetik
Burak Kaya
Burak Özkan
Canan Yücesan
Cemal Koçak
Cemile Merve Seymen
Cevriye Cansız Ersöz
Cigdem Kader
Çağdaş Özdöl
Çetin Murat Altay
Çiğdem Seher Kasapkara
Deniz Aksu Arıca
Deniz Sezgin
Derya Karabulut
Dilek Yağcı Çağlayık
Duran Berker Cemil
Duygu Kaba
Elçin Balcı
Elif Berna Köksoy
Emin Kaymak
Emine Sumru Savaş
Erdoğan Devrim
Ergin Çiftçi

Erhan Hafız
Evren ÖZÇINAR
Fatih Yakar
Ferhan Soyuer
Ferit Kasımzade
Figen Alp Yılmaz
Filiz Akyüz
Gamze Durhan
Gaye Erten Yurdağul
Gökçe Yıldırım
Gokhan Berkutug Bahadır
Gül Bora Makal
Güle Çınar
Gülnur Göllü Bahadır
Günay Tuncer Ertem
Günnur Deniz
Gürol Cantürk
Güvem Gümüş Akay
Hale Gökcan
Hale Ören
Handan Akçakaya
Harun Akar
Hasan Doğan
Hatice Mutlu
Hava Ozlem Dede
Haydar Gök
Ilgaz Kayılıoğlu
Irmak Durur Subaşı
İhsan Doğan
İlkay Sedakat İdilman
İrem Akdemir Kalkan
İyimser Üre
Jülide Sedef Göçmen
Kamil İnci
Kerim Esenboğa
Levent Küçük
Mehbare Özkan
Mehmet Ali Koç
Mehmet Arslan
Mehmet İlke Büget
Mehmet İlker Gökce
Mehmet Oğuz Yenidünya
Mehmet Onay
Mehmet Sönmez
Meltem Baykara
Meltem Kurt Yuksel
Mevci Özdemir
Mine Hayriye Sorgun
Muazzez Asburçe Bike Olgaç Kılıçkaya
Muğge Ayhan

Muhammed Cüneyd Günay
Murat Duranay
Mustafa Ali Akın
Mustafa Kemal Bayar
Mustafa Onur Öztan
Mustafa Şırlak
Namik Yaşar Ozbek
Nazmiye Merve Örucü Atar
Neslihan Andıç
Nur Hürsoy
Orkun Tan
Osman Orman
Önder Tomruk
Özge Keniş Coşkun
Özlem Boybeyi
Özlem Coşkun
Özlem Köksal
Perihan Ekmekçi
Saadet İpek Edipođlu
Saime Ay
Seçil Özkan
Seçilay Güneş
Seher Yılmaz
Selin Özen
Serap Erel
Serhat Mehmet Birengel
Sevda Fatma Müftüođlu
Sevgi Eskiocak
Sinem Civriz Bozdağ
Suzi Demirbağ
Şahin Eyüpođlu
Şule Şengül
Taylan Onat
Timur Tuncalı
Togay Müderris
Tolga Yıldırım
Tuğba Hırfanoğlu
Turgay Demir
Tutku Soyer
Ülker Koçak
Ümit Şimşek
Volkan Genç
Yasemin Dere Günal
Yasemin Yuyucu Karabulut
Yücel Erbilgin
Yusuf Sevim
Zahide Çiler Büyükkatalay Yaldız
Zeynep Kendi Çelebi

A

Abdülbaki Gaydan.....	206
Abdülhadi Cihangir Uğuz.....	17
Ahmet Burak Oğuz.....	189
Ahmet İlbay.....	206
Alev Bobuş Örs.....	251
Ali Abbas Yılmaz.....	271
Ali Batur.....	189
Ali Naycı.....	2:148;3:251
Ali Savaş.....	361
Alpaslan Öztürk.....	173
Anıl Evrim Güngör.....	128
Arda Özdemir.....	166
Aşkın Ateş.....	206
Aslı Okan.....	17
Atilla Halil Elhan.....	244
Ayça Koca.....	189
Ayça Taş.....	173
Ayşe Erden.....	37
Ayşegül Güven.....	340
Aysu Arısoy.....	291
Aysun Genç.....	373

B

Bahadır Topuz.....	66
Baran Can Alpergin.....	234
Begümhan Nur Ateş.....	291
Belgin Coşkun.....	213
Berrin İmge Ergüder.....	154
Beyza Algül Durak.....	333
Bilge Gördü.....	169
Birkan Sonel Tur.....	310

C

Can Konca.....	2:141;3:244
Caner İsbir.....	2:148;3:251
Cemalettin Aybay.....	30
Cemile Alaca.....	101
Cemile Zontul.....	173
Cevriye Cansız Ersöz.....	93
Cihangir Akyol.....	271
Cihat Özcan.....	66
Cuma Aytekin.....	66

D

Deniz Billur.....	154
Derya Koyun.....	24
Diğdem Kuru Öz.....	37
Dilek Şenen Demirez.....	136
Diñç Süren.....	136
Duygu Öcal.....	291

E

Ebru Düşünceli Atman.....	297
Ebru Evren.....	291
Ece Eroğlu.....	17
Elif Demirci Saadet.....	220
Elif Oğuzman.....	291
Elif Peker.....	2:93;4:297;4:373
Elif Uludağ.....	180
Emine Gözde Aydemir Gülöksüz.....	206
Emine Gülşah Özdemir.....	304
Emine Uslu Yurteri.....	206
Emre Bahir Mete.....	2:166;3:234
Emre Gönüllü.....	278
Emre Ocak.....	348
Engin Köse.....	287
Eray Serhat Aktan.....	3:234;4:354
Ergun Ergün.....	154
Ersin Gümüş.....	169
Esmâ Gökğün.....	101
Esmehan Aysit.....	108
Esra Eruyar.....	369
Evrin Kahramanoğlu Aksoy.....	328
Eyüp Bayatlı.....	2:166;4:354
Eyyub S M Al-Beyati.....	163
Ezgi Ünlü.....	220

F

Fatma Tuba Eminoğlu.....	287
Ferda Can.....	200
Ferdane Sapmaz.....	328
Fırat Akat.....	1
Funda Tosun Güleröğlü.....	180

G

Gizem Kumru.....	195
Gökcan Öztürk.....	287
Gökçe Annaç.....	45
Gökçe Göksu Gürsu.....	122
Gökçen Öz Tunçer.....	304
Gökтуğ Ömercioğlu.....	1
Gözde Çakırsoy Çakar.....	278
Gülay Kınıklı.....	206
Güldane Cengiz Seval.....	24
Gülen Sezer Alptekin.....	265
Gülhis Deda.....	304
Gülnur Göllü.....	154
Gülşah İnal.....	136
Gülşen Ataman.....	101
Gülşen Boztepe Güçlü.....	173
Günay Ekberli.....	154
Güngör Enver Özgencil.....	258

H	
Hakan Demir	278
Hakan Fıçıcılar	1
Hakan Yılmaz	340
Halis Harun Öztürk.....	93
Hanife Asuman Uysalel.....	258
Hasan Çağlar Uğur.....	2:163;4:354
Hasan Çalışkan	1
Hatice İkişık.....	108
Hatice Seçil Akyıldız	348
Hatice Yıldırım.....	101
Hazal Yılmaz.....	122
Helin Akyazılı	291
Hojjat Mostoufi.....	378
Hüseyin Oğuzhan Aslantaş.....	373
Hüseyin Tutkak.....	30
Hüseyin Yusuf Yıldız	159
I-İ	
İşıl Maral.....	108
İhsan Doğan	1:70;4:354
İlhan Erden	297
İrem Kar	291
İrfan Şencan.....	50
K	
Kadir Balaban.....	136
Kenan Keven	195
Kerem Karaman.....	278
Koral Erdoğan	163
Kübra Güneş.....	206
Kutay Bahadır.....	154
Kutluay Acar	291
L	
Lale Aydın Kaynar.....	200
Lara Taşan	148
M	
Mehmet Ali Gül.....	173
Mehmet Armangil	75
Mehmet Cahit Sarıcaoğlu.....	227
Mehmet Can Gezer	1:75;2:159
Mehmet Oğuz Yenidünya.....	378
Mehmet Tekeş.....	310
Melahat Kul.....	37
Melih Bozkurt	354
Melisa Ethemoğlu.....	291
Meltem Halil.....	316
Memet İlhan Erden	93
Meral Türk.....	116
Merve Ekşioğlu	189
Merve Güner	316
Merve Koç Yekedüz.....	287
Merve Yiğit	278
Metehan Çiçek.....	84
Metin Baştuğ	1
Metin Uzman	328
Müçteba Enes Yayla.....	206
Müge Aslan.....	50
Müge Ayhan.....	213
Müge Günalp Eneyli	189
Müge Kuzu Kumcu.....	84
Muhammet Gültekin Kutluk	304
Muhammet Yener Akpınar.....	328
Muhit Özcan.....	24
Münci Yağcı.....	200
Murat Arslan	348
Murat Büyüktepe.....	166
Murat Çakmak	154
Murat Emrah Maviş	122
Murat Şedele.....	136
Murat Zaimoğlu	2:166;3:234
Musa İlker Durak.....	333
Mustafa Adnan Uysalel.....	227
Mustafa Çakır	108
Mustafa Durmaz	154
Mustafa Onur Karaca	159
N	
Nazlıcan Önen	128
Nazmiye Çelik	56
Necati Salman	361
Neval Duman	316
Nilgün Altın.....	50
Nilgün Göveç Gıynaş.....	206
Nuray Ensari.....	136
O-Ö	
Oğuz Polat	122
Oktay Banlı	369
Onur Özgüral.....	354
Onur Polat.....	189
Orhan Avcı.....	37
Orkhan Mammadkhanlı	70
Orkut Güçlü.....	265
Osman Öztürk.....	17
Ömer Ertürk.....	323
Ömer Topçu	173

Özer Erdem Gür.....	136
Özgür Kesici.....	234
Özgür Orhan.....	3:234;4:354
Özlem Ceylan Doğan	328
Özlem Elvan.....	251
Özlem Ergin Beton	238
Özlem Özdemir	323
Özlem Öztürk	101
Özlem Öztürk Tan	238

P

Pelin Altınbezer.....	287
Pervin Topçuoğlu	24
Pınar Bayram.....	11

R

Rahime Aksoy	30
Rahmet Güner	213
Ramazan Öcal.....	200
Recayi Çapoğlu.....	278
Recep Yılmaz.....	206
Rezarta Taga Senirli	136

S-Ş

Salih Taşkın.....	101
Sanem Çakar Turhan	258
Seçilay Güneş.....	373
Seher Yılmaz.....	17
Selahattin Bedir	66
Selçuk Sarıkaya	66
Selim Erbek.....	348
Semanur Kuzi.....	50
Sena Ünal.....	2:93;4:297;4:373
Serdar Sezer	206
Serhat Hüseyin	265
Sevcan Büyük.....	271
Sevgi Esra Özdemir Tekeş.....	310
Sevgi Turan	56
Sevim Çimke.....	180
Siavash Haşimoğlu	234
Sinan Genç.....	189
Sinem Civriz Bozdağ.....	24
Suat Canbaz	265
Süheyla Karadağ Erkoç	271
Suna Tokgöz Yılmaz	348
Şayeste Akkan Eren.....	195

Şehim Kutlay.....	4:310;4:373
Şener Çolak.....	2:148;3:251
Şiyar Erdoğan	316

T

Tahsin Murat Turgay.....	206
Tanıl Kendirli	287
Tuğba Ağbektaş.....	173
Turan Ege.....	265
Tutku Soyer.....	169
Tülay Ünver Ulusoy	50

U-Ü

Ufuk Ateş	154
Uğur Bezirgan.....	75
Umman Sanlıdilek	297
Ümit Eroğlu	2:163;2:166;3:234

V

Vedat Bulut.....	30
Volkan Baytaş	258
Volkan Gökbulut	328
Volkan Yüksel	265

Y

Yahya Efe Güner	2:166;4:361
Yaşar Çatal.....	189
Yaşar Nazlıgül	328
Yasemin Hoşgören Alıcı	84
Yavuz Emre Şükür.....	101
Yavuz Siliğ.....	173
Yelda Öztürk.....	316
Yener Yoğun	75
Yusuf Samir Hasanlı	116
Yusuf Şükrü Çağlar.....	3:234;4:354
Yuzlem Gyuner Sidzhimli	310

Z

Zehra Özdemir	101
Zerrin Özaydın Aksun	373
Zeynep Arzu Yegin	200
Zeynep Gökteş.....	328
Zeynep Kendi Çelebi	316
Zübeyde Nur Özkurt	200
Züleyha Doğanıyigit.....	17

2023 Konu Dizini / 2023 Subject Index

70 Yaş Ve Üstü/70 Years And Over	3:227	Eozinofil/Eosinophil	4:291
Agenezis/Agensis	2:163	Epilepsi/Epilepsy	4:304
Akut Böbrek Hasarı/Acute Kidney Injury	3:271	Erişkin/Adults	3:213
Alkol Biyobelirteçleri/Alcohol Biomarkers	2:122	Etil Glukuronit/Ethyl Glucuronide	2:122
Alkol Kullanım Bozukluğu/Alcohol Use Disorder	2:122	Etil Sülfat/Ethyl Sulphate	2:122
Alkol Tüketim Modeli/Alcohol Consumption Model	1:17	Etiyoloji/Etiology	3:220
Ameliyat Sonrası Gelişmiş İyileşme/Enhanced Recovery After Surgery	4:340	Etkin Bağlantısallık/Effective Connectivity	2:84
Anemi/Anemia	4:340	Faktör İnhibitör/Factor Inhibitor	1:24
Anogenital Mesafe/Anogenital Distance	3:251	Febril Konvülsiyon/Febrile Seizure	4:304
Aralıklı Rektal Diazepam/Intermittent Rectal Diazepam	4:304	Fetuin-A/Fetuin-A	4:316
Arteriyel Sertlik/Arterial Stiffness	4:316	Fetüs/Fetus	1:45
Artroskopi/Arthroscopic	1:75	FGF-23/FGF-23	4:316
Aşı/Vaccine	3:213	Fistülotomi/Fistulotomy	3:278
Aşılama/Vaccination	1:50;3:206	Foramen Ovale/Foramen Ovale	4:361
Astım/Asthma	4:291	Gadoksetik Asit/Gadoxetic Acid	1:37
Bağışıklama/Immunization	3:213	Gebelik/Pregnancy	2:128
Baicalein/Baicalein	1:11	Geniş Bant/Wideband	4:348
Balgam/Sputum	4:291	Glikopeptid Antibiyotik/Glycopeptide Antibiotic	4:323
Başarısız Chiari/Failed Chiari	4:354	Gürültü/Noise	2:116
Behçet Hastalığı/Behçet's Disease	3:206	Hasta Güvenlik Olayı/Patient Safety Incident	3:189
Beslenme Bilgi Düzeyi/Nutrition Knowledge Level	2:128	Hemostaz/Hemostasis	1:24
Beslenme/Nutrition	2:128;4:316	Herpes Simpleks Virüs Tip 2/Herpes Simplex Type 2	4:373
Beyaz Cevher/White Matter	3:238	Hidrojen Peroksit/Hydrogen peroxide	1:11
Biyokimyasal Marker/Biochemical Marker	2:154	Hiponatremi/Hyponatremia	3:195
Böbrek Nakli/Kidney Transplantation	4:333	İki Loblu Flep/The Bilobed Flap	4:378
Böbrek/Kidney	1:17	İkinci Otolog/Second Autologous	3:200
Charcot-Leyden Kristalleri/Charcot-Leyden Crystals	4:291	İkincil Mağdur/Second Victim	3:189
Chiari Malformasyonları/Chiari Malformations	4:354	İmmünoşüpresif Tedavi/Immunosuppressive Therapy	1:24
Cinsel Yaşam Kalitesi/Sexual Health	2:101	İnfant/Infant	2:148
Çocuk/Child	2:148;2:169	İnsan Pankreas Hücresi/Human Pancreatic Cell	4:323
Çocuk/Children	4:304	İnterlökin-33/Interleukin-33	1:30
COVID-19/COVID-19	2:108;3:206;4:310	İntestinal Geçirgenlik/Intestinal Permeability	4:328
Deri Kanseri/Skin Cancer	4:378	İntrakraniyal Menenjiom/Intracranial Meningioma	2:93
Dinamik Nedensel Modelleme/Dynamic Causal Modelling	2:84	İntraoperatif Sinir Monitörizasyonu/Intraoperative Neuromonitoring	3:244
Diş Hekimi/Dentist	2:108	İntratekal Morfin/Intrathecal Morphine	3:258
Diyabet/Diabetes	1:1	IP-10/IP-10	1:30
Diyet Kalitesi/Diet Quality	2:128	İskemi/Reperfüzyon/Ischemia/Reperfusion	1:1
Duplikasyon Kisti/Duplication Cyst	2:169	İzlem/Conservative	1:66
Düşük Ayak/Foot Drop	2:166	İzole/Isolated	1:45
Düşünce/Thought	3:180	Jinekolojik Kanser/Gynecologic Neoplasms	2:101
Duygu/Emotion	3:180	Kadınlar/Women	1:101
Egzersiz/Exercise	1:1	Kafli/Cuffed	2:148
Ekojenite/Echogenicity	1:45	Kafsız/Uncuffed	2:148
Elektromiyografi/Electromyography	3:244	Kalitatif Çalışma/Qualitative Study	3:180
ELİZA/ELISA	1:30	Kalsifikasyon/Calcification	1:45
Elsberg Sendromu/Elsberg Syndrome	4:373	Kemik Greft/Bone Grafting	1:75
Emzirme/Breastfeeding	3:180	Kemoimmunoterapi/Chemoimmunotherapy	3:200
Enflamasyon/Inflammation	1:11	Ketoasidoz/Ketoacidosis	3:287

2023 Konu Dizini / 2023 Subject Index

Kimerin/Chemerin	3:173	NF-κB/NF-κB	1:17
Kitinaz Benzeri-3 Protein 1/Chitinase 3-Like-1	3:173	NGAL/NGAL	3:271
Klinik Özellikler/Clinical Features	3:220	Nitel Araştırma/Qualitative Research	1:56
Klinik Vizit/Ward Rounds	1:56	Nörogörüntüleme/Neuroimaging	2:84
Klitoris/Clitoris	3:251	Nöroliz/Neurolysis	2:166
Kognisyon/Cognition	3:238	NOS2/NOS2	1:17
Kök Hücre Nakli/Stem Cell Transplantation	3:200	Nüks/Recurrence	3:234
Kolelitiazis/Cholelithiasis	3:173	Nüks/Relapsed	3:200
Kolorektal Kanser/Colorectal Cancer	4:340	Oksidatif Stres/Oxidative Stress	1:1;1:11;1:17
Kompleks Chiari/Complex Chiari	4:354	Oksipitoservikal Füzyon/Occipitocervical Fusion	4:354
Kompliyan/Compliance	4:348	Okülomotor Sinir Paralizi/Third Nerve Palsy	4:369
Kordoma/Chordoma	3:234	Oral Kavite Kanseri/Oral Cavity Cancer	2:136
Koroid Plexus/Choroid Plexus	3:163	Organik Asidemi/Organic Acidemia	3:287
Koroner Arter Bypass Greftleme Cerrahisi/Coronary Artery Bypass Grafting	3:227	Pankreas Psödokisti/Pancreatic Pseudocyst	2:169
Koroner Baypas/Coronary Artery Bypass	3:265	Papilödemsiz/Without Papiledema	4:369
Korpus Kallozum/Corpus Callosum	2:163	Pediyatrik Hasta/Pediatric Patient	2:159
Köşe/Cerebellopontine Angle	1:70	Penis/Penis	3:251
Kraniyovertebral Bileşke/Craniovertebral Junction	4:354	Pentraxin 3/Pentraxin 3	2:154
Kuduz/Rabies	1:50	Perianal Fistül/Perianal Fistula	3:278
Kulak Kanal Hacmi/Ear Canal Volume	4:348	Perkütan Trigeminal Radyofrekans Rizotomi/Percutaneous Trigeminal Radiofrequency Rhizotomy	4:361
L929/L929	1:11	Peroneal Sinir/Peroneal Nerve	2:166
Landmark/Landmark	1:70	Plateletkrit/Plateletcrit	2:116
Laparoskopik Kolorektal Cerrahi/Laparoscopic Colorectal Surgery	3:271	Posterolateral Kafa Kaidesi Yaklaşımları/Posterolateral Cranial Base Approaches	1:70
LC-ESI-MS/MS/LC-ESI-MS/MS	2:122	Postoperatif Analjezi/Postoperative Analgesia	3:258
Lenf Nodu Diseksiyonu/Lymph Node Dissection	2:141	Postoperatif Prognoz/Postoperative Prognosis	3:265
Lenfadenopati/Lymphadenopathy	2:136	Postoperatif Trombositopeni/Postoperative Thrombocytopenia	3:265
Lipom/Lipoma	2:163	Preoperatif MRG/Preoperative MRI	4:297
Lipoma Arboresans/Lipoma Arborescens	2:159	Profilaksi/Prophylaxis	4:304
Makrofaj/Macrophage	1:30	Psikofizyolojik Etkileşim/Psychophysiological Modelling	2:84
Manyetik Rezonans Görüntüleme/Magnetic Resonance Imaging	1:37;2:93;4:297	Psödötümör Cerebri/Pseudotumor Cerebri	4:369
Melazma/Melasma	3:220	PVI/PVI	3:271
Meme Kanseri/Breast Cancer	4:297	Rehabilitasyon/Rehabilitation	4:310
Meningeal Neoplaziler/Meningeal Neoplasms	2:93	Rekonstrüksiyon/Reconstruction	4:378
Mesleksi/Occupational	2:116	Renal Travma/Renal Trauma	1:66
Metastaz/Metastasis	2:136	Retrosigmoid Yaklaşım/Retrosigmoid Approach	1:70
Metilmalonik Asidemi/Methylmalonic Acidemia	3:287	Risk/Risk	1:50
Mide/Stomach	2:169	Sacrum/Sacrum	3:234
Migren/Migraine	3:238	Safra Gastriti/Bile Gastritis	1:37
Miyelit/Myelitis	4:373	Safra Reflüsü/Bile Reflux	1:37
Miyokard Performans İndeksi/Myocardial Performance Index	4:333	Sağlık Kalitesinin İyileştirilmesi/Improving Health Quality	1:56
Morbidite/Morbidity	3:227	Şakak/Temple	4:378
Mortalite/Mortality	3:227	Salvage Nakil/Salvage Transplantation	3:200
MTT Testi/MTT Test	4:323	Sensorinöral İşitme Kaybı/Sensorineural Hearing Loss	2:116
Multiple Miyelom/Multiple Myeloma	3:200	Serebral Palsi/Cerebral Palsy	4:310
Nefrektomi/Nephrectomy	1:66	Seton Tekniği/Seton Technique	3:278
Neopterin/Neopterin	1:30	Sezaryen/Caesarean	3:258

2023 Konu Dizini / 2023 Subject Index

SGLT2 İnhibitörleri/SGLT2 Inhibitors	3:195	Tiroidektomi/Thyroidectomy	2:141;3:244
Sigmoid Sinüs/Sigmoid Sinus	1:70	Tıp Öğrencileri/Medical Students	3:189
Sinyal Kaybı/Loss of Signal	3:244	Tolvaptan/Tolvaptan	3:195
Siroz/Cirrhotic	4:328	Trakeostomi/Tracheostomy	2:148
Sıçan Modeli/Rat Model	2:154	Trigeminal Gangliyon/Trigeminal Ganglion	4:361
Skafoif Kaynamama/Scaphoid Non-Union	1:75	Trigeminal Nevralji/Trigeminal Neuralgia	4:361
Sol Ventrikül Geometrisi/Left Ventricular Geometry	4:333	Trombosit/Platelet	2:116
Stres/Stress	2:108	Trombositopeni/Thrombocytopenia	3:265
Subdiyafragmatik/Subdiaphragmatic	1:45	Tükenmişlik/Burnout	2:108
Sütten Kesme/Weaning	3:180	Tümör Tomurcuklanması/Tumor Budding	2:136
Takip/Follow-Up	2:159	Uyum/Rabies	1:50
Teikoplanin/Teicoplanin	4:323	Vasküler Kalsifikasyon/Vascular Calcification	4:316
Telerehabilitasyon/Telerehabilitation	4:310	Vaskülit/Vasculitis	3:206
Teletıp/Telemedicine	4:310	Vokal Kord Paralizi/Vocal Cord Paralysis	3:244
Temaslı Takibi/Contact Tracing	1:108	Yaban Domuzu/Wild Boar	2:166
Testis Torsiyonu/Testis Torsion	2:154	Zonulin/Zonulin	4:328
Timpanometri/Tympanometry	4:348		
Tiroid Kanseri/Thyroid Cancer	2:141		