



Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi mecmuası

Cilt-Volume: 77 Sayı-Issue: 2 Haziran-June 2024

Davetli Derleme / Invited Review

- Multimodal Analgesia for Perioperative Pain Management

Özgün Makaleler / Research Articles

- Yüksek Sükroz Diyeti ile Beslenen Farelerde Cinsiyete Bağlı QT Uzaması
- The Management of Neonatal Chylothorax: Experience of a Tertiary Neonatal Referral Center
- Perception of Increased Anxiety Regarding Their Parents by Children Admitted to the Pediatrics Outpatient Clinic of a Training and Research Hospital during the COVID-19 Pandemic
- Otoantikör Pozitif Hashimoto Tiroiditi Hastalarının Klinik Özelliklerinin İncelenmesi: Tek Merkez Deneyimi
- Jinekolojik Onkoloji Hastalarının Kemoterapinin Birinci ve Dördüncü Kürlerindeki Sosyal Destek Düzeylerinin Karşılaştırılması
- Duraplastide Katlantı Tekniği ve Başarısının Değerlendirilmesi
- Prophylactic Application of Closed Incision Negative Pressure Therapy After High Risk Cardiothoracic Procedures: A Single Center Study
- Siyaseti Bilimle Harmanlayan Hekimin Çalışmaları Üzerine Bir Araştırma: Prof. Dr. Türkan Akyol
- Sevelamer Improves Vascular Stiffness and Decreases Serum Uric Acid Levels in Patients Ongoing Hemodialysis
- Computed Tomography Angiography in Thoracic Outlet Syndrome
- Clinicopathological and Prognostic Study in Patients with Crescentic Glomerulonephritis: A Thirteen Year Single Center Experience
- Evaluating the Utility of L1 Level Measurement as an Alternative to L3 in Assessing Myosteatosis on Computed Tomography
- Erişkin Non-Kardiyotorasik Cerrahide Preoperatif Göğüs Hastalıkları Konsültasyonlarının İncelenmesi ve Risk Modifikasyonu: Retrospektif Bir Kohort Çalışma

Olgu Sunumları / Case Reports

- Acute Dystonic Reaction Following Methylphenidate Discontinuation During Combination Therapy with Risperidone: A Case Study
- Primary Muscular Cystic Echinococcosis Disease: A Case Report and Review of The Literature

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. Neriman Defne Altıntaş

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Baş Editör

Prof. Dr. Neriman Defne Altıntaş

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-7885-8942

E-mail: defne98hac@yahoo.com

Yardımcı Editörler

Dr. Öğr. Üyesi Ali Can Kurtipek

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-3504-7402

E-mail: ackurtipek@ankara.edu.tr

Doç. Dr. Ayşegül Gürsoy Çoruh

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-8638-8688

E-mail: draysegulgursoy@gmail.com

Prof. Dr. Berk Burgu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Çocuk Ürolojisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ORCID ID: 0000-0003-1546-1179

E-mail: Berkburgu@gmail.com

Dr. Öğr. Üyesi Cemal Koçak

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ORCID ID: 0000-0003-4799-5669

E-mail: ckocak@ankara.edu.tr

Prof. Dr. Mine Hayriye Sorgun

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ORCID ID: 0000-0003-2370-7319

E-mail: mhsorgun@ankara.edu.tr

Prof. Dr. Nihal Apaydın

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-7680-1766

E-mail: napaydin@gmail.com

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

Önceki Editörler

Prof. Dr. Çetin Erol

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, 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

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

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin resmi yayın organıdır.
Journal of Ankara University Faculty 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: Haziran 2024 / June 2024

E-ISSN: 1307-5608

Üç ayda bir yayımlanan süreli yayındır.

International scientific journal published quarterly.



DANIŞMA KURULU/SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

Doç. Dr. Ali Doğan Dursun

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

Prof. Dr. Aşkın Ateş

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

Prof. Dr. 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

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. Ayhan Kuzu

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

Prof. Dr. 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

Prof. Dr. 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

Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Gülsen Ceyhan Peker

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

Prof. Dr. Ayten Kayı Cangır

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

Prof. Dr. Belma Turan

Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-2583-9294
E-mail: belma.turan@lokmanhekim.edu.tr

Prof. Dr. Berna Arda

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

Dr. 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

Prof. Dr. 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

Prof. Dr. 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

Prof. Dr. 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

Prof. Dr. Cansın Tulunay Kaya

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

Prof. Dr. Cüneyt Köksoy

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

Prof. Dr. Çağdaş Özdöl

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

Doç. Dr. Çağlar Uzun

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

David Kachlik

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

Prof. Dr. 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

Prof. Dr. Deniz Odabas

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

Doç. Dr. Derya Gökmen

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

Doç. Dr. Ebru Düşünceli Atman

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

Prof. Dr. 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

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

Dr. Eren Berber

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

Prof. Dr. 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

Prof. Dr. Erdinç Devrim

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

Prof. Dr. Evren Süer

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

DANIŞMA KURULU/SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

Doç. Dr. Evren Üstüner

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

Prof. Dr. Ferdi Tanır

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

Prof. Dr. 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

Prof. Dr. 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

Prof. Dr. Gökhan Çakmak

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

Prof. Dr. Gökmen Kahiloğulları

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

Prof. Dr. Göksal Keskin

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

Prof. Dr. Gülay Aral Akarsu

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

Prof. Dr. 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

Prof. Dr. 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

Prof. Dr. Hakan Akbulut

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

Doç. Dr. Kemal Sayar

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

Prof. Dr. Koray Ceyhan

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

Mark E. Rosenberg

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

Prof. Dr. Mehmet Armangil

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

Prof. Dr. Mehmet Bektaş

Serbest Hekim, Gastroenteroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-7644-4466
E-mail: info@drmemetbektas.com

Prof. Dr. Meltem Yüksel

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

Doç. Dr. 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

Doç. Dr. 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

Prof. Dr. Murat Varlı

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

Prof. Dr. Mustafa Şahin

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-4718-0083
E-mail: mustafasahin@ankara.edu.tr / drsahinmustafa@yahoo.com

Prof. Dr. Necmettin Tanrıöver

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

Prof. Dr. Nilüfer Yalçındağ

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

Prof. Dr. Nuray Yazihan

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

Prof. Dr. 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

Doç. Dr. 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

Prof. Dr. 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

Prof. Dr. Ömer Gülpınar

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

Prof. Dr. 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



DANIŞMA KURULU/SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

Prof. Dr. Ömür Aydın

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları
Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim
Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-3670-1728
E-mail: omuraydin@ankara.edu.tr

Prof. Dr. Önder Ergönül

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

Prof. Dr. Özgür Demir

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

Prof. Dr. 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

Prof. Dr. 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

Prof. Dr. 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

Prof. Dr. Serdar Aksöyek

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

Doç. Dr. Sinan Özkavukçu

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

Prof. Dr. 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

Prof. Dr. 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

Prof. Dr. 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

Prof. Dr. Şehsuvar Ertürk

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

Prof. Dr. Şevki Çelen

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

Prof. Dr. Şule Şengül

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

Prof. Dr. 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

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. 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

Derginin "Amaç ve Kapsam", "Yazarlara Bilgi" ve "Yayın Etiği" konularında bilgi almak için lütfen web sayfasına (<https://www.ankaratipfakultesimeccmuasi.net/>) başvurun.

Derginin editöryal ve yayın süreçleri ile etik kuralları ICMJE, WAME, CSE, COPE, EASE ve 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/Ulakbim TR Dizin, EBSCO (Central & Eastern European Academic Source), Gale, ProQuest, CABI, IdealOnline, J-GATE, Hinari, GOALI, ARDI, OARE, AGORA, Türk Medline, Embase ve Türkiye Atıf Dizini** tarafından indekslenir.

Dergi elektronik olarak yayınlanmaktadır.

İmtiyaz Sahibi: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Adına Zehra Aycan

Baş Editör: Neriman Defne Altıntaş

Please refer to the journal's webpage (<https://www.ankaratipfakultesimeccmuasi.net/>) for "Aims and Scope", "Instructions to Authors" and "Ethical Policy".

The editorial and publication process of Journal of Ankara University Faculty of Medicine are shaped in accordance with the guidelines of ICMJE, WAME, CSE, COPE, EASE, and 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/Ulakbim TR Dizin, EBSCO (Central & Eastern European Academic Source), Gale, ProQuest, CABI, IdealOnline, J-GATE, Hinari, GOALI, ARDI, OARE, AGORA, Türk Medline, Embase and Türkiye Atıf Dizini**.

The journal is published electronically.

Owner: Zehra Aycan on behalf of Journal of Ankara University Faculty of Medicine

Chief Editor: Neriman Defne Altıntaş

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

Davetli Derleme / Invited Review

- 122** **Multimodal Analgesia for Perioperative Pain Management**
Perioperatif Ağrı Yönetiminde Multimodal Analjezi
Fatma Candan Yerebakan, Fatih Kurt, Kutluhan Çınbay, Neslihan Alkış; Ankara, Türkiye
- Özgün Makaleler / Research Articles**
- 128** **Yüksek Sükroz Diyeti ile Beslenen Farelerde Cinsiyete Bağlı QT Uzaması**
Gender Specific QT Prolongation in High-Sucrose Fed Mice
Firat Akat, Leila Aryan Suatnur Şık, Elif Azra Arnous, Erkan Tuncay; Ankara, Türkiye
- 137** **The Management of Neonatal Chylothorax: Experience of a Tertiary Neonatal Referral Center**
Yenidoğanlarda Şilotoraksın Yönetimi: Üçüncü Basamak Tek Merkez Deneyimi
Yasemin Ezgi Köstekci, Elvis Kraja, Ergun Ergün, Emel Okulu, Ufuk Ateş, Ömer Erdev, Begüm Atasay, Saadet Arsan; Ankara, Türkiye
- 143** **Perception of Increased Anxiety Regarding Their Parents by Children Admitted to the Pediatrics Outpatient Clinic of a Training and Research Hospital during the COVID-19 Pandemic**
COVID-19 Pandemisi Sürecinde Bir Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne Başvuran Çocukların Ebeveynleri ile İlgili Artmış Kaygı Algısı
Sadettin Burak Açıkel, Emine Polat, Harun Terin, Mehmet Mustafa Yılmaz, Saliha Şenel; Ankara, Türkiye
- 149** **Otoantikör Pozitif Hashimoto Tiroiditi Hastalarının Klinik Özelliklerinin İncelenmesi: Tek Merkez Deneyimi**
Clinical Features of Patients with Autoantibody Positive Hashimoto Thyroiditis: A Single-Center Study
Özge Baş Aksu, Mustafa Şahin, Ercüment Kayhan Özyılmaz, Seda Nur Hatipoğlu, Asena Gökçay Canpolat, Özgür Demir, Rifat Emral, Murat Faik Erdoğan, Sevim Güllü, Vedia Gedik, Demet Çorapçioğlu; Ankara, Türkiye
- 156** **Jinekolojik Onkoloji Hastalarının Kemoterapinin Birinci ve Dördüncü Küllerindeki Sosyal Destek Düzeylerinin Karşılaştırılması**
Comparison of Social Support Levels of Gynecological Oncology Patients in the First and Fourth Cycles of Chemotherapy
Cemile Alaca, Zehra Özdemir, Gülsen Ataman, Esmâ Gökğün, Hatice Yıldırım, Özlem Öztürk, Yavuz Emre Şükür, Çağatayhan Öztürk, Salih Taşkın; Ankara, Türkiye
- 164** **Duraplastide Katlantı Tekniği ve Başarısının Değerlendirilmesi**
The Utility of Folding Technique in Duraplasty
Eyüp Bayatlı, Eray Serhat Aktan, Funda Seher Özalp Ateş, Onur Özgür, İhsan Doğan, Hasan Çağlar Uğur; Ankara, Manisa, Türkiye
- 169** **Prophylactic Application of Closed Incision Negative Pressure Therapy After High Risk Cardiothoracic Procedures: A Single Center Study**
Yüksek Riskli Kardiyotorasik Cerrahi İşlemler Sonrası Kapalı İnsizyon Negatif Basınç Tedavisinin Profilaktik Uygulaması: Tek Merkezli Çalışma
Nur Dikmen, Evren Özçınar, Zeynep Eyleten, Ahmet Rüçhan Akar; Ankara, Türkiye
- 174** **Siyaseti Bilimle Harmanlayan Hekimin Çalışmaları Üzerine Bir Araştırma: Prof. Dr. Türkan Akyol**
A Research on Studies of The Physician Who Has Blended Politics with Science: Prof. Dr. Türkan Akyol
Ahmet Sezgin, Serap Şahinoğlu; Çankırı, Ankara, Türkiye
- 188** **Sevelamer Improves Vascular Stiffness and Decreases Serum Uric Acid Levels in Patients Ongoing Hemodialysis**
Hemodiyaliz Hastalarında Sevelamer Vasküler Sertliği Düzeltmekte ve Serum Ürik Asit Düzeyini Azaltmaktadır
Bahar Gürlek Demirci, Emre Tutal, Zeynep Bal, Mehtap Erkmen, Siren Sezer; Ankara, Gaziantep, Türkiye
- 194** **Computed Tomography Angiography in Thoracic Outlet Syndrome**
Torasik Çıkış Sendromunda Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi
Atakan Küskün, Çetin Atasoy, Cemil Yağcı, Kırklareli, İstanbul, Ankara, Türkiye
- 201** **Clinicopathological and Prognostic Study in Patients with Crescentic Glomerulonephritis: A Thirteen Year Single Center Experience**
Kresentik Glomerülo nefritli Hastalarda Klinikopatolojik ve Prognostik Çalışma: On Üç Yıllık Tek Merkez Deneyimi
Şiyar Erdoğan, Rezzan Eren Sadioğlu, Gizem Kumru Şahin, Fatma Kaymakamtorunları, Saba Kiremitçi, Sim Kutlay, Kenan Keven, Gökhan Nergizoğlu, Kenan Ateş, Şehsuvar Ertürk, Şule Şengül; Ankara, Türkiye
- 209** **Evaluating the Utility of L1 Level Measurement as an Alternative to L3 in Assessing Myosteotosis on Computed Tomography**
Bilgisayarlı Tomografide Miyosteatozun Değerlendirilmesinde L3'e Alternatif Olarak L1 Seviye Ölçümünün Değerlendirilmesi
Atiye Cenay Karabörk Kılıç, Sümeyra Çayıröz, Sevcihan Kesen Özbek, Mustafa Kaya, Hüseyin Koray Kılıç, Gonca Erbaş; Ankara, Türkiye

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

- 215** **Erişkin Non-Kardiyotorasik Cerrahide Preoperatif Göğüs Hastalıkları Konsültasyonlarının İncelenmesi ve Risk Modifikasyonu: Retrospektif Bir Kohort Çalışma**
Examination of Preoperative Pulmonology Consultations and Risk Modification in Adult Non-Cardiothoracic Surgery: A Retrospective Cohort Study
Ela Erten, Nesrin Öcal, İlknur Oral, Deniz Doğan, Fatih Şimşek; Ankara, Türkiye
- Olgu Sunumları / Case Reports**
- 222** **Acute Dystonic Reaction Following Methylphenidate Discontinuation During Combination Therapy with Risperidone: A Case Study**
Risperidon Tedavisi ile Kombinasyon Kullanımında Metilfenidat Tedavisinin Kesilmesine Bağlı Gelişen Akut Distonik Reaksiyon: Bir Olgu Sunumu
Ümmühan Büyükkal, Rahime Duygu Temeltürk, Deniz Tekin; Ankara, Türkiye
- 227** **Primary Muscular Cystic Echinococcosis Disease: A Case Report and Review of the Literature**
Primer Musküler Kistik Ekinokokkoz Hastalığı: Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi
Arda Özdemir, Mert Ersan, Savaş Serel; Siirt, İstanbul, Ankara, Türkiye

Multimodal Analgesia for Perioperative Pain Management

Perioperatif Ağrı Yönetiminde Multimodal Analjezi

✉ Fatma Candan Yerebakan, ✉ Fatih Kurt, ✉ Kutluhan Çınbay, ✉ Neslihan Alkış

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

Abstract

Postoperative pain is an important problem which is a common condition in patients and can become chronic if left untreated. Ineffective pain management in the postoperative period may increase stress response and may cause vital changes on endocrine, respiratory, cardiovascular, gastrointestinal, and musculoskeletal systems and patient psychology. Side effects from the use of high-dose medication for pain management also increases complications. Multimodal analgesia applications aim to reduce the side effects that may occur with the use of high doses of a single agent by creating additive or synergistic effects by using analgesics with different mechanisms of action together. Therefore, protocols have been developed that aim to minimize complications, eliminate pain, accelerate recovery, encourage early ambulation and thus reduce the length of hospital stay. These include the Enhanced Recovery After Surgery protocols, which include multimodal analgesia and procedure-specific protocols. The aim of this review is to highlight the most optimal patient and procedure-specific perioperative pain management strategies in the light of available evidence.

Keywords: Postoperative pain, multimodal analgesia, ERAS, procedure-specific postoperative pain management

Öz

Postoperatif ağrı, hastalarda yaygın olarak görülen ve tedavi edilmediği takdirde kronikleşebilen önemli bir sorundur. Postoperatif dönemdeki etkisiz ağrı kontrolü, stres cevabı artırıp endokrin, solunum, kardiyovasküler, gastrointestinal, kas iskelet sistemleri bozukluklarına ve hasta psikolojisi üzerinde önemli değişikliklere yol açmaktadır. Ağrı kontrolünde yüksek doz ilaç kullanımından kaynaklanan yan etkiler de komplikasyonları artırmaktadır. Multimodal analjezi uygulamaları farklı etki mekanizmalarına sahip analjeziklerin birlikte kullanımıyla additif veya sinerjistik etki oluşturarak, tek ajanın yüksek doz kullanımıyla oluşabilecek yan etkileri azaltmayı amaçlar. Bu bağlamda komplikasyonlarını en aza indirmeyi, ağrıyı ortadan kaldırmayı, iyileşmeyi hızlandırmayı, erken ambulasyona teşvik etmeyi ve böylece hastanede kalış süresini azaltmayı amaçlayan protokoller geliştirilmiştir. Multimodal analjezi uygulamalarını içeren Cerrahi Sonrası Hızlandırılmış İyileşme protokolleri ve prosedür spesifik protokoller bunlardan bazılarıdır. Bu derlemenin amacı mevcut kanıtlar ışığında hasta ve prosedür spesifik olarak en optimal perioperatif ağrı yönetimi stratejilerini vurgulamaktır.

Anahtar Kelimeler: Postoperatif ağrı, multimodal analjezi, ERAS, prosedür spesifik postoperatif ağrı yönetimi

Introduction

Definition and Mechanism of Pain

The International Association for the Study of Pain defines pain as "the sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage or a similar unpleasant

condition". According to the World Health Organization, it can be classified according to anatomical, etiological, pathophysiological characteristics or duration. To perceive pain, some complex physiological events occur, these events together are called nociception and consist of four stages: transduction, transmission, modulation and perception (Figure 1).

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Fatma Candan Yerebakan

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

Phone: +90 541 732 42 91 E-mail: candanyerebakan@icloud.com ORCID ID: orcid.org/0009-0005-5034-9344

Received/Geliş Tarihi: 20.02.2024 Accepted/Kabul Tarihi: 14.06.2024



Transduction is the conversion of a nociceptive stimulus into an electrical signal at sensory nerve endings. Transmission involves the transport of the nociceptive impulse from the peripherals to the center through the nervous system. Modulation is the alteration of nociceptive information by endogenous mechanisms; amplifying, reducing, or blocking the initial signal. Perception reflects the effects of the nociceptive information on the psychological state, the emotional and physical experience of pain shaped by previous pain experiences.

Acute Postoperative Pain

Acute postoperative pain is a type of pain that develops in a patient who has undergone surgery as a result of previous illness, surgical intervention or both. If adequate analgesia is not provided, 10-15% of acute postoperative pain can turn into chronic pain (1). There are some predisposing factors for the development of chronic pain. These factors include young age, female gender, smoking history, depression, anxiety, sleeping disorders, negative affect, presence of preoperative pain, preoperative analgesic use and type/duration of surgery. Although it varies according to the type of surgery, it can turn into chronic pain in up to 80% after amputation surgery and up to 60% after mastectomy and inguinal hernia operations. In addition, a range of pathophysiologic responses involving various systems develop with acute pain in the postoperative

period. In the cardiovascular system, tachycardia, hypertension, increased myocardial oxygen consumption, increased risk of myocardial infarction, deep vein thrombosis may be seen. Decreased motility in the gastrointestinal system and urinary retention may be observed. Musculoskeletal spasms and immobility may be observed. In the neuroendocrine system, catecholamine, cortisol and insulin levels may increase and psychologically anxiety, fear and sleep disturbance may be observed. Especially in patients undergoing thoracic and upper abdominal surgery, inability to excrete secretions, atelectasis, hypoxemia and susceptibility to infection can be seen as a result of inability to use effective respiratory muscles due to pain. Therefore, pain relief is very important in terms of prevention of chronic pain development, reduction of metabolic and stress response, reduction of thromboembolic complications, preservation of cognitive functions, early mobilization and rehabilitation, reduction of hospital stay and cost. Furthermore, it has important effects on the patient outcomes and quality of life (2).

Pain Assessment Scales

When evaluating postoperative pain, the pain characteristics should be questioned in detail and pain intensity should be objectively evaluated with appropriate pain scales. It's important to ask about the characteristics of pain; the onset

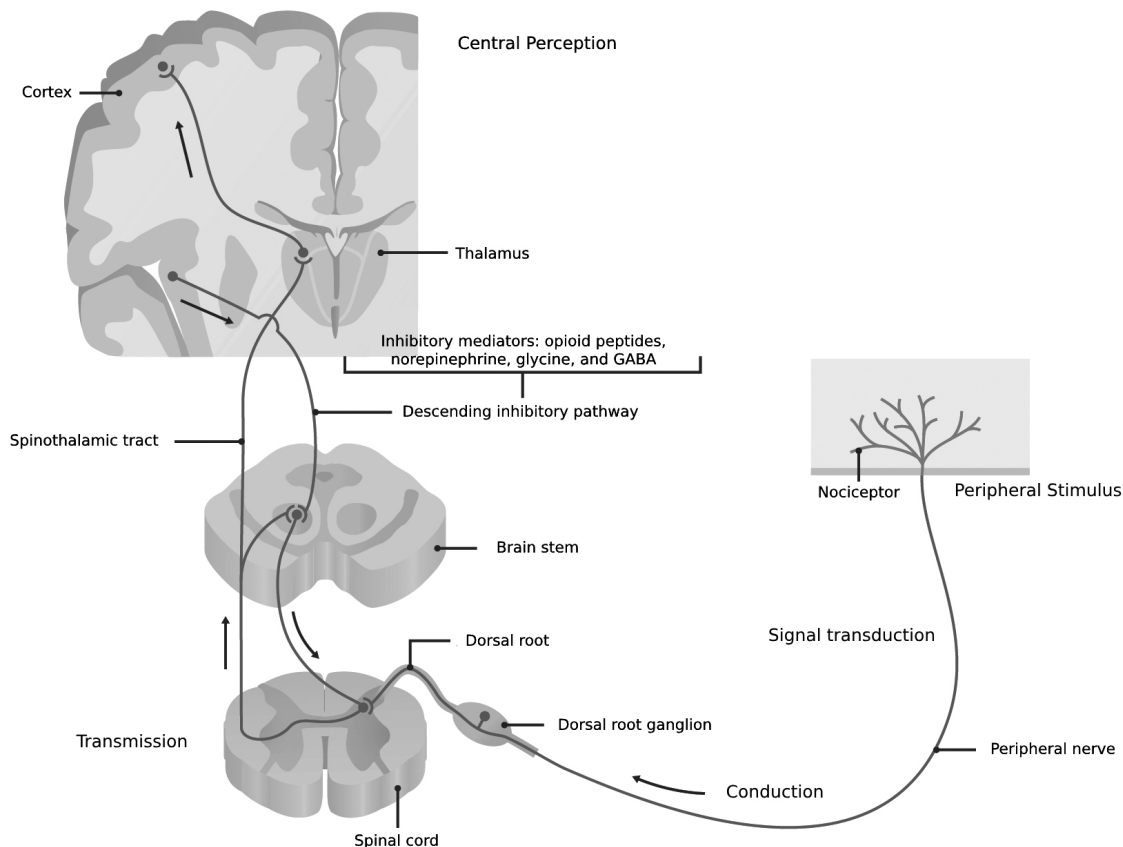


Figure 1: The pain pathway indicating the four processes involved in nociception: transduction, transmission, modulation and perception

pattern, location and radiation, texture, intensity, and duration, pain-relieving or aggravating factors, associated symptoms, and the effectiveness to previous pain treatments are important. Pain scales commonly used to assess the severity of pain include the visual analog scale, the numerical rating scale-11, the verbal pain intensity scale and the FACES scale (which is more suitable for children) (Figure 2).

Postoperative Pain Management and Multimodal Analgesia

Multimodal analgesia is the use of multiple analgesics and adjuvants together that offer pain relief through different mechanisms. When compared to using a single agent, it results in lower doses, better analgesia, reduced opioid requirements and fewer side effects. While an agent is providing peripheral desensitization, the other should provide central desensitization. The combined agents should produce a synergistic or additive effect.

Recent clinical data suggest that a paradoxical response to opioids may develop, that opioid-taking patients may actually become more sensitive to painful stimuli and thus result in hyperalgesia instead of analgesia. This phenomenon, known as opioid-induced hyperalgesia (OIH), is probably caused by up-regulation of the pro-nociceptive pathways within the central and peripheral nervous systems. Although hyperalgesia is traditionally associated with chronic pain, acute OIH may occur after intraoperative or postoperative administration of high doses of potent opioids. As a result, despite an increase in postoperative opioid use, it can cause paradoxically increased postoperative pain (3,4).

When considering the pharmacologic agents used in multimodal analgesia; paracetamol, whilst forming the basis, is the safest and most cost-effective non-opioid analgesic that inhibits central and partially peripheral prostaglandin synthesis.

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) act by inhibiting the cyclo-oxygenase enzyme and prostaglandin synthesis. They provide effective analgesia in mild to moderate pain and can be used as an adjunct to opioids in the treatment of more severe pain. NSAIDs and cyclooxygenase (COX) inhibitors have been shown to have equivalent analgesic efficacy after minor and major surgery. There is evidence to support that COX inhibitors are a better option for perioperative pain management due to reduced GI side effects and lack of antiplatelet activity (5).

Gabapentinoids act by inhibiting voltage-gated calcium channels. They are antiepileptic drugs that are often used as a treatment for chronic and neuropathic pain. There are reports of their use in breast, prostate and vertebral surgery as part of a multimodal analgesia regimen (6). Alpha-2 agonists act by stimulation of alpha-2 receptors in the dorsal horn of the spinal cord and attenuation of nociceptive signals. Alpha-2 agonists have come to the fore especially in bariatric surgery due to decreased opioid consumption and related side effects, although evidence regarding optimal dose regimens and postoperative use is insufficient (7). Ketamine acts by antagonizing N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in the brain and spinal cord. IV infusions at subanesthetic doses (<1 mg/kg) show anti-hyperalgesic and anti-allodynic effects. It may be preferred in patients with obstructive sleep apnea and opioid tolerance. Tramadol is a weak-acting synthetic opioid that acts through inhibition of serotonin and norepinephrine reuptake and activation of central μ -opioid receptors.

Magnesium acts through inhibition of glutamatergic synapses by upregulation of voltage-dependent Na⁺, K⁺, and Ca²⁺ channels and by blocking NMDA receptors. It can be used in multimodal analgesia regimens at 50 mg/kg bolus doses followed by 8 mg/kg/h infusion (8).

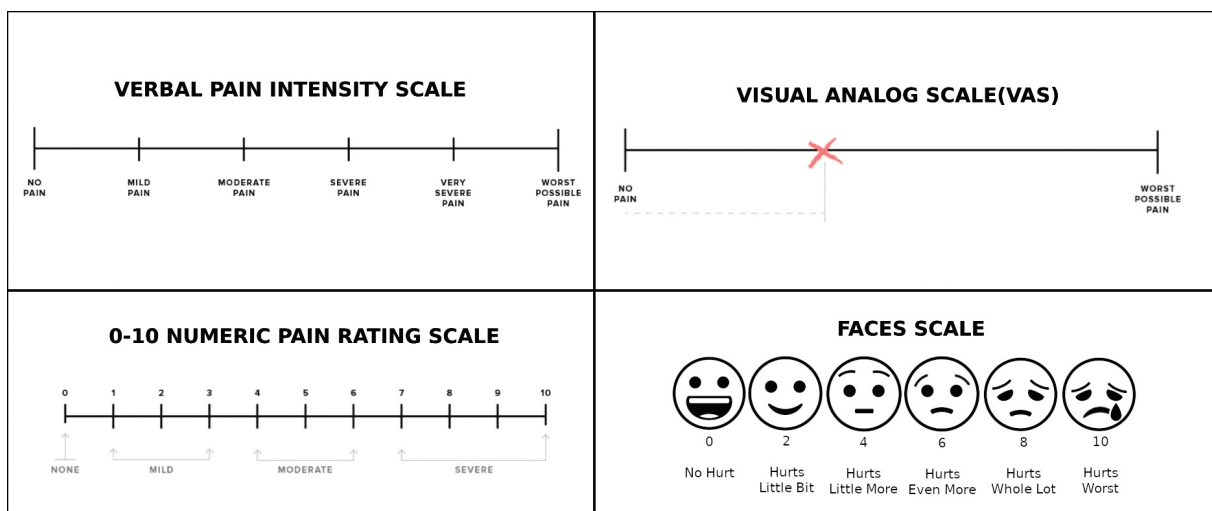


Figure 2: Examples of pain assesment tools

Lidocaine is an amide type local anesthetic with analgesic, anti-inflammatory and anti-hyperalgesic properties. It acts by inhibition of glutamatergic synapses and Na⁺ channel blockade by blocking NMDA receptors. It is available as 1–2 mg/kg IV bolus followed by 1–2 mg/kg/h continuous iv infusion continuing up to 24–48 hours postoperatively. Studies have shown that lidocaine infusions have analgesic efficacy equivalent to epidural analgesia in patients undergoing cytoreductive surgery-hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with open abdominal surgery (9).

In addition to these applications, neuraxial blocks, peripheral nerve blocks and wound infiltrations including local anesthetic drug applications are included. Plane blocks such as trans-abdominal plane block, serratus plane block, quadratus lumborum block, erector spinae plane block, pectoral nerve block can be used for thoracic surgery, breast surgery and abdominal surgery. Thoracic epidural analgesia is the gold standard method of analgesia in patients undergoing open colorectal and thoracic surgery. Quadratus lumborum block may be an alternative to epidural analgesia as it provides somatic and visceral analgesia between T4–L4. Spinal analgesia can be administered as an adjunct to general anesthesia in laparoscopic procedures using opioids, local anesthetics or a combination of both agents. Intrathecal opioids act by blocking the transmission of Substance-P.

ERAS and Procedure Specific Postoperative Pain Management

ERAS is a brand of good clinical practices that is used to describe the concept of multimodal perioperative interventions to improve postoperative outcomes. Procedure Specific Postoperative Pain Management (PROSPECT) is an organization with pragmatic recommendations for an evidence-based, procedure-specific pain control methods, covering preoperative, intraoperative and postoperative periods and including implementation recommendations that are compatible with ERAS protocols. The preoperative evaluation of PROSPECT includes assessing preoperative pain, opioid use, previous bad experience, inappropriate expectations of the patient, level of anxiety about the surgical outcome, psychological status, and functional pain status. It then includes patient preparation, education, information and control of current pain. Recommendations are based on many evidence-based studies specific to different surgeries.

PROSPECT recommendations for some of the common surgical practices are listed as follows; craniotomy includes preoperative and intraoperative paracetamol, non-steroidal anti-inflammatory agents, scalp block, incision site infiltration and IV dexmedetomidine infusion. In the postoperative period, paracetamol, non-steroidal anti-inflammatory agents and opioids as rescue analgesics are available. Gabapentinoids, IV

magnesium, and IV lidocaine infusions are not recommended due to lack of sufficient studies (10).

Sternotomy includes preoperative and intraoperative paracetamol, NSAIDs, dexmedetomidine and magnesium infusion as an adjunct especially when basic analgesics are not available, parasternal block or surgical wound infiltration. Non-pharmacologic therapies such as music and massage are also recommended in addition to pharmacologic treatment. Postoperative paracetamol, NSAIDs and opioids as rescue analgesics are available. Non-recommended applications include COX inhibitors, gabapentinoids, iv ketamine, IV lidocaine, epidural analgesia and intrathecal opioids (11). In open-heart surgery, studies have shown that the combination of erector spinae plane (ESP) and superficial parasternal intercostal plane blocks reduces patients' pain scores and the need for postoperative morphine (12).

Cesarean section includes preoperative intrathecal long-acting opioid or epidural long-acting opioids and oral paracetamol. After delivery, intraoperative IV paracetamol, NSAIDs, IV dexamethasone, local wound site infiltrations and regional anesthesia techniques [transversus abdominis plane (TAP) block, ESP block, quadratus lumborum block (QLB)] are recommended if intrathecal morphine was not used. Postoperative oral or intravenous paracetamol, NSAIDs and opioids are recommended as a last-line rescue analgesic if other analgesics have not been used. TENS, Joel-Cohen incision as a surgical technique, non-closure of the peritoneum, and abdominal corsets are also among the current recommendations. Gabapentinoids, IV ketamine, dexmedetomidine and patient-controlled epidural analgesia are not recommended (13).

In patients undergoing elective cesarean section under spinal anesthesia without intrathecal morphine, compared with TAP block, ESP block provides more effective pain relief, has a longer duration of analgesic effect, prolongs the time to first analgesic requirement, is associated with less tramadol consumption. In another study with QLB and ESP block (ESPB), both QLB and ESPB were shown to provide superior analgesia and quality of recovery compared to standard care (14,15).

Video-assisted thoracoscopic surgery (VATS); intraoperative parol and NSAIDs are recommended, although the strength of recommendation is not as high as in other operations. Postoperative paracetamol, NSAIDs, COX inhibitors, and rescue opioids are also recommended at lower levels. Among the regional analgesia techniques, paravertebral block (PVB), ESPB and serratus anterior plane block (SAPB) are recommended as single injection or continuous infusion with catheter technique (16).

SAPB and PVB are well known to reduce pain levels after VATS. The combination of SABP + PVB has been shown to be beneficial for better pain management in VATS compared to SABP or PVB alone (17).

Complex vertebral surgery includes preoperative and intraoperative NSAIDs, COX inhibitors and iv ketamine infusion. NSAIDs and COX inhibitors continue to be recommended in the postoperative period. Although paracetamol is recommended at all stages, the strength of recommendation is not as high as in other surgical procedures. Practices that are not recommended due to limited evidence specific to this procedure include erector spina plane block, iv lidocaine, dexmedetomidine infusion, epidural and intrathecal opioid applications. Although gabapentinoids are not recommended in prospectus data due to their side effect profile, recent publications support the use of perioperative gabapentinoids in vertebral surgery (18).

In a study investigating the effects of analgesic agents administered in vertebral surgeries using intra-operative neuromonitoring, it was observed that high doses of ketamine, dexmedetomidine and lidocaine given as infusion decreased intraoperative neurophysiological monitoring signal quality, while the effects of magnesium, gabapentinoids and methadone could not be measured due to the lack of clinical data (19).

Oncologic breast surgery includes preoperative and intraoperative use of non-steroidal anti-inflammatory agents and gabapentinoids, especially paracetamol and dexamethasone. In addition, regional techniques are recommended and paravertebral plane block is the first choice. In cases without axillary lymph node excision, the use of pectoralis plane block is recommended. Postoperative recommendations include paracetamol, non-steroidal anti-inflammatory agents, COX inhibitors, but rescue opioid analgesia and continuous analgesia through the catheter is recommended if a PVB catheter is available (20). Reduced pain scores and decreased incidence of chronic pain were also observed in patients undergoing oncologic breast surgery who underwent a combination of serratus and pectointercostal plane block (21,22).

Conclusion

In conclusion, in the light of all these data, it is emphasized that post-operative pain management of each procedure must be patient centered. First of all, it is of great importance to recognize pain well and to provide effective treatment in line with multimodal analgesia methods and procedure-specific applications. It should be realized that dynamic postoperative pain control and management can provide early recovery, early ambulation, early rehabilitation and early discharge, as well as preventing the negative effects of inappropriate pain control such as increased complications, chronic pain and prolonged hospital stay.

Ethics

Authorship Contributions

Concept: F.C.Y., F.K., K.Ç., N.A., Design: F.C.Y., F.K., K.Ç., N.A., Analysis or Interpretation: N.A., Literature Search: F.C.Y., F.K., K.Ç., Writing: F.C.Y., F.K., K.Ç., N.A.

Conflict of Interest: The authors have no financial disclosures that would be a potential conflict of interest with the current manuscript.

Financial Disclosure: No financial and non-financial benefits have been received or will be received from any party related directly or indirectly to the subject of this article.

References

- Schug SA, Bruce J. Risk stratification for the development of chronic postsurgical pain. *Pain Rep.* 2017;2:e627.
- Yang MMH, Hartley RL, Leung AA, et al. Preoperative predictors of poor acute postoperative pain control: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2019;9:e025091.
- Wu CL, Raja SN. Treatment of acute postoperative pain. *Lancet.* 2011;377:2215-2225.
- O'Neill A, Lirk P. Multimodal Analgesia. *Anesthesiol Clin.* 2022;40:455-468.
- Rømsing J, Møiniche S. A systematic review of COX-2 inhibitors compared with traditional NSAIDs, or different COX-2 inhibitors for post-operative pain. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48:525-546.
- Karaaslan A, Gok S, Basaran R. The preoperative use of gabapentinoids for the treatment of acute postoperative pain following lumbar spine fixation surgery. *World Neurosurg.* 2023;178:e57-e64.
- Tian C, Malhan RS, Deng SX, et al. Benefits of dexmedetomidine on postoperative analgesia after bariatric surgery. *Minerva Anesthesiol.* 2022;88:173-183.
- Tavanaei R, Rezaee-Naserabad SS, Alizadeh S, et al. Analgesic Effects of Preoperative Combination of Oral Pregabalin and Intravenous Magnesium Sulfate on Postoperative Pain in Patients Undergoing Posterolateral Spinal Fusion Surgery: A 4-arm, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2024;36:134-141.
- Tejedor A, Bijelic L, Polanco M, et al. Intravenous lidocaine infusion compared to thoracic epidural analgesia in cytoreductive surgery with or without heated intraperitoneal chemotherapy. A retrospective case-cohort study. *Eur J Surg Oncol.* 2023;49:597-603.
- Mestdagh FP, Lavand'homme PM, Pirard G, et al. Pain management after elective craniotomy: A systematic review with procedure-specific postoperative pain management (PROSPECT) recommendations. *Eur J Anaesthesiol.* 2023;40:747-757.
- Maeßen T, Korir N, Van de Velde M, et al. Pain management after cardiac surgery via median sternotomy: A systematic review with procedure-specific postoperative pain management (PROSPECT) recommendations. *Eur J Anaesthesiol.* 2023;40:758-768.
- Dost B, Kaya C, Turunc E, et al. Erector spinae plane block versus its combination with superficial parasternal intercostal plane block for postoperative pain after cardiac surgery: a prospective, randomized, double-blind study. *BMC Anesthesiol.* 2022;22:295.
- Roofthoof E, Joshi GP, Rawal N, et al. PROSPECT guideline for elective caesarean section: Updated systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. *Anaesthesia.* 2021;76:587-589.

14. Boules ML, Goda AS, Abdelhady MA, et al. Comparison of Analgesic Effect Between Erector Spinae Plane Block and Transversus Abdominis Plane Block After Elective Cesarean Section: A Prospective Randomized Single-Blind Controlled Study. *J Pain Res.* 2020;13:1073-1080.
15. Mostafa M, Nasr MA, Fawzy M, et al. The analgesic effect of transmuscular quadratus lumborum block versus erector spinae plane block for women undergoing elective Cesarean section: A randomized controlled trial. *Br J Pain.* 2023;17:438-446.
16. Feray S, Lubach J, Joshi GP, et al. PROSPECT guidelines for video-assisted thoracoscopic surgery: A systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. *Anaesthesia.* 2022;77:311-325.
17. Leviel F, Fourdrain A, Delatre F, et al. S erratus anterior plane block alone, paravertebral block alone and their combination in video-assisted thoracoscopic surgery: The THORACOSOPIC double-blind, randomized trial. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2024;65:ezae082.
18. Waelkens P, Alsabbagh E, Sauter A, et al. Pain management after complex spine surgery: A systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. *Eur J Anaesthesiol.* 2021;38:985-994.
19. Ma K, Bebawy JF, Hemmer LB. Multimodal Analgesia and Intraoperative Neuromonitoring. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2023;35:172-176.
20. Jacobs A, Lemoine A, Joshi GP, et al. PROSPECT guideline for oncological breast surgery: a systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. *Anaesthesia.* 2020;75:664-673.
21. Hozien AI, Helmy AM, Koptan HM, et al. Analgesic Effect of Addition of Pectointercostal Block to Serratus Anterior Plane Block in Breast Surgeries: A Randomized, Controlled Trial. *Pain Physician.* 2023;26:E679-E685.
22. Garcia V, Wallet J, Leroux-Bromberg N, et al. Incidence and characteristics of chronic postsurgical pain at 6 months after total mastectomy under pectoserratus and interpectoral plane block combined with general anesthesia: A prospective cohort study. *Reg Anesth Pain Med.* 2024;49:36-40.

Yüksek Sükroz Diyeti ile Beslenen Farelerde Cinsiyete Bağlı QT Uzaması

Gender Specific QT Prolongation in High-Sucrose Fed Mice

© Fırat Akat¹, © Leila Aryan^{2,3}, © Suatnur Şık², © Elif Azra Arnous¹, © Erkan Tuncay^{2,4}

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Ankara Üniversitesi, Kök Hücre Enstitüsü, Ankara, Türkiye

⁴Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Disiplinlerarası Sinir Bilimleri Bölümü, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: İnsülin direnci ve buna bağlı olarak gelişen metabolik sinyallerdeki azalmalar, kalp yetmezliğinin gelişmesinde önemli bir faktör olarak ortaya çıkmaktadır. Özellikle artan obezite, kardiyorenal metabolik sendrom ve yaşlanan nüfusumuzdaki epidemik artış nedeniyle daha fazla önem kazanmaktadır. Çalışmamızın amacını metabolik sendromun en önemli bileşeni olan insülin direncinde QT uzamasının cinsiyete bağlı karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi oluşturmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 8 haftalık Balb/c cinsi dişi ve erkek fareler kullanılmıştır. Fareler 14 hafta boyunca standart kemirgen yemi ve yüksek sükroz içeren (%32; w/v) musluk suyu ile beslenerek insülin direnci modeli oluşturulmuştur. Kontrol gruplarındaki hayvanlar ise standart kemirgen yemi ve musluk suyu ile beslenmiştir. Kontrol ve yüksek sükroz diyeti ile beslenen erkek ve dişi farelerde vücut ağırlıkları, açlık kan glikoz düzeyleri, oral glikoz tolerans testi kullanılarak insülin direnci, yem ve sıvı tüketimleri ile elektrokardiyografik (EKG) parametreleri ölçülmüştür.

Bulgular: Çalışmamızda 14 hafta boyunca içme suyu olarak %32'lik sükroz çözeltisi tüketen erkek farelerde açlık kan şekeri düzeyinin arttığı ve insülin direncinin geliştiği gözlenirken dişi farelerde bir değişim gözlenmemiştir. Elde edilen sonuçlarda hem dişi hem de erkek farelerde yem tüketimi deney süresince azalırken vücut ağırlıkları değişmemiştir. Haftalık sıvı tüketimleri ise erkek farelerde değişmezken dişilerde artmıştır. Aynı zamanda haftalık kalori alımının da sükroz gruplarında iki cinsiyette de kontrole göre anlamlı düzeyde arttığı gözlenmiştir. EKG parametreleri incelendiğinde erkek farelerde kontrole göre bir değişim görülmezken, metabolik açıdan bozulma görülmeyen dişi farelerde QT uzaması gözlenmiştir.

Sonuç: Elde edilen sonuçlarda insülin direnci gözlenen erkek farelerde, EKG parametrelerinde bir değişim gözlenmezken metabolik açıdan bozulma görülmeyen dişi farelerde QT uzaması görülmesi, dişi farelerin metabolik değişim görülmezsizin şeker tüketimi nedeniyle gerçekleşen QT uzamasına karşı daha hassas olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Fare, cinsiyet farkı, metabolik sendrom, sükroz, insülin direnci, uzun-QT

Abstract

Objectives: The increase in insulin resistance and its impact on cardiac insulin metabolic signaling is becoming a significant contributor to heart failure, especially given the escalating rates of obesity, cardiorenal metabolic syndrome, and our aging population. Our study aims to comparatively evaluate the development of insulin resistance and the occurrence of QT lengthening depending on gender.

Materials and Methods: In our study, 8-week-old Balb/c female and male mice were used. An insulin resistant model was induced by feeding mice with standard rodent chow and tap water containing high sucrose (32%; w/v) for 14 weeks. Animals in the control groups were fed with standard rodent chow and tap water. Body weights, fasting blood glucose levels, insulin resistance using oral glucose tolerance test, food and water consumption, and electrocardiographic (ECG) parameters were measured in control and metabolic syndrome group male and female mice.

Results: The present study showed that fasting blood glucose levels were increased and insulin resistance was developed in male mice consuming 32% sucrose solution for 14 weeks, while no change was observed in female mice. According to the results, chow consumption was decreased both

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Erkan Tuncay

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 312 595 82 01 E-posta: etuncay@medicine.ankara.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0002-6675-2534

Geliş Tarihi/Received: 27.11.2023 Kabul Tarihi/Accepted: 11.06.2024



in male and female mice, while their body weight was not changed. Water consumption was not changed in males, while it increased in females. It was also observed that caloric intake increased significantly as a result of high-sucrose diet compared to control in both genders. No change was observed in ECG parameters of male mice, while QT was lengthened in female mice with insulin resistance, which did not show any metabolic deterioration.

Conclusion: Our results showed that no change in ECG parameters was observed in male mice with insulin resistance, while QT lengthening observed in female mice with sucrose feeding without metabolic deterioration, suggesting that female mice are more sensitive to QT lengthening induced by sugar independent of metabolic changes.

Keywords: Mouse, sex difference, metabolic syndrome, sucrose, insulin resistance, long-QT

Giriş

Metabolik sendrom (MetS), insülin direnci, abdominal obezite, dislipidemi ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini artıran sistemik bozuklukların birbirine eklendiği bir hastalık kümesidir. MetS, Avrupa ve Amerika'daki nüfusun yaklaşık %24'ünü etkilerken (1), Türkiye genelinde 30 yaş ve üzerindeki nüfusta 9,2 milyon kişide tespit edilmiştir (2). MetS teşhisi için çeşitli yaklaşımlar (Tablo 1) olsa da temelde santral obezite, insülin direnci, dislipidemi ve hipertansiyon kriterlerinde uzlaşmaktadır.

MetS'te patofizyolojisinin en önemli bileşeni glikoz homeostazisinde meydana gelen bozulmadır. MetS kaynaklı birçok bozulma insülin hassasiyetinin kaybı nedeniyle gerçekleşir (4). Mevcut çalışmada insülin direncinin yüksek sükrözlu besleme ile oluşturulması planlanmıştır.

Uzun QT sendromu (UQTS), kalpte görülen bir iletim bozukluğu türüdür. "Uzun QT" ismi elektrokardiyografide (EKG) izlenen QT aralığında meydana gelen süre uzamasından gelmektedir (5). Ancak QT aralığı kalp hızından etkilendiğinden teşhis için kalp hızına göre düzeltilen düzeltilmiş QT (QTc) değeri kullanılır (6,7). UQTS düzensiz kalp atışına neden olarak bayılma, boğulma, nöbet veya ani ölümlere neden olabilir (8). UQTS egzersiz veya stres tarafından tetiklenebilir (Şekil 1) (9-11).

Her ne kadar UQTS'nin kalıtsal özelliği baskın olsa da QT intervalinde meydana gelen uzama (QT uzaması) sonradan da ortaya çıkabilir. Elektrolit düzeyi anomalileri, yeme bozuklukları, koroner arter hastalıkları ve bradiaritmiler QT uzamasına neden olabilir (12). Obezite ve obeziteye bağlı hastalıkların (diyabet, MetS, hipertansiyon vs.) QT uzamasına neden olduğu ve bu uzamanın kalpteki iyon kanallarının aktivitesinin değişmesi nedeniyle gerçekleştiği bildirilmiştir (13,14). Ancak metabolik değişimler ile QT uzaması arasındaki ilişki henüz tam anlamıyla açıklığa kavuşturulamamıştır. Kadınlarda ölçülen QT intervali, erkeklere göre uzundur (15). Ayrıca kadınlarda QT uzaması görülme sıklığı erkeklere göre fazladır (16). Araştırmacılar bu farklılığın nedeninin cinsiyet hormonlarının iyon kanalları üzerindeki etkileri olduğunu bildirmektedir (11).

Önemli bir toplum sağlığı problemi olan MetS ve MetS'e bağlı KVH gelişimine karşı koruyucu ve tedavi edici stratejilerin

geliştirilmesi için deney hayvanı modellerine ihtiyaç vardır. MetS modelleri genetik modeller, diyet ve ilaçla oluşturulan modeller olmak üzere üç başlık altında sınıflandırılabilir (17). Diyet ile oluşturulan modeller, hem hastalığın gelişimini daha iyi taklit etmeleri hem de maliyet olarak daha ucuz olmaları nedeniyle literatürde sıkça tercih edilmektedir.

Literatürde fareler ile yapılan çeşitli MetS model çalışmaları bulunmakla birlikte Balb/c cinsi farelerle yapılan oldukça

Tablo 1: Tıp dünyasının prestijli kuruluşlarının belirlediği metabolik sendrom tanı kriterleri [Conn ve ark.'dan (3) değiştirilerek alınmıştır]

Grup	Tanı Kriterleri
Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği (AACE)	Hekimin klinik görüşü ile birlikte verilen kriterlerin kombinasyonu gereklidir. <ul style="list-style-type: none"> • Santral obezite • Hipertansiyon • Glukoz intoleransı • Enflamasyon • Düşük HDL-C
Amerikan Kalp Birliği/ Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III (AHA/NCEP ATP III)	Verilen kriterlerden üç tanesinin sağlanması gerekmektedir: <ul style="list-style-type: none"> • Santral obezite • Hipertansiyon • Yüksek açlık kan şekeri • Hipertrigliseridemi • Düşük HDL-C
Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu (EGIR)	Artmış plazma insülin düzeyi ve verilen kriterlerden ikisinin sağlanması gerekmektedir: <ul style="list-style-type: none"> • Santral obezite • Hipertansiyon • Yüksek açlık kan şekeri • Hipertrigliseridemi
Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF)	Santral obezite ve verilen kriterlerden ikisinin sağlanması gerekmektedir: <ul style="list-style-type: none"> • Hipertansiyon • Yüksek açlık kan şekeri • Hipertrigliseridemi • Düşük HDL-C
Dünya Sağlık Örgütü (WHO)	Glukoz intoleransı, diyabet veya insülin direncine ek olarak verilen kriterlerden ikisinin sağlanması gerekmektedir: <ul style="list-style-type: none"> • Santral obezite • Hipertansiyon • Hipertrigliseridemi • Mikroalbuminüri

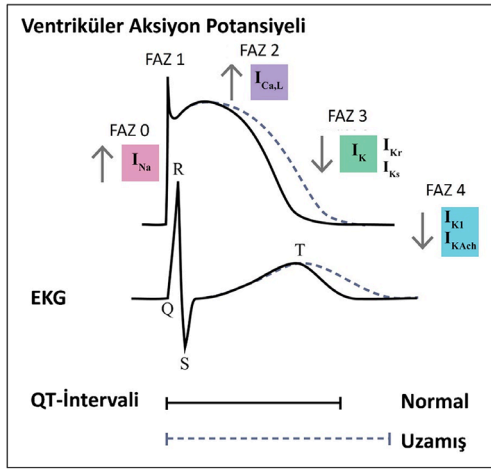
HDL-C: Çok yüksek iyi kolesterol

az sayıda çalışmaya rastlanmıştır (18,19). Mevcut çalışma Balb/c farelerde yüksek sükröz ile insülin direnci oluşturmayı hedeflemesi ve bu modelde QT uzamasının cinsiyete göre karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi açısından özgünlük taşımaktadır.

Gereç ve Yöntem

Grupların Oluşturulması ve Etik İzin

Çalışmamızda kullanılan deney hayvanları ve uygulanan deneysel protokoller için Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan (AÜ-HADYEK) izin alınmıştır (karar no.: 2023-16-155, tarih: 13.09.2023).



Şekil 1: Ventriküler aksiyon potansiyelinin ve uzun QT'nin elektrofizyolojik temeli [Vink ve ark'dan (11) değiştirilerek alınmıştır]

↑: Hücre içine giriş ↓: Hücre dışına çıkış, EKG: Elektrokardiyografi

Tablo 2: Çalışmada kullanılan standart kemirgen yeminin (Korkutelim Yem, Antalya, Türkiye) ve hazırlanan sükröz solüsyonunun içeriği			
Standart Kemirgen Yeminin İçeriği		Sükröz Çözeltisinin İçeriği	
Madde	Yüzdesi (%)	Madde	Yüzdesi (%)
Karbonhidrat	48,80	Şeker (Sükröz)	32 (w/v)
Ham protein	23,50	Musluk suyu	
Ham selüloz	6,50		
Ham kül	4,91		
Ham yağ	3,00		
Lizin	1,30		
Fosfor	0,74		
Kalsiyum	0,62		
Metiyonin	0,43		
Sodyum	0,04		
Nem	10,16		
Enerji (kcal/100 g)	320,20	Enerji (kcal/100 mL)	126,08

Laboratuvara getirilen 8 haftalık, Balb/c cinsi, dişi ve erkek fareler, bir haftalık adaptasyonun ardından rastgele dört gruba ayrılmışlardır:

1. Kontrol grubu erkek fareler (K♂) (n=8),
2. Sükröz ile beslenen erkek fareler (S♂) (n=7),
3. Kontrol grubu dişi fareler (K♀) (n=5),
4. Sükröz ile beslenen dişi fareler (S♀) (n=8).

Hayvanlar deneyler süresince Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda sabit sıcaklık (21-23 °C) ve bağlı nemde (%40-45), 12 saatlik aydınlık/karanlık döngüsü sağlanan hayvan odasında barındırılmıştır. Kontrol gruplarındaki hayvanların standart kemirgen yemi (Tablo 2) ve musluk suyuna ad libitum erişimleri sağlanırken, S♂ ve S♀ gruplarındaki hayvanlara standart sıçan yemi ile birlikte %32'lik (w/v) sükröz çözeltisi içme suyu olarak verilmiştir. Sükröz piyasada halihazırda bulunabilen pancardan üretilen aynı marka toz şekerin temini ile sağlanmıştır. Deney hayvanları sükröz çözeltisi ile 14 hafta boyunca beslenmiştir. Sükröz çözeltisi ve sadece musluk suyu içeren suluklar haftada iki kere değiştirilmek suretiyle, eşit hacimde tüm kafeslere verilmiştir. Özellikle şekerli suluklardaki bakteri üremesini engellemek için her suluk değişiminde tüm suluklar yıkanmıştır.

Metabolik Parametrelerin Takibi

Hayvanlar laboratuvara alınır alınmaz vücut ağırlığı ve açlık kan şekeri düzeyleri ölçülmüştür. Deneye dahil edilen hayvanların başlangıç ağırlıkları ve açlık kan glikoz düzeyleri gruplar arasında fark olmamasına özen gösterilmiştir (p>0,05). Tüm hayvanların sıvı tüketimleri haftada iki kez, yem tüketimleri ise haftada bir kez ölçülerek kayıt altına alınmıştır.

Birinci ayın sonunda hayvanların insülin hassasiyetinin tayini için oral glikoz tolerans testi (OGTT) uygulanmıştır (20). OGTT testi için 6 saat boyunca aç bırakılan hayvanlara 2 g/kg dozunda glikoz çözeltisi [D(+)-Glucose, Merck Millipore Cat.No: 108337; musluk suyunda çözüldü] gavaj yoluyla verilmiştir. Hayvanların gavaj öncesi, gavajı takiben 15, 30, 60 ve 120. dakikalardaki kan glikoz düzeyleri ölçülmüştür. Elde edilen değerlerle kan şekeri-zaman grafikleri çizilerek, eğriler ve eğrilerin altında kalan alan gruplar arasında karşılaştırılmıştır. OGTT ölçümleri protokol sonuna kadar her ay ölçülerek kayıt altına alınmıştır.

Kan glikoz düzeyi kuyruğun uç kısmından yapılan ufak bir kesiyle açığa çıkartılan venöz kan kullanılarak ölçülmüştür. İlk damla doku kalıntılarını uzaklaştırmak için silinmiş, ikinci damlada kan glikoz düzeyi ölçümü glikometre (VitalPlus 2 Blood Glucose Monitoring System) ile gerçekleştirilmiştir.

EKG Ölçümleri

EKG ölçümleri sakrifikasyondan bir hafta önce gerçekleştirilmiştir. Fareler hafif sedasyon altında (Ketamin 50 mg/kg; Ksilazin 10 mg/kg) toprak izolasyonu yapılmış Faraday kafesine alınmıştır. Sağ kol, sol kol ve sol bacağa yerleştirilmek üzere 2 aktif ve 1 toprak olarak görev yapan iğne elektrotlar kullanılarak EKG kayıtları BIOPAC MP35 (Biopac Systems Inc. Kaliforniya, ABD) sistemiyle çevrimiçi olarak kaydedilmiştir. Deney boyunca hafif sedasyon altında olan hayvanlarda hipotermi gelişimini engellemek için aynı sistemin ısıtıcı ünitesi kullanılmıştır. Elde edilen EKG traselerinden, QRS kompleksinin dalga boyu, QRS süresi, P ve T dalgalarının dalga boyu, PR, RR ve QT intervalleri ölçülmüştür. Elde edilen QT intervali değerleri Bazett'in formülü (Formül 1) kullanılarak düzeltilmiş ve QT (QTc) olarak sunulmuştur.

Formül 1: Bazett'in QT intervali düzeltme formülü (6,7).

$$QTc = QT / \sqrt{RR}$$

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için Graph Pad Prism (Prism 8) programı kullanılmıştır. Tüm veri setlerine Shapiro-Wilk testi uygulanarak veri setinin normal dağılım gösterip göstermediği anlaşılmıştır. Denek sayısının da yeterli olması nedeniyle verilerin parametrik test varsayımlarını sağladığı kabul edilmiş, kontrol ve sükröz grubu karşılaştırmaları Bağımsız örneklerde t-testi ile yapılmıştır. Kan şekeri ve vücut ağırlığı gibi tekrarlı olarak takip edilen parametreler için Repeated Measures ANOVA ile analiz yapılmıştır. Veriler ortalama \pm standart sapma halinde sunuldu ve istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

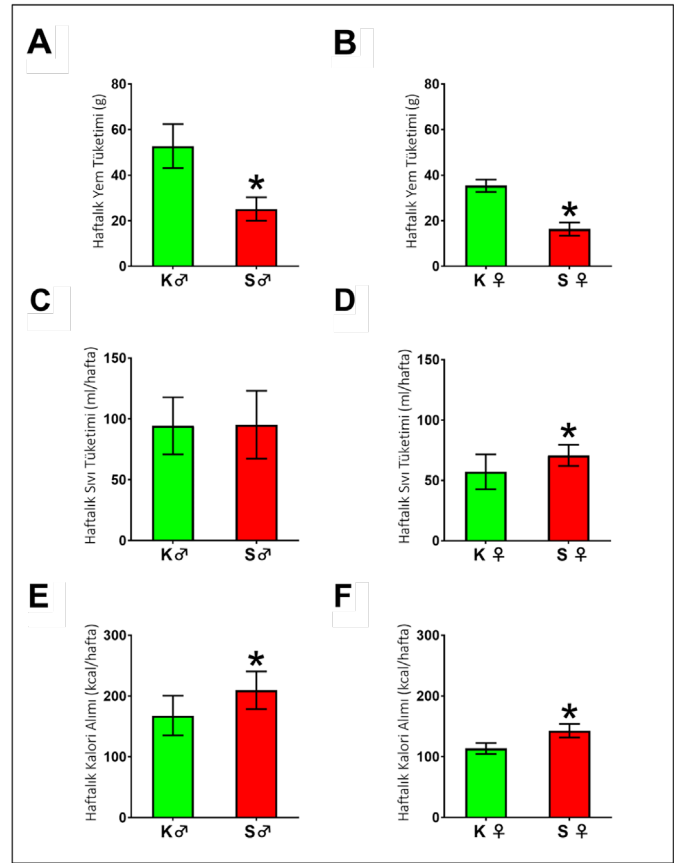
Yem, Sıvı Tüketimi ve Toplam Kalori Alımı

Hayvanların yem, sıvı tüketimi ve toplam kalori alımı değerleri Şekil 2'de sunulmuştur. Haftalık yem tüketimi hem erkek hem de dişi sükröz gruplarında kontrole göre anlamlı düzeyde azalma göstermiştir (sırasıyla $p < 0,0001$; $p < 0,0001$). Erkek farelerde sıvı tüketimi gruplar arasında fark göstermezken ($p = 0,9252$), dişi farelerde sükröz grubunda sıvı tüketimi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur ($p = 0,002$). Tablo 2'de verilen içeriklere göre hesaplanan toplam kalori alımı değerleri karşılaştırıldığında hem dişi hem de erkek farelerde sükröz gruplarının kontrole göre daha fazla kalori aldıkları anlaşılmıştır (sırasıyla $p = 0,0035$; $p < 0,0001$).

Hayvan Takip Parametreleri

Vücut Ağırlıkları

Hayvanların vücut ağırlıkları deney protokolü boyunca haftalık olarak takip edilmiştir (Şekil 3). Hayvanların başlangıç



Şekil 2: Hayvanların yem, sıvı tüketimleri ve toplam kalori alımları. Tüketim ve kalori alımı değerleri hayvan başına ve haftalık olarak hesaplanmıştır. A) Erkek farelerde yem tüketimi, B) Dişi farelerde yem tüketimi, C) Erkek farelerde sıvı tüketimi, D) Dişi farelerde sıvı tüketimi, E) Erkek farelerde haftalık kalori alımı, F) Dişi farelerde haftalık kalori alımı değerleri (Ort. \pm SS; *: $p < 0,05$ vs. Kontrol)

Ort.: Ortalama, SS: Standart sapma, K: Kontrol, S: Sükröz

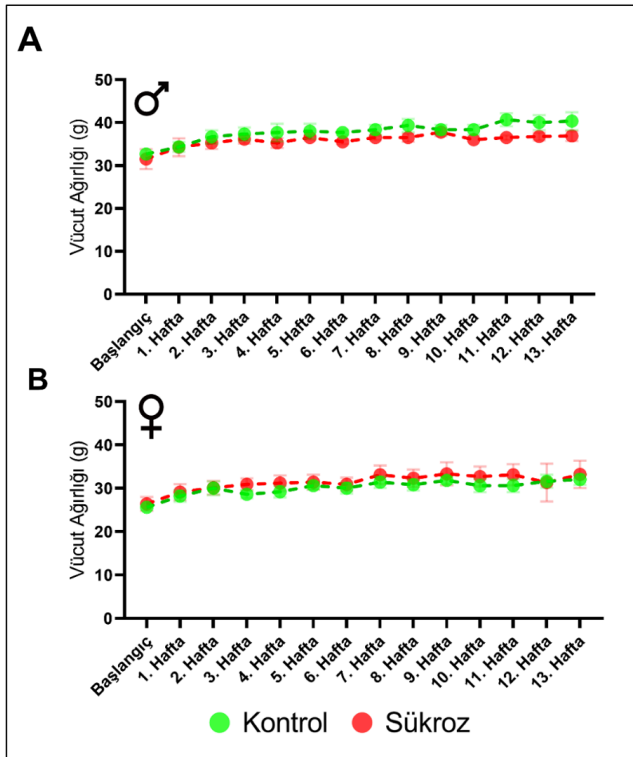
ağırlıklarında gruplar arasında fark gözlenmemiştir ($p > 0,05$). Deney boyunca haftalık yapılan ölçümlerde her iki cinsiyette de gruplar arasında istatistiksel bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Açlık Kan Glikozu

Hayvanların açlık kan glikozu düzeyleri aylık olarak takip edilmiştir (Şekil 4). Sükröz ile beslenen erkek farelerin kan glikoz düzeyleri, erkek kontrollere göre yüksek seyretmiştir. Aradaki bu fark dördüncü ayda istatistiksel açıdan anlamlılık kazanmıştır ($p = 0,0004$). Dişi farelerde ise kan glikozu düzeyleri deney boyunca gruplar arasında fark göstermemiştir ($p > 0,05$).

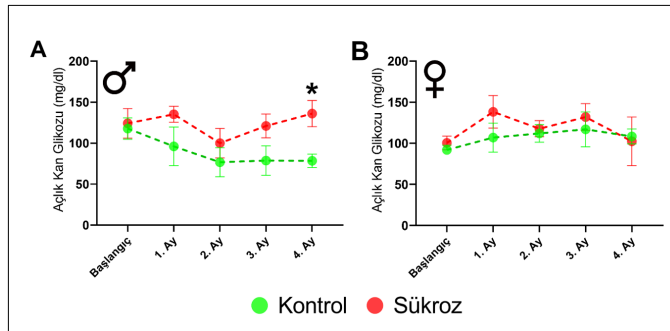
OGTT

OGTT ölçümü aylık olarak yapılmış ve Şekil 5'te verilmiştir. Erkek farelerde ilk ölçümden itibaren kontrol ve sükröz grupları arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir. Birinci ölçümde 30., 60. ve 90. dakikalarda; ikinci ölçümde 15., 30. ve 60. dakikalarda; üçüncü ölçümde ise 0., 15., 30. ve 120. dakikalarda istatistiksel



Şekil 3: Hayvanların haftalık vücut ağırlığı ortalamaları. A) Erkek farelerin ağırlık ortalamaları, B) Dişi farelerin ağırlık ortalamaları (Ort. ± SS)

Ort.: Ortalama, SS: Standart sapma



Şekil 4: Hayvanların açlık kan glikozu düzeyleri (6 saatlik açlık sonrasında ölçülmüştür). A) Erkek farelerin açlık kan glikozu düzeyleri, B) Dişi farelerin açlık kan glikozu düzeyleri (*: p<0,05 vs. Kontrol; Ort. ± SS)

Ort.: Ortalama, SS: Standart sapma

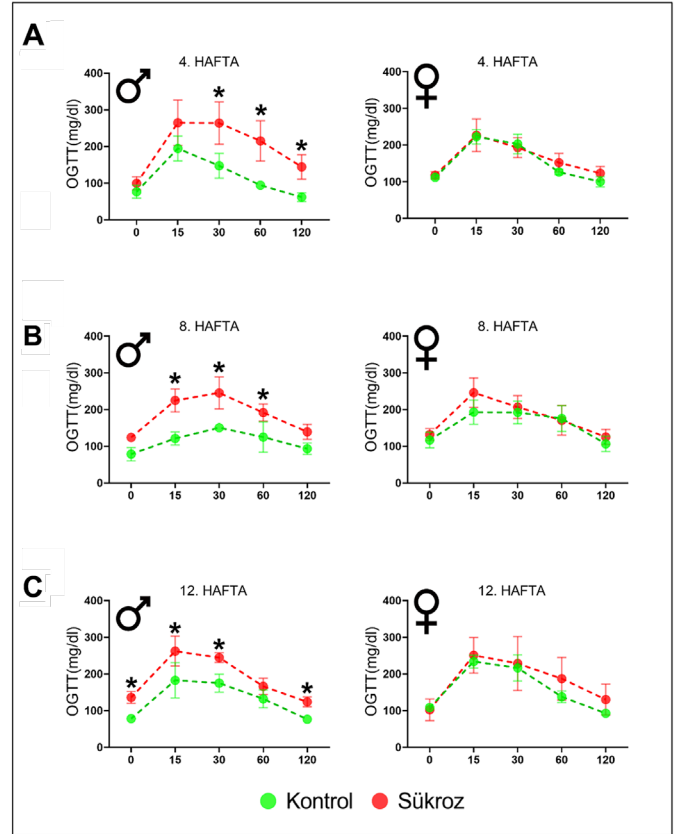
olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0,05). Dişi farelerde ise hiçbir ölçümde eğriler arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (p>0,05).

EKG Parametreler

EKG analizinden elde edilen atriyum ile ilgili parametreler Şekil 6 ve 7'de verilmiştir.

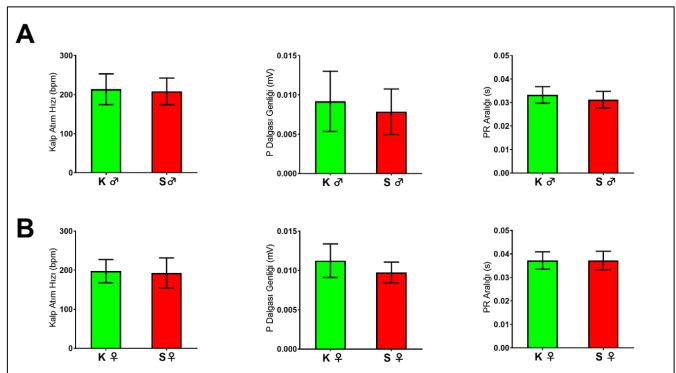
Atriyal Parametreler

Atriyumun elektriksel özelliklerini değerlendirmek amacıyla kalp atım hızı, P dalgası genliği ve PR aralığı parametreleri



Şekil 5: Oral glikoz tolerans testi sonuçları. A) Birinci ölçüm sonuçları. Sırasıyla erkek ve dişi fareler. B) İkinci ölçüm sonuçları. Sırasıyla erkek ve dişi fareler. C) Üçüncü ölçüm sonuçları. Sırasıyla erkek ve dişi fareler (*: p<0,05 vs. Kontrol; Ort. ± SS)

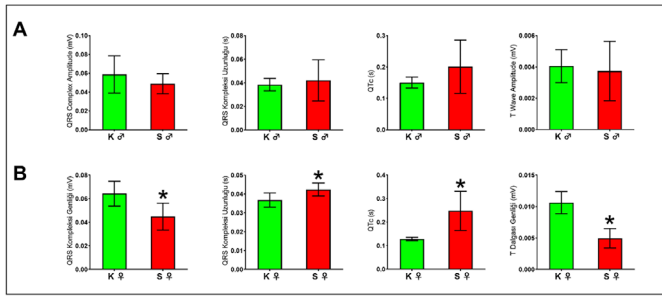
Ort.: Ortalama, SS: Standart sapma



Şekil 6: Dişi ve erkek hayvanların EKG kayıtlarının analizinden elde edilen atriyum ile ilgili parametreler. A) Erkek hayvanların sırasıyla kalp atım hızları (bpm), P dalgası genlikleri (mV) ve PR aralığı (s) değerleri. B) Dişi hayvanların sırasıyla kalp atım hızları (bpm), P dalgası genlikleri (mV) ve PR aralığı (s) değerleri (*: p<0,05 vs. Kontrol; Ort. ± SS)

EKG: Elektrokardiyografi, Ort.: Ortalama, SS: Standart sapma

incelenmiştir. Hem erkek hem de dişi hayvanlar her üç atriyal parametre (kalp atım hızı, P dalgası genliği ve PR aralığı) için de kontrol ve sükroz grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farka rastlanmamıştır (p>0,05). Her iki cinsiyet için



Şekil 7: Dişi ve erkek hayvanların EKG kayıtlarının analizinden elde edilen ventrikül ile ilgili parametreler. A) Erkek hayvanların sırasıyla QRS kompleksi genlikleri (mV), QRS kompleksi uzunlukları (s), QTc (s) değerleri ve T dalgası genlikleri (mV). B) Dişi hayvanların sırasıyla QRS kompleksi genlikleri (mV), QRS kompleksi uzunlukları (s), QTc (s) değerleri ve T dalgası genlikleri (mV) (*: $p < 0,05$ vs. Kontrol; Ort. \pm SS)

EKG: Elektrokardiyografi, Ort.: Ortalama, SS: Standart sapma

üç atriyal parametrede (kalp atım hızı, P dalgası genişliği ve PR aralığı) sükroz ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p > 0,05$).

Ventriküler Parametreler

Erkek hayvanların tüm ventriküler parametreleri kontrol ve sükroz grupları arasında fark göstermezken ($p > 0,05$). Dişi hayvanlarda sükroz grubunda kontrol hayvanlarına kıyasla QRS kompleksi genişliğinin azaldığı ($p = 0,027$), QRS kompleksi uzunluğunun arttığı ($p = 0,0407$), QTc değerinin uzadığı ($p = 0,0286$) ve T dalgası genişliğinin azaldığı ($p = 0,0007$) belirlenmiştir.

Tartışma

Çalışmamızda elde edilen veriler 14 hafta boyunca içme suyu olarak %32'lik sükroz çözeltisi tüketen erkek farelerde Mets'nin en önemli bileşenlerinden olan insülin direncinin geliştiğini açıkça göstermektedir. İnsülin direnci ilk ayın sonunda gelişmiş ve çalışma boyunca varlığını korumuştur. Dişi farelerden elde edilen veriler 14 hafta boyunca insülin direncinin gelişmediğine işaret etmektedir. İnsülin direnci gelişimine rağmen erkek farelerin EKG parametrelerinde kontrole göre bir değişim görülmezken, metabolik açıdan bozulma görülmeyen dişi farelerde sükroz grubunda uzamış QTc değerlerine rastlanmıştır.

Hayvanların yem ve içecek tüketimleri çalışma boyunca düzenli olarak takip edilmiş elde edilen veriler ile toplam kalori alımları hesaplanmıştır. Sükroz alan hayvanların yem tüketimi her iki cinsiyette de kontrole göre anlamlı düzeyde azalmıştır. Kemirgenlerde yeme/içme davranışı toplam kalori alımı üzerinden kontrol edilmektedir. Sükroz alan hayvanlar yem tüketimini azaltarak toplam kalori alımını dengede tutmaya çalışmaktadır. Literatürde şeker alan hayvanlarda yem tüketiminin azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (21-23). Elde ettiğimiz sonuçların bu çalışmalar ile uyumlu olduğu

görülmektedir. Hayvanların yem tüketimini azaltarak toplam kalori alımındaki değişimi engellediğini de gösteren çalışmalar mevcuttur (21). Ancak çalışmamızda toplam kalori alımı hem dişi hem de erkek farelerde sükroz gruplarında artış göstermiştir. Çalışmamızda sıvı tüketimleri de takip edilmiş erkek farelerin kontrol grubu kadar sıvı tükettikleri dişilerin ise kontrol hayvanlarına göre daha fazla sıvı tükettikleri gözlenmiştir. Sükroz grubundaki hayvanların en az kontrol hayvanları kadar sıvı tükettiklerini gözlemlemek önemlidir. Çünkü hayvanlar yüksek şekerli çözeltileri içmekte problem yaşayabilmektedir (24). Laboratuvarımızda daha önce yapılmış çalışmalarda musluk suyu ve değişik konsantrasyonlardaki şekerli su çözeltileri hayvanlara aynı anda sunulmuş ve tüketimleri takip edilmiştir. Hayvanların tüketebildiği en yüksek konsantrasyonun %32'lik sükroz çözeltisi olduğu tespit edilmiştir (veriler sunulmamıştır). Ek olarak hayvanların şeker çözeltisini düzenli ve yeterli miktarda tüketmesi için dikkat edilecek en önemli unsur çözeltinin sık aralıklarla hazırlanması ve sulukların titizlikle yıkanmasıdır. Şekerli su içerisinde üreyen bakteriler suyun tadını değiştirerek hayvanların içmesini engelleyebilmektedir. Bu nedenle çalışmamızda suluklar haftada iki kere değiştirilerek temizlenmiştir.

Hayvanların ağırlıkları hem dişi hem de erkek fareler için kontrol ve sükroz grupları arasında fark göstermeden seyretmiştir. Literatürde şekerle besleme sonrası ağırlıkların değişmediğini gösteren çalışmalar vardır (23,25). Sonuçlarımız bu çalışmalarla uyumlu olmakla birlikte, literatürde şeker ile besleme sonrası şeker alan grupta ağırlık artışı bildiren çalışmalara da rastlanmıştır (21,22,26). Ek olarak, verilerimizin toplam kalori alımının sükroz grubunda arttığına işaret etmesi ancak sükroz grubunda ağırlık artışının görülmemesi çelişkili bir durum oluşturmaktadır. Bu çelişkili durumu iki şekilde açıklamak mümkündür. Literatürde artmış şeker alımının lokomotor aktiviteyi artırdığına dair bulgular mevcuttur (27). Şekere bağlı lokomotor aktivite artışı ekstra enerji alımını dengelemiş olabilir. Ancak çalışmamızda lokomotor aktivitenin ölçülmemiş olması nedeniyle bu konuda net bir yorum yapılamamaktadır. İkinci olarak, hayvanların toplam ağırlıkları değişmese de yağ/kas ağırlığı oranlarında bir değişim meydana gelmiş olabilir. Mets'de yağ kitlesinin arttığı bilinmektedir (28), ek olarak deney hayvanı modellerinde de çeşitli yollarla yağ kitlesi ölçülerek kontrol hayvanları ile karşılaştırılmış ve artışı gösterilmiştir (21,22). Çalışmamızda yağ kitlesinin ölçülmemiş olması çalışmamızın bir diğer kısıtlılığını oluşturmaktadır.

OGTT ve açlık kan şekeri düzeyleri insülin direncinin en önemli göstergelerindedir (20). Dişi farelerden oluşan sükroz gruplarında hem OGTT hem de kan şekeri düzeyleri çalışma boyunca kontrol grubuna göre fark göstermemiştir. Horton ve ark. (29) Wistar cinsi dişi sıçanlarla yaptıkları çalışmada sıçanları %68 sükroz içeren yem ile beslemişler ancak metabolik parametrelerde bozulma tespit etmemişlerdir. Pettersson ve

ark. (30) dişi ve erkek C57Bl/6 farelerle yaptıkları çalışmada fareleri yüksek yağlı diyetle beslemişler ve dişi farelerin MetS geliştirmediklerini bildirmişlerdir. Literatürde Balb/c cinsi farelerin dişileri ile yapılan bir sükröz besleme çalışmasına rastlanmamıştır. Çalışmamız bu yönüyle özgünlük taşımaktadır. Erkek farelerde ise ilk aydan itibaren OGTT eğrileri sükröz ve kontrol arasında fark göstermiş, deney boyunca bu fark korunmuştur. Ek olarak açlık kan şekeri düzeyleri dördüncü ayda yapılan ölçümde sükröz grubunda daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar, erkek farelerde sükröz alımı ile birlikte insülin direncinin hızlı ve geri dönüşsüz bir şekilde geliştiğini göstermektedir. Literatürde şeker ile beslenen kemirgenlerde benzer sonuçlar bildiren çalışmalara rastlanmaktadır (25). Ayrıca erkek Balb/c farelerde de benzer sonuçlar bildiren az sayıda çalışma bulunmaktadır (18,19). Sonuçlarımız genel olarak ele alındığında, dişi farelerin erkek farelere kıyasla sükrözün zararlı metabolik etkilerine karşı daha dirençli olduklarını söylemek mümkündür. Öte yandan elde edilen sonuçlar MetS tanısı koyduracak kadar parametreyi kapsamamaktadır. Tam bir MetS modeli geliştirildiğinin ispatı için hayvanların lipid profilleri, kan basınçları, insülin düzeyleri ve vücut kompozisyonları ölçülerek değerlendirilmelidir. Bu haliyle çalışmamızı MetS modeli olarak değil bir insülin direnci modeli olarak sınıflandırmak daha doğru olacaktır.

EKG parametreler atriyal ve ventriküler parametreler olarak ikiye ayrılarak sunulmuştur. Atriyal parametreler hem dişi hem de erkek farelerde kontrol ve sükröz grupları arasında fark göstermemiştir. Ventriküler parametreler ise erkek farelerde kontrol ve sükröz arasında fark göstermezken dişilerde tüm ventriküler parametrelerde anlamlı değişimler görülmüştür. Çalışmamızda erkek farelerdeki QTc değerleri sükröz grubunda daha yüksek bulunmuştur ancak gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Dişi farelerde QTc değerleri sükröz grubunda kontrole göre anlamlı derecede uzundur. Literatürde cinsiyetin QTc ve UQTS üzerindeki etkilerini farklı açılardan inceleyen çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Yetişkin erkeklerin QTc değerleri kadınlara göre daha kısadır (31). Puberte öncesi bu fark gözlenmediği için farkın temelinde cinsiyet hormonlarının olduğu düşünülmektedir (32). Ancak mekanizmanın bütünü henüz açıklığa kavuşturulmamıştır. Testosteronun ICa_L akımını azalttığı ve aynı anda potasyum kanal akımlarını da artırarak QTc süresini kısalttığı hem hayvan modelleri hem de insan çalışmalarında gösterilmiştir (33). Kadınlardaki progesteron düzeyinin QTc süresini kısaltıcı etki yaptığı bildirilmiştir. Hatta bu etki nedeniyle menstrüel döngü süresince QTc süresi değişkenlik göstermektedir (34,35). Endojen östrojenin etkileri ile ilgili çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Hayvan modellerinde östrojenin QTc'yi uzattığı gösterilmiş ancak bu sonuçlar insan verisi ile desteklenmiştir. Östrojenin potasyum akımını azaltarak QTc süresini uzattığı düşünülmektedir (36-38). Çalışmamızda dişi farelerin menstrüel döngüleri takip edilememiş olması ve

cinsiyet hormonu düzeylerinin ölçülememesi çalışmamızın önemli kısıtlılıklarından birisini oluşturmaktadır. Elde edilen sonuçlar dişilerin kardiyak ileti sisteminin metabolik bozulma olmaksızın bağımsız olarak şeker tüketiminden olumsuz etkilendiğini düşündürmektedir. Yüksek şeker alımı vücuda iki yolla zarar verir. Karbonhidrattan zengin beslenme insülin direnci, MetS veya diyabet gibi patolojilere neden olur. Bu patolojileri kalp üzerindeki olumsuz etkileri bilinmektedir. Ancak dişi farelerde herhangi bir metabolik bozulma olmaksızın QT uzaması görülmesi paradoksal bir duruma işaret etmektedir. Bu noktada şeker alımının vücuda zarar verdiği ikinci yolu tanımlamak gerekmektedir. Şekerler özellikle de früktoz molekülü metabolik hasar yaratmadan da sadece vücuttaki varlığı ile hücre ve dokulara zarar verebilir. Şekerler glikasyon dediğimiz bozulma reaksiyonlarına neden olur. Glikasyon reaksiyonu hem hücresel proteinlerin yapılarını bozar hem de açığa çıkan ileri glikasyon ürünlerinin etkileri ile hücresel hasara yol açar (39). İn vitro ortamda sadece şeker moleküllerinin tek başına zararlı etkilerinin gösteren çalışmalara rastlamak mümkündür (40-42). Benzer sonuçlar laboratuvarımızda H9c2 hücreleri hiperglisemik ortamda kültüre edilerek gösterilmiştir (43). Buradan hareketle dişi farelerde gözlenen QT uzamasının şekerin metabolik etkilerinden bağımsız olarak kardiyak elektrofizyolojik parametrelere direkt olarak etki etmesi ile ilişkili olduğu düşünülebilir. Erkek farelerde benzer bir fenotipin görülmemesi dişilerin şekerlerin kalp üzerindeki zararlı etkilerine karşı daha hassas olduğuna işaret edebilir. Elbette çalışmamızın kısıtlı verileri sunulan hipotezleri kesin olarak doğrulayacak seviyede değildir. Ancak ilerleyen çalışmalarda dişi erkek farkının altında nedenlerin, şeker moleküllerinin direkt etkilerinin izole organ ve hücre kültürü sistemlerinde incelenmesinin yararlı olabileceğine işaret etmektedir.

UQTS genetik bileşeni nedeniyle günümüze kadar kanal aktivitesinde değişmelere neden olan mutasyonlar düzleminde incelenegelmiştir. Ancak QT uzaması metabolik bozulmaların ya da beslenmeye bağlı çeşitli değişikliklerin kardiyak parametrelerde yarattığı sessiz değişimin bir habercisi olarak kullanılabilir. Ramirez ve ark. (44) acil servise başvuran hastaların EKG kayıtları üzerinde yaptıkları geniş kapsamlı çalışmada diyabet tanısı almış hastaların QTc değerlerinin diğerlerine göre anlamlı düzeyde uzun olduğunu bildirmişlerdir. Hatta diyabette görülen ani ölümlerin bu uzama ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Ancak QT uzamasını potansiyelinin anlaşılabilmesi için özellikle iyon kanalları somutunda çok sayıda yeni çalışma yapılması gerektiği açıktır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızda şeker moleküllerinin direkt etkilerinin izole organ ve hücre kültürü sistemlerinde izlenmemiş olması şekerin direkt etkisi hakkında spekülasyon yapmayı zorlaştırmaktadır. Her ne kadar EKG ölçümleri kalbin elektrofizyolojik özellikleri

hakkında bilgi verse de kardiyomyosit düzeyinde gerçekleşen elektrofizyolojik değişimlerin izlenmesi için patch-clamp gibi ileri yöntemlerin kullanılması gerekmektedir. Çalışmamız kapsamında bu ölçümler gerçekleştirilememiştir.

SONUÇ

Çalışmamızda diyabet veya insülin direnci tanısı konulmamış dişi farelerde şeker ile beslenmeye bağlı QT uzaması beslenmenin de QTc değeri üzerinde etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde ketojenik diyet (yüksek protein, düşük karbonhidrat) ile beslenen kişilerde de QT intervali uzaması bildiren çalışmalara rastlamak mümkündür (45,46). İlerleyen çalışmalarda farklı diyet modellerinin kalbin elektriksel sistemi üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması hatta bu etkilerin hücre düzeyinde yarattığı akım ve kanal yoğunluğu temelinde değerlendirilmesinin yararı açıktır. Araştırmamız bu çalışmalara öncülük etmesi ve beslenme-kardiyak elektrofizyoloji aksının kurulması konusunda yapılacak araştırmalar için model önermesi bakımında özgünlük ve önem taşımaktadır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmamızda kullanılan deney hayvanları ve uygulanan deneysel protokoller için Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan (AÜ-HADYEK) izin alınmıştır (karar no.: 2023-16-155, tarih: 13.09.2023).

Hasta Onayı: Hayvan deneyi çalışması olduğu için hasta onayına gerek yoktur.

Yazarlık Katkıları

Konsept: F.A., L.A., S.Ş., E.A.A., E.T., Dizayn: F.A., E.T., Veri Toplama veya İşleme: F.A., L.A., S.Ş., E.A.A., E.T., Analiz veya Yorumlama: F.A., L.A., S.Ş., E.A.A., E.T., Literatür Arama: F.A., E.T., Yazan: F.A., E.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Bu çalışma TÜBİTAK SBAG-222S502 no'lu proje ile desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

- Beltrán-Sánchez H, Harhay MO, Harhay MM, et al. Prevalence and trends of metabolic syndrome in the adult U.S. population, 1999-2010. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:697-703.
- Onat A, Can G, Yüksel H, et al., TEKHARF 2017 Tıp dünyasının kronik hastalıklara yaklaşımına öncülük. İstanbul: Logos Yayıncılık. 2017:104-19.
- Conn PM. *Animal models for the study of human disease.* Academic Press. 2017.
- Han TS, Lean ME. A clinical perspective of obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *JRSM Cardiovasc Dis.* 2016;5:2048004016633371.
- Shah SR, Park K, Alweis R. Long QT Syndrome: A Comprehensive Review of the Literature and Current Evidence. *Curr Probl Cardiol.* 2019;44:92-106.
- Bazett H. An Analysis of the Time Relationships of Electrocardiograms. *Annals of Noninvasive Electrocardiology.* 1997;2:177-194.

- Dahlberg P, Diamant UB, Gilljam T, et al. QT correction using Bazett's formula remains preferable in long QT syndrome type 1 and 2. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2021;26:e12804.
- Syndrome NWT. Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD)-An NCATS Program. 2022.
- Roden DM. Long-QT Syndrome. *New England Journal of Medicine.* 2008;358:169-176.
- Splawski I, Shen J, Timothy KW, et al. Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes. KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2. *Circulation.* 2000;102:1178-1185.
- Vink AS, Clur SB, Wilde AAM, et al. Effect of age and gender on the QTc-interval in healthy individuals and patients with long-QT syndrome. *Trends Cardiovasc Med.* 2018;28:64-75.
- Schwartz PJ, Periti M, Malliani A. The long Q-T syndrome. *Am Heart J.* 1975;89:378-390.
- Aromolaran AS, Boutjdir M. Cardiac Ion Channel Regulation in Obesity and the Metabolic Syndrome: Relevance to Long QT Syndrome and Atrial Fibrillation. *Front Physiol.* 2017;8:431.
- Scherer PE, Hill JA. Obesity, Diabetes, and Cardiovascular Diseases: A Compendium. *Circ Res.* 2016;118:1703-1705.
- Surawicz B, Parikh SR. Prevalence of male and female patterns of early ventricular repolarization in the normal ECG of males and females from childhood to old age. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1870-1876.
- Curtis AB, Narasimha D. Arrhythmias in women. *Clin Cardiol.* 2012;35:166-171.
- Wong SK, Chin KY, Suhaimi FH, et al. Animal models of metabolic syndrome: a review. *Nutr Metab (Lond).* 2016;13:65.
- Apryatin SA, Mzhel'skaya KV, Trusov NV, et al. Biochemical and Morphological Parameters of Inbred/Outbred Lines and DBCB Tetrahybrid Mouse in High-Sugar In Vivo Model of Metabolic Syndrome. *Bull Exp Biol Med.* 2018;166:96-101.
- Santoso P, Amelia A, Rahayu R. Jicama (*Pachyrhizus erosus*) fiber prevents excessive blood glucose and body weight increase without affecting food intake in mice fed with high-sugar diet. *J Adv Vet Anim Res.* 2019;6:222-230.
- King AJG Daniels, M Kennard. *Animal Models of Diabetes: Methods and Protocols.* 2020: Springer.
- Jürgens H, Haass W, Castañeda TR, et al. Consuming fructose-sweetened beverages increases body adiposity in mice. *Obes Res.* 2005;13:1146-1156.
- Aguilera AA, Diaz GH, Barcelata ML, et al. Effects of fish oil on hypertension, plasma lipids, and tumor necrosis factor-alpha in rats with sucrose-induced metabolic syndrome. *J Nutr Biochem.* 2004;15:350-357.
- Shahraki MR, Harati M, Shahraki AR. Prevention of high fructose-induced metabolic syndrome in male wistar rats by aqueous extract of Tamarindus indica seed. *Acta Med Iran.* 2011;49:277-283.
- Spector AC, Smith JC. A detailed analysis of sucrose drinking in the rat. *Physiol Behav.* 1984;33:127-136.
- Oron-Herman M, Kamari Y, Grossman E, et al. Metabolic syndrome: comparison of the two commonly used animal models. *Am J Hypertens.* 2008;21:1018-1022.
- Mamikutty N, Thent ZC, Sapri SR, et al. The establishment of metabolic syndrome model by induction of fructose drinking water in male Wistar rats. *Biomed Res Int.* 2014;2014:263897.
- Sheludiakova A, Rooney K, Boakes RA. Metabolic and behavioural effects of sucrose and fructose/glucose drinks in the rat. *Eur J Nutr.* 2012;51:445-454.
- Elks CM, Francis J. Central adiposity, systemic inflammation, and the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2010;12:99-104.
- Horton TJ, Gayles EC, Prach PA, et al. Female rats do not develop sucrose-induced insulin resistance. *Am J Physiol.* 1997;272:R1571-6.
- Pettersson US, Waldén TB, Carlsson PO, et al. Female mice are protected against high-fat diet induced metabolic syndrome and increase the regulatory T cell population in adipose tissue. *PLoS One.* 2012;7:e46057.
- Nakagawa M, Ooie T, Ou B, et al. Gender differences in autonomic modulation of ventricular repolarization in humans. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16:278-284.

32. Stramba-Badiale M, Spagnolo D, Bosi G, et al. Are gender differences in QTc present at birth? MISNES Investigators. Multicenter Italian Study on Neonatal Electrocardiography and Sudden Infant Death Syndrome. *Am J Cardiol.* 1995;75:1277-1278.
33. Sedlak T, Shufelt C, Iribarren C, Merz CN. Sex hormones and the QT interval: a review. *J Womens Health (Larchmt).* 2012;21:933-941.
34. Nakagawa M, Ooie T, Takahashi N, et al. Influence of menstrual cycle on QT interval dynamics. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006;29:607-613.
35. Rodriguez I, Kilborn MJ, Liu XK, et al. Drug-induced QT prolongation in women during the menstrual cycle. *JAMA.* 2001;285:1322-1326.
36. Saito T, Ciobotaru A, Bopassa JC, et al. Estrogen contributes to gender differences in mouse ventricular repolarization. *Circ Res.* 2009;105:343-352.
37. De Leo V, la Marca A, Agricola E, et al. Resting ECG is modified after oophorectomy and regresses with estrogen replacement therapy in premenopausal women. *Maturitas.* 2000;36:43-47.
38. Saba S, Link MS, Homoud MK, et al. Effect of low estrogen states in healthy women on dispersion of ventricular repolarization. *Am J Cardiol.* 2001;87:354-356.
39. Singh R, Barden A, Mori T, et al. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia.* 2001;44:129-146.
40. Semchshyn HM, Miedzobrodzki J, Bayliak MM, et al. Fructose compared with glucose is more a potent glycoxidation agent in vitro, but not under carbohydrate-induced stress in vivo: potential role of antioxidant and antiglycation enzymes. *Carbohydr Res.* 2014;384:61-69.
41. Grasselli E, Baldini F, Vecchione G, et al. Excess fructose and fatty acids trigger a model of non-alcoholic fatty liver disease progression in vitro: Protective effect of the flavonoid silybin. *Int J Mol Med.* 2019;44:705-712.
42. Midorikawa K, Kobayashi K, Kato S, et al. Oxidative DNA damage: Induction by fructose, in vitro, and its enhancement by hydrogen peroxide. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.* 2024;893:503719.
43. Tuncay E, Bitirim VC, Durak A, et al. Hyperglycemia-Induced Changes in ZIP7 and ZnT7 Expression Cause Zn²⁺ Release From the Sarco(endo)plasmic Reticulum and Mediate ER Stress in the Heart. *Diabetes.* 2017;66:1346-1358.
44. Ramirez AH, Schildcrout JS, Blakemore DL, et al. Modulators of normal electrocardiographic intervals identified in a large electronic medical record. *Heart Rhythm.* 2011;8:271-277.
45. Isner JM, Sours HE, Paris AL, et al. Sudden, unexpected death in avid dieters using the liquid-protein-modified-fast diet. Observations in 17 patients and the role of the prolonged QT interval. *Circulation.* 1979;60:1401-1412.
46. Lantigua RA, Amatruda JM, Biddle TL, et al. Cardiac arrhythmias associated with a liquid protein diet for the treatment of obesity. *N Engl J Med.* 1980;303:735-738.

The Management of Neonatal Chylothorax: Experience of a Tertiary Neonatal Referral Center

Yenidoğanlarda Şilotoraksın Yönetimi: Üçüncü Basamak Tek Merkez Deneyimi

Yasemin Ezgi Köstekci¹, Elvis Kraja¹, Ergun Ergün², Emel Okulu¹, Ufuk Ateş², Ömer Erdeve¹, Begüm Atasay¹, Saadet Arsan¹

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

²Ankara University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Surgery, Ankara, Türkiye

Abstract

Objectives: Chylothorax can be congenital or acquired; however, there are no standardized treatment guidelines in neonates. In this study, we aimed to evaluate the experience of a tertiary neonatal intensive care unit.

Materials and Methods: This single center retrospective study included neonates with chylothorax between 2012 and 2020. Demographic and clinical characteristics of patients were evaluated.

Results: During the study period, 10 infants were diagnosed with chylothorax. The mean gestational age was 34.2±3.2 weeks, and the mean birth weight was 2,655±685 g. Six (60%) of the cases had congenital chylothorax, and four (40%) had acquired chylothorax. Non-immune hydrops fetalis was identified in four (67%) of the six cases of congenital chylothorax. Intrauterine thoracentesis was performed in three cases. Acquired chylothorax cases (n=4) was occurred postoperatively. All infants were treated with octreotide. One patient underwent thoracic duct ligation. Eight (80%) of the patients were discharged with full recovery, and two (20%) died due to prematurity and heart failure after cardiac surgery. No short-term recurrence was observed in any of the surviving cases.

Conclusion: Chylothorax is a rare condition in neonates, and there is limited data about the management. This study will add knowledge of the use of octreotide treatment in neonatal chylothorax cases.

Keywords: Chylothorax, congenital chylothorax, octreotide, neonate

Öz

Amaç: Şilotoraks konjenital veya edinilmiş olabilir; ancak yenidoğanlarda standartlaştırılmış tedavi kılavuzları yoktur. Bu çalışmada üçüncü basamak bir yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki tedavi deneyimimizi değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu tek merkezli retrospektif çalışmaya 2012-2020 yılları arasında şilotoraks tanısı ile izlenen yenidoğanlar dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri değerlendirildi.

Bulgular: Çalışma döneminde 10 bebeğe şilotoraks tanısı konuldu. Ortalama gebelik yaşı 34,2±3,2 hafta, ortalama doğum ağırlığı 2.655±685 g idi. Olguların 6'sında (%60) şilotoraks konjenital iken, 4'ünde (%40) kazanılmıştı. Altı konjenital şilotoraks olgusunun 4'ünde (%67) immün olmayan hidrops fetalis belirlendi. Üç hastada intrauterin dönemde torasentez öyküsü vardı. Edinsel şilotoraks olguları (n=4) postoperatif dönemde gelişmişti. İzlenen tüm bebeklerin tedavisinde oktreotid kullanıldı. Bir hastaya torasik kanal ligasyonu uygulandı. Hastaların 8'i (%80) şifa ile taburcu edilirken, 2'si (%20) prematüre ve kalp yetmezliği nedeniyle hayatını kaybetti. Yaşayan olguların hiçbirinde kısa süreli nüks görülmedi.

Sonuç: Şilotoraks yenidoğanlarda nadir görülen bir hastalıktır ve tedavisine ilişkin çok az veri bulunmaktadır. Bu çalışma neonatal şilotoraks olgularında izlem ve oktreotid tedavisinin kullanımına ilişkin literatüre bilgi sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Şilotoraks, konjenital şilotoraks, oktreotid, yenidoğan

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Yasemin Ezgi Köstekci

Ankara University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Neonatology, Ankara, Türkiye

Phone: +90 541 325 18 61 E-mail: ezgikostekci@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-4580-3128

Received/Geliş Tarihi: 24.08.2023 Accepted/Kabul Tarihi: 22.04.2024

*Şilotoraks olgularının değerlendirilmesi: Tek merkez deneyimi. 29th National Neonatology Congress, Antalya 2021.



Introduction

The accumulation of lymphatic fluid in the pleural space is known as chylothorax. It is caused by obstruction or leakage of the thoracic duct and its branches. Neonatal chylothorax is a rare condition with an incidence of 1 in 5,775 to 24,000 and a high mortality rate (1,2). Congenital chylothorax is caused by disorders of the lymphatic system, while thoracic surgeries that result in thoracic duct injury, such as congenital diaphragmatic hernia repair, cardiac anomalies, or esophageal atresia repair, are the most common causes of acquired chylothorax (3,4). Pleural fluid drainage, respiratory and hemodynamic support, and total parenteral nutrition followed by feeding with enriched medium-chain triglyceride (MCT) formulas are common treatment options (5). Although there was no strong evidence, octreotide has been used in the treatment of neonatal chylothorax (6). In limited cases of massive chylothorax, surgery has provided therapeutic benefit (7). Medical and conservative management, as well as the best timing and type of surgical intervention, vary among neonatal intensive care units (NICUs) (1,2,7-10). There are currently no published prospective approaches to neonatal chylothorax. As a result, there are no standardized treatment guidelines.

In this study, we reviewed our experience with neonates with chylothorax and compared it with other studies in the field to determine optimal management.

Materials and Methods

This single-center, retrospective study included all neonates diagnosed with chylothorax between January 2012 and December 2020. The Ankara University Faculty of Medicine Human Research Ethics Committee approved the study (approval no: İ02-98-23). Patient characteristics, management, and outcomes were reviewed from the hospital's electronic database. Imaging tests such as X-ray, chest ultrasound, and/or chest computed tomography were used to diagnose chylothorax. The diagnosis of chylothorax was confirmed if the pleural fluid sample had a cell count of $>1,000/\text{mL}$ (with a predominance of lymphocytes) and a triglyceride level of more than 1.1 mmol/L in a neonate who had been enterally fed (6,11). Patient management included respiratory support, replacement of pleural fluid loss, nutritional support with enriched MCT formulas, and initiation of octreotide infusion. In the absence of international or national guidelines or unit protocols, the initiation time, dose, and maximum infusion rate of octreotide treatment, as well as the response to treatment were at the discretion of the attending neonatologist. Based on the volume of chylous fluid, the octreotide dose was increased or decreased. Surgery was performed in neonates with persistent pleural effusion despite treatment.

Demographic findings, prenatal, perinatal, and postnatal characteristics, associated anomalies, duration of pleural effusion, medical or surgical treatment, duration of neonatal hospitalization, and survival were recorded.

Statistical Analysis

Descriptive statistics were performed on demographic findings and clinical outcomes. Data were presented as numbers and percentages and as mean \pm standard deviation (SD).

Results

During the study period, 10 infants (five males, five females) were diagnosed with chylothorax. Table 1 summarizes the characteristics of the patients. Eight of the infants (80%) were born prematurely. The mean gestational age of the neonates was 34.2 ± 3.2 weeks, and the mean birth weight was $2,655 \pm 685$ g. Nine infants (90%) were delivered by cesarean section. Six (60%) had congenital chylothorax and four (40%) had acquired chylothorax.

Non-immune hydrops fetalis was found in four (67%) of the six cases of congenital chylothorax. Intrauterine pleural fluid drainage by thoracentesis was performed in three of these cases. Acquired chylothorax ($n=4$) occurred postoperatively in three patients (esophageal atresia repair, total anomalous pulmonary venous return surgery, and bronchogenic cyst excision). One of the acquired chylothoraces was a complication of chest tube insertion.

Five infants had bilateral effusions. Chest tube drainage was performed in all patients. All patients required invasive respiratory support with a mean duration of mechanical ventilation of 16.8 ± 14.3 days. At some point during hospitalization, all infants were fed a MCT-enriched formula. Albumin replacement was performed in 6 patients (60%). Patients required transfusions of erythrocytes (60%; $n=6$), platelets (20%; $n=2$), and fresh frozen plasma (10%; $n=1$) due to additional problems.

One patient with a poor response to treatment required lymphoscintigraphy (patient #3) and no congenital anomaly of the lymphatic system was found.

All infants with chylothorax were treated with octreotide at some point. Octreotide infusion was started on average 1.5 ± 1.3 days after the appearance of the chylous effusion. Treatment was initiated on the same day as effusion in four (40%) patients, two days later in three (30%) patients, and three days later in three (30%) patients. The initial dose of octreotide infusion was $1-4 \mu\text{g/kg/h}$ and was increased to a maximum of $5-12 \mu\text{g/kg/h}$ (mean $6.1 \pm 3.9 \mu\text{g/kg/h}$). The duration of octreotide treatment ranged from 2 to 59 days with a mean of 26.7 ± 21.1 days. In all patients, pleural effusion eventually resolved between 1 and 25 days (mean 11.8 ± 7.4 days). During treatment, the mean volume of chylous effusion was $74.5 \pm 44 \text{ mL/kg/d}$. Details of effusion,

Table 1: Characteristics of patients

No.	Gender	Gestation age (w)	Birth weight (g)	Mode of delivery	Antenatal diagnosis	Type	Main diagnosis	Intrauterine management	Apgar (1/5 min.)	Outcome
1	Male	34.4	2570	C/S	Pleural effusion	Congenital	Congenital chylothorax	Yes ^a	4/7	Alive
2	Male	34	2745	C/S	Pleural effusion	Congenital	Pulmonary sequestration	Yes ^b	6/7	Alive
3	Female	33	2700	C/S	NIHF	Congenital	Congenital chylothorax	No	2/4	Alive
4	Male	32.5	2230	C/S	NIHF	Congenital	Congenital chylothorax	No	5/6	Alive
5	Female	38	3020	C/S	Bronchogenic cyst	Acquired	Postoperative (cyst excision)	No	7/8	Alive
6	Female	26.5	1080	C/S	Prematurity	Acquired	Traumatic chest tube insertion (pneumothorax)	No	5/7	Died
7	Male	38	3295	VD	TAPVR	Acquired	Postoperative (TAPVC)	No	7/8	Died
8	Female	36	2300	C/S	No (polyhydramnios)	Acquired	Postoperative (esophageal atresia)	No	7/8	Alive
9	Female	36	3170	C/S	NIHF	Congenital	Mediastinal teratoma	No	3/6	Alive
10	Male	35.1	3440	C/S	NIHF	Congenital	Congenital chylothorax	Yes ^c	8/8	Alive

^a: Pleural drainage on week of 33 and 34, ^b: Pleural drainage on week of 32, ^c: Pleural drainage on week of 32 and 35
 CS: Cesarean section, NIHF: Non-immune hydrops fetalis, TAPVC: Total anomalous pulmonary venous connection, VD: Vaginal delivery

ventilation, and octreotide treatment in the study population are summarized in Table 2.

One patient underwent thoracic duct ligation due to lack of improvement with MCT formula and octreotide therapy (patient #6).

Of the six cases treated solely with octreotide, one infant with acquired chylothorax was discharged in stable condition and two infants died; while one infant with congenital chylothorax was discharged in stable condition and two infants died. The average time from the beginning of octreotide treatment until the chylous fluid resolved was 12.83 SD 9.19 days in congenital chylothorax and 10 SD 1 day in acquired chylothorax ($p > 0.05$).

Two patients experienced adverse events thought to be caused by octreotide. At a dose of 10 µg/kg/h of octreotide, one patient developed hemodynamically insignificant ventricular extra beats (patient #5). Reducing the dose to 8 µg/kg/h improved the extra beats. In one patient with acquired chylothorax, hypertension was observed at the 8 µg/kg/h dose and blood pressure was normalized by reducing the drug dose to 5 µg/kg/h (patient #7).

Eight patients (80%) were discharged with full recovery and two (20%) died due to prematurity and heart failure after cardiac surgery. Two patients were discharged with additional

treatments (patient #1: subcutaneous octreotide treatment; patient #4: supplemental oxygen). No short-term recurrence was observed in any of the surviving cases.

Discussion

Chylothorax is a rare condition in newborns. It causes severe morbidity regardless of etiology. There is insufficient evidence to guide medical and surgical approaches. In this study, we attempted to evaluate neonatal chylothorax cases from a tertiary NICU in terms of clinical presentation and management strategies. Ten neonatal chylothorax cases with various etiologies were presented in this cohort. The infants were treated with generally accepted conventional therapies such as pleural fluid drainage, respiratory support and MCT enriched formula. Octreotide infusion was also initiated in all neonates. Previous studies of octreotide treatment for neonatal chylothorax have shown conflicting results with variable success rates (2,7-10). In the present study, 8 out of 10 patients had successful remission of chylous effusion after initiation of octreotide therapy.

The exact mechanism of action of octreotide is unclear. It may act on somatostatin receptors in the splanchnic circulation, reducing lymphatic fluid production by decreasing gastric, intestinal, and pancreatic secretions, as well as hepatic venous

Table 2: Details of pleural effusion, ventilation, and octreotide treatment in the study population

No.	Chest tube drainage duration (days)	Non-per oral	Initial octreotide dose ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$)	Max. octreotide dose ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$)	Chylous effusion (mL/kg/day, max.)	Octreotide initiation day after chylous effusion was appeared	Octreotide duration (days)	Day of response to treatment	Side effect of octreotide	Invasive ventilation duration (days)	Duration of hospitalization
1	37	No	1	7	50	0	59	12	-	10	62
2	16	No	1	1	47	2	6	6	-	5	24
3	40	Yes	2	12	140	0	51	25	-	45	59
4	11	No	1	1	10	2	2	1	-	3	36
5	30	Yes	1	10	95	3	-	11	Ventricular extra beats	7	37
6	5	No	1	1	66	2	-	-	-	12	13
7	26	Yes	1	8	60	3	18	10	Hypertension	33	38
8	23	Yes	4	7	130	3	20	9	-	18	36
9	28	Yes	3	5	30	0	16	11	-	22	34
10	28	Yes	3	9	117	0	42	22	-	8	46

pressure and splanchnic blood flow (12). Although octreotide is the most commonly used drug for chylothorax, there are insufficient data on dose, duration, and efficacy.

In a meta-analysis of 19 cases of congenital chylothorax treated with octreotide, it was reported that the chylothorax regressed in 14 cases, four cases did not benefit from treatment, and the outcome of one case was uncertain (6). White et al. (9) reported on six neonates with chylothorax, three of whom were treated with octreotide and showed no significant effect on pleural output. A cohort study showed that patients with surgically induced chylothorax did not benefit from octreotide treatment (8). In a retrospective analysis of 11 neonates with congenital chylothorax, while somatostatin was required in only one case, while the chylous effusion was resolved with only conservative management in the other patients (13). Downie et al. (2) reported on ten infants with chylothorax, three of whom were treated with octreotide, two of whom showed a significant clinical response and one of whom showed no significant improvement. In another report, there was no clear and consistent effect of octreotide therapy in seven neonates with congenital chylothorax (10). In the present study, all neonates were treated with octreotide and in eight of them the chylous effusion resolved successfully. In one case, the chylous effusion did not resolve despite octreotide infusion, and a thoracic duct repair was performed. Another case could not be evaluated as a therapeutic response because the effusion resolved one day after the start of the octreotide infusion.

The recommended dose of octreotide is variable. In a systematic review by Bellini et al. (14), octreotide was used at doses ranging from 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ to 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ and was reported to be effective in 47% of patients. In another case series of seven neonatal chylothorax patients, octreotide was initiated at a dose of 212 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, and none of them required surgery (10). In the present study, the initial dose of octreotide infusion was 1-4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ and was increased to a maximum of 5-12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. In seven patients who were successfully treated, the maximum octreotide infusion rates were all ≥ 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, while only one patient received a dose of 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. Based on the cases in this study, it may be thought that doses of ≥ 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ are more effective in treating chylothorax, but it could not be concluded as a result of this study.

A systematic analysis of neonatal chylothorax has recently been reported (15). This report included only cases of congenital chylothorax. Octreotide treatment data were documented in 138 cases with a mean duration of 22 days (range 3-151 days). Treatment with octreotide was started between day 2 and day 109, and the initial intravenous dose varied between 3 and 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, and the maximum dose varied between 6 and 12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. Octreotide therapy failed in 30 cases, leading to subsequent

surgery. The success rate was consistent with our results, but our sample included both congenital and acquired chylothorax.

Yin et al. (16) reported that octreotide is effective in high volume pleural drainage (>20 mL/kg/g). In the study by White et al. (9), the median maximum pleural output was 218 mL/kg/d (range: 86–310 mL/kg/d), the patients who were treated with octreotide did not benefit significantly from the therapy. Cleveland et al. (7) reported that out of 23 cases of neonatal chylothorax, six required surgery due to massive chylothorax (>50 mL/kg/d). They recommended early surgery in patients with massive pleural effusion to avoid complications of prolonged medical therapy. In the present report, the mean maximum pleural fluid output was 74.5 ± 44 mL/kg/day, and the pleural fluid volume was >50 mL/kg/d in six of eight infants successfully treated with octreotide. In one infant with a pleural fluid volume of 66 mL/kg/d, octreotide failed to reduce the effusion and surgery was ultimately performed (patient #6). In the present study, octreotide was reported to be beneficial even in infants with massive chylothorax.

Although octreotide has been reported to be safe and effective in the treatment of chylothorax in newborns, adverse effects such as necrotizing enterocolitis, hypothyroidism, cholelithiasis, retinal problems, pulmonary hypertension, hyperglycemia, and hematochezia have been reported in case series (1,10). Systemic hypertension and cardiac arrhythmias were observed in two cases in the current study and improved with dose reduction and are therefore considered adverse reactions of octreotide. These two conditions may not be considered direct pharmacologic side effects, and there are insufficient data to conclude that octreotide is safe in neonates.

Study Limitations

The retrospective nature and the inclusion of patients from a single center are major limitations of the study. Our data cannot provide an estimate of the time of initiation, as all patients received octreotide within the first three days. Due to the lack of guidelines or national protocols for octreotide treatment of chylothorax, there is variation in dose regimens, initiation time, and duration, and there is also no exact definition of treatment response. Under these circumstances, statistical analysis could not be performed. Because virtually all available data from tertiary NICUs are case reports or small case series of neonatal chylothorax, comparison with other research was also limited. In contrast to some previous studies, this study shows that octreotide can be effective even in cases of massive neonatal chylothorax. Although there is a lack of data to conclude that the use of octreotide in neonatal chylothorax is safe, none of the patients in this study experienced significant adverse effects. In our opinion, octreotide could be a beneficial treatment option in cases of

neonatal chylothorax, but the development of evidence-based guidelines would be critical.

Conclusion

Randomized controlled trials are essential for the development of evidence-based interventions. However, conducting such trials, especially in multicenter studies, appears to be infeasible. Currently, treatment options are mostly based on clinical experience and expert opinion. To obtain additional data, national and worldwide multicenter databases should be established.

Ethics

Ethics Committee Approval: The Ankara University Faculty of Medicine Human Research Ethics Committee approved the study (approval no: İ02-98-23).

Informed Consent: The ethics committee is not required to obtain informed consent due to the retrospective design of the study.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: E.T., S.S., Concept: Z.B., Design: M.E., S.S., Data Collection and/or Processing: B.G.D., Analysis and/or Interpretation: E.T., M.E., Literature Search: B.G.D., Writing: B.G.D.

Conflict of Interest: According to the authors, there are no conflicts of interest related to this study.

Financial Disclosure: This study received no financial support.

References

1. Bialkowski A, Poets CF, Franz AR, et al. Congenital chylothorax: a prospective nationwide epidemiological study in Germany. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100:169-172.
2. Downie L, Sasi A, Malhotra A. Congenital chylothorax: associations and neonatal outcomes. *J Paediatr Child Health.* 2014;50:234-238.
3. Tutor JD. Chylothorax in infants and children. *Pediatrics.* 2014;133:722-733.
4. Costa KM, Saxena AK. Surgical chylothorax in neonates: management and outcomes. *World J Pediatr.* 2018;14:110-115.
5. Bellini C, Cabano R, Bellini T, et al. Congenital Chylothorax of the Newborn: Diagnosis and Treatment in Three Pictures. *Lymphology.* 2016;49:150-156.
6. Das A, Shah PS. Octreotide for the treatment of chylothorax in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010:CD006388.
7. Cleveland K, Zook D, Harvey K, et al. Massive chylothorax in small babies. *J Pediatr Surg.* 2009;44:546-550.
8. Church JT, Antunez AG, Dean A, et al. Evidence-based management of chylothorax in infants. *J Pediatr Surg.* 2017;52:907-912.
9. White MK, Bhat R, Greenough A. Neonatal Chylothoraces: A 10-Year Experience in a Tertiary Neonatal Referral Centre. *Case Rep Pediatr.* 2019;2019:3903598.
10. Horvers M, Mooij CF, Antonius TA. Is octreotide treatment useful in patients with congenital chylothorax? *Neonatology.* 2012;101:225-231.

11. Buttiker V, Fanconi S, Burger R. Chylothorax in children: guidelines for diagnosis and management. *Chest*. 1999;116:682-687.
12. Helin RD, Angeles ST, Bhat R. Octreotide therapy for chylothorax in infants and children: A brief review. *Pediatr Crit Care Med*. 2006;7:576-579.
13. Ergaz Z, Bar-Oz B, Yatsiv I, et al. Congenital chylothorax: clinical course and prognostic significance. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44:806-811.
14. Bellini C, Cabano R, De Angelis LC, et al. Octreotide for congenital and acquired chylothorax in newborns: A systematic review. *J Paediatr Child Health*. 2018;54:840-847.
15. Resch B, Sever Yıldız G, Reiterer F. Congenital Chylothorax of the Newborn: A Systematic Analysis of Published Cases between 1990 and 2018. *Respiration*. 2022;101:84-96.
16. Yin R, Zhang R, Wang J, et al. Effects of somatostatin/octreotide treatment in neonates with congenital chylothorax. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e7594.

Perception of Increased Anxiety Regarding Their Parents by Children Admitted to the Pediatrics Outpatient Clinic of a Training and Research Hospital during the COVID-19 Pandemic

COVID-19 Pandemisi Sürecinde Bir Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne Başvuran Çocukların Ebeveynleri ile İlgili Artmış Kaygı Algısı

© Sadettin Burak Açikel¹, © Emine Polat², © Harun Terin², © Mehmet Mustafa Yılmaz², © Saliha Şenel^{2,3}

¹Ankara University Faculty of Medicine, Department of Child and Adolescent Psychiatry, Ankara, Türkiye

²University of Health Sciences Türkiye, Ankara Dr. Sami Ulus Maternity and Children's Health and Diseases Training and Research Hospital, Clinic of Pediatrics, Ankara, Türkiye

³Ankara Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Ankara, Türkiye

Abstract

Objectives: Since its declaration as a pandemic, coronavirus disease-2019 (COVID-19) has adversely affected public mental health. During the pandemic, children and adolescents have experienced increased anxiety and depressive symptoms. In this study, we investigated children's perceptions of anxiety about their parents during the pandemic.

Materials and Methods: The study sample consisted of 206 children. To measure their anxiety about their parents, questions were asked about their parents' possibility of getting COVID-19 infection. Moreover, children's knowledge about COVID-19 symptoms and precautions against COVID-19 were evaluated.

Results: It was found that children who have more anxiety about getting COVID-19 themselves or their parents catching the illness have more information about COVID-19 symptoms and take more precautions. In addition, there was a significant positive correlation between the total number of precautions and the total number of known symptoms of COVID-19 among children.

Conclusion: This study suggests that evaluating children's anxiety and perception about their parents during the current COVID-19 pandemic period and supporting necessary mental health care is important for children's mental health.

Keywords: Children, COVID-19, parental, environmental, fear

Öz

Amaç: Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19), pandemisinin ilan edilmesinden bu yana toplum ruh sağlığı olumsuz yönde etkilenmiştir. Pandemi sırasında çocuklar ve ergenler artan kaygı ve depresif belirtiler yaşamışlardır. Bu çalışmada, pandemi sırasında çocukların ebeveynleri hakkındaki kaygı algıları araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Araştırma örneklemini 206 çocuk oluşturmuştur. Ebeveynleri hakkındaki kaygılarını ölçmek için çocuklara ebeveynlerinin COVID-19 enfeksiyonu kapma olasılıkları hakkında sorular soruldu. Ayrıca çocukların COVID-19 semptomları ve COVID-19'a karşı alınacak önlemler hakkındaki bilgileri değerlendirildi.

Bulgular: Kendilerinin veya ebeveynlerinin hastalığa yakalanmasından daha fazla endişe duyan çocukların COVID-19 semptomları hakkında daha fazla bilgi sahibi oldukları ve daha fazla önlem aldıkları bulundu. Ayrıca, çocuklar arasında alınan toplam önlem sayısı ile bilinen toplam COVID-19 semptomu sayısı arasında anlamlı bir pozitif korelasyon vardı.

Sonuç: Bu çalışma, mevcut COVID-19 pandemisi döneminde çocukların ebeveynleri hakkındaki kaygı ve algılarının değerlendirilmesinin ve gerekli ruh sağlığı bakımının desteklenmesinin çocukların ruh sağlığı için önemli olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, COVID-19, ebeveyn, çevresel, korku

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Sadettin Burak Açikel

Ankara University Faculty of Medicine, Department of Child and Adolescent Psychiatry, Ankara, Türkiye

Phone: +90 544 860 23 16 E-mail: acikel42@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-8964-9513

Received/Geliş Tarihi: 07.01.2022 Accepted/Kabul Tarihi: 24.04.2024



Introduction

The World Health Organization proclaimed the coronavirus disease-2019 (COVID-19) pandemic an international public health emergency on January 30, 2020. It represents a major public health issue around the globe where COVID-19 cases and deaths have been confirmed (1). In Türkiye, the first case was officially confirmed on March 11th, 2020. Schools and universities were announced as closed on March 16th, 2020. The first death because of COVID-19 occurred on March 17th, 2020 (2). The Ministry of Health in our country has implemented several safeguards and recommendations to promote self-care and protect others. Mass fear of the COVID-19 outbreak has led, globally, to many psychological manifestations and consequences termed as "corona phobia" among individuals across different strata and age groups (3).

Studies have found that children may experience adverse mental consequences during the COVID-19 outbreak due to concerns such as contagion, monotony, disappointment, lack of face-to-face contact with friends, insufficient personal space at home, and family financial challenges during lockdowns. These factors can lead to children suffering from physical and mental violence by parents, potentially exacerbating prolonged mental disorders (4-6). Furthermore, a recent study discovered that the COVID-19 pandemic's effects on teenagers' life are having a detrimental effect on their mental health (7) and the closure of schools and home-quarantine during pandemic causes anxiety and loneliness among young people (8).

Children may endure fear, uncertainty, physical and social isolation due to the COVID-19 epidemic, which could result in prolonged periods of absence from school (9). Changes in daily living routine during the pandemic (quarantine, isolation from friends, loss of a parent, or separation from parents) cause a state of crisis and increase the risk of psychological stress among children (10). Media and social conversations have become primary sources of knowledge concerning the COVID-19 epidemic. Children are being exposed to significant volumes of information, leading to heightened tension and anxiety (11) both from adults around them and tools such as media and social communication networks. This panic and atmosphere of fear could influence the children's world. Supportive and reassuring parenting are advised to manage children's anxiety (12).

There are several studies in literature investigating parental anxiety about COVID-19. In a preprint article, higher anxiety about getting a COVID-19 diagnosis was reported, and this anxiety was linked to medical or psychological problems in the pre-pandemic period (13). In a national survey, the psychological consequences of COVID-19 were documented. It was mentioned that 27% of parents reported worsening mental health for

themselves, and 14% of parents reported worsening behavioral health for their children (14).

Although there are several studies about parental anxiety during the COVID19 pandemic, little is known about changes in the psychological state of children concerning parents' getting COVID-19 infection. It is crucial to identify the several ways in which the COVID-19 pandemic will affect children's mental health. This study aims to evaluate how children's mental health is affected by worries about their parents contracting COVID-19 during the pandemic. It will utilize a self-administered survey form to offer prompt assistance to impacted children. Another aim of the study was to investigate the knowledge about the symptoms of COVID19 and precautions in a community sample of outpatient clinic patients. It is considered important to conduct the study in an outpatient clinic sample reflecting the community sample. In addition, the study is thought to be important in terms of measuring children's concerns about their parents.

Materials and Methods

The study was carried out at University of Health Sciences Türkiye, Ankara Dr. Sami Ulus Maternity and Children's Health and Diseases Training and Research Hospital. The study obtained approval from the Ethical Committee of the University of Health Sciences Türkiye, Ankara Dr. Sami Ulus Maternity and Children's Health and Diseases Training and Research Hospital (approval no.: 2020-KAEK-141/127, date: 04.03.2021). Two hundred six children admitted to our hospital were included. Informed consent was obtained from all participant and their legal guardians. A power analysis was not applied for sample size calculation. The study was conducted during the pandemic. Participants who met the inclusion criteria within the period determined for the study were included in the study and the sample size was reached. Children with a history of psychiatric disorders were excluded from the study based on the exclusion criteria. Face to face and one-on-one interviews were performed, lasting for approximately 30 minutes. The authors developed a questionnaire for the youngsters to complete, which included open-ended, yes/no, and multiple-choice questions. A sociodemographic questionnaire was completed to gather information regarding their sociodemographic characteristics, such as age, gender, age of both parents, and parental educational attainment.

Several questions were asked about children's precautions and attitudes concerning the COVID19 pandemic and anxiety about their parents. These were "Do you have any information about COVID-19?" If yes, where did you obtain this information? We presented six possible answer choices for this question: "from my family, friends, teacher, TV programs, social media, internet."

To figure out children's anxiety around COVID-19, we inquired about their concerns regarding being diagnosed with COVID-19 and their concerns about their parents being diagnosed with COVID-19. We provided two options for these questions: Indicate if the answer is positive or negative. While evaluating the answers, it was interpreted that those who answered yes to the question felt anxiety and those who answered no did not feel anxiety. These two questions were used to measure the anxiety level of children about themselves and their parents, which was the main purpose of the study. To detect knowledge about COVID-19 clinics we included a multiple-choice question related to symptoms. "What is (are) the symptom(s) of COVID-19?" We provided eight potential answer options for the question, including symptoms such as fever, breathing difficulties, cough, nasal congestion, diarrhea, vomiting, loss of smell, and weakness/tiredness. Additionally, we included the question "What are the possible effects of COVID-19 on our body? to detect awareness of COVID-19. We presented five possible answers for this question: "There is no negative effect of COVID-19 on our body, brain damage, respiratory dysfunction, death, others. To detect children's precaution(s) about COVID-19 we asked: "What precaution(s) do you take to protect yourselves from the COVID-19 pandemic?" We presented six possible answer choices for this question: "I do not take additional precautions, I wash my hands more often, I stay at home, I use a mask outside, I use gloves outside, I carry disinfectant solutions outside, and other precaution options" presented as an open-ended question.

Statistical Analysis

Statistical data analysis was conducted using SPSS software. Demographic variables were analyzed using descriptive statistics. The data's normality was evaluated based on the Skewness and Kurtosis values. The study groups were categorized based on whether they felt anxious about receiving a COVID-19 diagnosis themselves or their parents receiving one. An independent samples t-test was utilized to examine differences among the groups. Pearson correlation analysis was utilized to examine correlations. The chi-square test was utilized to examine differences among categorical variables. A two-tailed p value of 0.05 was deemed statistically significant.

Results

The study sample consisted of 206 children. Of these, 113 were girls and 93 were boys. The mean age of the girls was 149.36 ± 37.65 months and that of the boys was 153.66 ± 38.32 . There was no significant difference between the groups in terms of age ($p=0.420$). Socio-economic levels were not different when comparing girls and boys ($p=0.392$). There were no significant differences between the parental and maternal

educational levels of children. Demographic characteristics are given in Table 1.

The most known COVID-19 symptoms were fever (93.7%, 193/206), cough (83.5%, 172/206) and difficulty in breathing (74.3%, 153/206) respectively. Nasal congestion was the least known with a frequency of 27.7% (Table 2). There was no difference between boys and girls concerning their awareness of symptoms. There was no difference between parental education level and knowledge of COVID-19 symptoms.

In our study, all participants reported taking one or more additional precautions against COVID-19. The most preferred precaution was "using a mask outside", the second involved "washing and more often". Of all children, 0.5% were found to take six precautions, 20.4% five, 34.5% four, 25.7% three, 14.1% two and 4.9% one precaution concerning COVID-19. We have computed the total number of precautions by the sum of each precaution. The mean total number of precautions was 3.72 ± 1.07 among girls and 3.29 ± 1.14 in boys. There was a significant difference between boys and girls in terms of the total count of precautions ($t=2.811$, $p=0.005$).

When responses were evaluated to the question "Do you worry about being diagnosed with COVID-19?" 77 of the girls answered "yes" and 36 of them answered "no". Fifty nine of the boys answered "yes" and 34 of them answered "no". There was no significant difference between boys and girls in terms of their answer ($\chi^2=0.502$, $p=0.478$). In the question "Are you concerned about your parents being diagnosed with COVID-19?"; 90 girls answered "yes" and 23 answered "no". 79 boys answered "yes" and 14 answered "no". There was no significant difference between boys and girls in terms of their answer ($\chi^2=0.973$, $p=0.324$).

The group was split into two different groups based on their responses on children's apprehensions about getting diagnosed with COVID-19 themselves or their parents being diagnosed. The total number of precautions and total number of known symptoms of COVID-19 were compared between the groups. In both questions, children have more anxiety about getting COVID-19 for themselves and parents have more information about COVID-19 symptoms and take more precautions. These results are given in Table 3.

In correlation analysis, there was a significant correlation between the total number of precautions and total number of known symptoms of COVID-19 ($r=0.327$, $p<0.001$). In this analysis, family income and maternal and paternal education levels were included but there was no correlation between these variables and the total number of precautions and total number of known symptoms of COVID-19.

Table 1: Demographic characteristics				
	Female	Male	Statistics	
Number of participants	113 (54.9%)	93 (45.1%)		
	Mean±SD	Mean±SD	t	p value
Age (month)	149.36±37.65	153.66±38.32	-0.806	0.420
Maternal age (year)	39.18±5.59	38.67±6.24	0.618	0.537
Paternal age (year)	43.25±5.72	42.37±6.04	1.073	0.285
Family income				
	n (%)	n (%)	X ²	p value
Below minimum wage	15 (13.3)	7 (7.5)	2.996	0.392
Minimum wage	40 (35.4)	40 (43)		
Two-fold of minimum wage	42 (37.2)	30 (32.3)		
Above two-fold of minimum wage	16 (14.2)	16 (17.2)		
Maternal educational level				
Illiterate	8 (7.1)	3 (3.2)	5.111	0.276
Primary school graduate	52 (46)	53 (57)		
High school graduate	38 (33.6)	25 (26.9)		
University graduate	13 (11.5)	12 (12.9)		
Postgraduate	2 (1.8)	0 (0)		
Paternal educational level				
Illiterate	1 (0.9)	0 (0)	5.340	0.254
Primary school graduate	44 (38.9)	46 (49.5)		
High school graduate	41 (36.3)	32 (34.4)		
University graduate	24 (21.2)	15 (16.1)		
Postgraduate	3 (2.7)	0 (0)		

SD: Standard deviation

Table 2a: Knowledge of children about COVID-19 symptoms		
	Yes	No
	n (%)	n (%)
Fever	193 (93.7)	13 (6.3)
Cough	172 (83.5)	34 (16.5)
Difficulty in breathing	153 (74.3)	53 (25.7)
Weakness/tiredness	136 (66)	70 (34)
Difficulty in smelling	108 (52.4)	98 (47.6)
Sore throat	107 (51.9)	99 (48.1)
Diarrhea	92 (44.7)	114 (55.3)
Vomiting	65 (31.6)	141 (68.4)
Nasal congestion	57 (27.7)	149 (72.3)
Table 2b: Distribution of precautions among children		
	Yes	No
	n (%)	n (%)
I am using mask	197 (95.6)	9 (4.4)
I wash my hand more often	188 (91.3)	18 (8.7)
I am staying home	164 (79.6)	42 (20.4)
I am carrying disinfectant	126 (61.2)	80 (38.8)
I am using gloves	41 (19.9)	165 (80.1)

COVID-19: Coronavirus disease-2019

Discussion

This study aimed to investigate the impact of COVID-19 on children's mental health and analyze the concerns of children's parents getting infected during the COVID-19 pandemic using a self-administered survey questionnaire. We have found that children who have more anxiety about getting COVID-19 themselves and their parents catching the illness have more information about COVID-19 symptoms and take more precautions. In addition, there was a significant positive correlation between the total number of precautions and total number of known symptoms of COVID-19 among children. To the best of our knowledge, this is the first study investigating the children's perception and anxiety about their parents in the COVID-19 pandemic period.

The COVID-19 pandemic can lead to various psychosocial effects such as anxiety, trauma, post-traumatic stress disorder, and increased precautionary measures due to restrictions on daily activities, necessities, routines, and social isolation. Several studies have suggested increased anxiety in adults related to the pandemic, lockdown, and social isolation (15). People were also moderately worried about friends, family members or

Table 3: Comparison of total number of precautions and knowledge about COVID-19

Are you concerned about being diagnosed with COVID-19?				
	Yes	No	Statistics	
	Mean±SD	Mean±SD	t	p value
Total number of precautions	3.70±1.01	3.18±1.24	-3.125	0.002
Total number of known symptoms	5.63±2.28	4.65±2.25	-2.951	0.004
Are you concerned about your parents being diagnosed with COVID-19?				
	Yes	No	Statistics	
	Mean±SD	Mean±SD	t	p value
Total number of precautions	3.60±1.03	3.16±1.42	-2.212	0.028
Total number of known symptoms	5.51±2.25	4.35±2.38	-2.716	0.009

COVID-19: Coronavirus disease-2019, SD: Standard deviation

themselves catching COVID-19 (16). In addition to adults, the COVID-19 pandemic and related precautions and quarantine have potential adverse effects on children and adolescent's daily habits and mental health (4). In addition to the anxiety of children and parents related to COVID-19, their anxiety related to each other also causes a significant loss of functionality. In a recent study about this issue, the same-way association was mentioned between parents' and children's fear about COVID-19. In addition, changes in family sleeping habits were associated with parental and child fears and concerns about COVID-19 (17). Like this study, we have found that children who have more anxiety about getting COVID-19 themselves and their parents getting it have more information about COVID-19 symptoms and take more precautions. In addition, there was a significant positive correlation between the total number of precautions and total number of known symptoms of COVID-19 among children. We think that higher precautions and increased knowledge about symptoms could be evaluated as an indirect indicator of a child's anxiety.

Another study compared the anxiety and depression levels of children whose parents are health workers involved in COVID-19 with those of children whose parents are not health workers, using a similar approach. There was no significant difference in depression ratings between children of health workers and non-health workers. However, anxiety scores were greater in children of health workers compared to children of non-health workers. It was mentioned in this study that since their parents were working in intensive and high-risk environments during the COVID-19 pandemic, the children of health workers may be at greater psychological risk than other children (18). The fact that the children of healthcare workers who are at high risk for COVID-19 have a higher anxiety level may indicate that the anxiety of the children is related to their parents' conditions. In another study conducted with children of health care workers, increased anxiety symptoms were found in the children of healthcare workers compared to the controls (19). Both studies

conducted with children of healthcare workers show that if parents are at high risk for COVID-19, children's anxiety levels also increase. In our study, we have found that children with increased concern about their parents similarly have increased anxiety about COVID-19.

Study Limitations

Our study is subject to specific limitations. The data was first gathered at a single center. This constraint hinders the generalization of our results to the entire population. This is a cross-sectional study; hence our data may not have the capacity to imply causality or risk. Additional prospective research is required to elucidate the association between the COVID-19 pandemic and children's concern toward their parents. We did not perform a formal diagnostic assessment with children and did not utilize tools to quantify anxiety. This could be seen as a methodological limitation that might impact the outcomes. Our study's strength lies in assessing children's apprehensions toward their parents, making it the pioneering research on this topic.

Conclusion

In conclusion, our study suggests that children who have increased anxiety about their parents getting COVID-19 infection have increased knowledge about COVID-19 symptoms and take more precautions. Our study started with the idea that we observed the signs of increased anxiety in a child whose father was at high risk for COVID-19. It could be mentioned that evaluating children's anxiety and perception about their parents during COVID-19 pandemic period and supporting necessary mental health care is important for children's mental health. The results of this study show that, during the COVID-19 pandemic children could have increased anxiety perceptions about their parents because of their possibility of getting COVID-19 infections and experiencing related complication including death. Increased anxiety about parents could enforce

children taking more precautions about COVID-19 and knowing more symptoms about COVID-19. Protective and supportive precautions and care for children could be crucial for improving their mental health and daily functionality.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study obtained approval from the Ethical Committee of the University of Health Sciences Türkiye, Ankara Dr. Sami Ulus Maternity and Children's Health and Diseases Training and Research Hospital (approval no.: 2020-KAEK-141/127, date: 04.03.2021).

Informed Consent: Informed consent was obtained from all participant and their legal guardians.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: E.P., H.T., M.M.Y., S.Ş., Concept: S.B.A., E.P., S.Ş., Design: S.B.A., S.Ş., Data Collection and/or Processing: E.P., H.T., M.M.Y., Analysis and/or Interpretation: S.B.A., E.P., Literature Search: S.B.A., H.T., M.M.Y., Writing: S.B.A., S.Ş.

Conflict of Interest: There is no potential conflict of interest to declare.

Financial Disclosure: This study received no financial support.

References

- Erganiş S, Bozdayı G. Virology, Immunity and Vaccine Development of SARS-CoV-2. *Arch Curr Med Res.* 2021;2:5-13.
- Turkish Ministry of Health. COVID19 Statistics [Internet]. 2021 [cited 2021 Mar 20]. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/>
- Ahorsu DK, Lin CY, Imani V, et al. The Fear of COVID-19 Scale: Development and Initial Validation. *Int J Ment Health Addict.* 2022;20:1537-1545.
- Segre G, Campi R, Scarpellini F, Clavenna A, et al. Interviewing children: the impact of the COVID-19 quarantine on children's perceived psychological distress and changes in routine. *BMC Pediatr.* 2021;21:231.
- Nwachukwu I, Nkire N, Shalaby R, et al. COVID-19 Pandemic: Age-Related Differences in Measures of Stress, Anxiety and Depression in Canada. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17:6366.
- Courtney D, Watson P, Battaglia M. COVID-19 Impacts on Child and Youth Anxiety and Depression: Challenges and Opportunities. *Can J Psychiatry.* 2022;65:688-691.
- Bilginer Ç, Yildirim S, Çekin Yılmaz B, et al. Changes in adolescent mental health during the covid pandemic. *Minerva Pediatr (Torino).* 2021.
- Kılınçel Ş, Kılınçel O, Muratdağı G, et al. Factors affecting the anxiety levels of adolescents in home-quarantine during COVID-19 pandemic in Turkey. *Asia Pac Psychiatry.* 2021;13:e12406.
- Jiao WY, Wang LN, Liu J, et al. Behavioral and Emotional Disorders in Children during the COVID-19 Epidemic. *J Pediatr.* 2020;221:264-266.
- Liu JJ, Bao Y, Huang X, et al. Mental health considerations for children quarantined because of COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4:347-349.
- Sarı E, Terin H, Açikel SB, et al. An exploration of parental awareness, knowledge, and concerns related to COVID-19. *Ann Clin Psychiatry.* 2021;33:180-186.
- Dalton L, Rapa E, Stein A. Protecting the psychological health of children through effective communication about COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4:346-347.
- Rosen Z, Weinberger-Litman SL, Rosenzweig C, et al. Anxiety and distress among the first community quarantined in the U.S. due to COVID-19: Psychological implications for the unfolding crisis. *PsyArXiv Preprints.* 2020.
- Patrick SW, Henkhaus LE, Zickafoose JS, et al. Well-being of Parents and Children During the COVID-19 Pandemic: A National Survey. *Pediatrics.* 2020;146:e2020016824.
- Tull MT, Edmonds KA, Scamaldo KM, et al. Psychological Outcomes Associated with Stay-at-Home Orders and the Perceived Impact of COVID-19 on Daily Life. *Psychiatry Res.* 2020;289:113098.
- Newby JM, O'Moore K, Tang S, et al. Acute mental health responses during the COVID-19 pandemic in Australia. *PLoS One.* 2020;15:e0236562.
- Suffren S, Dubois-Comtois K, Lemelin JP, et al. Relations between Child and Parent Fears and Changes in Family Functioning Related to COVID-19. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18:1786.
- Almis H, Han Almis B, Bucak IH. Mental health of children of health workers during the COVID-19 pandemic: A cross-sectional study. *Clin Child Psychol Psychiatry.* 2022;27:104-111.
- Şahin B, Önal BS, Hoşoğlu E. Anxiety Levels and Sleep Disturbance in Children of Healthcare Workers with COVID-19. *Turk J Child Adolesc Ment Health.* 2021;28(Suppl 1):41-48.

Otoantikör Pozitif Hashimoto Tiroiditi Hastalarının Klinik Özelliklerinin İncelenmesi: Tek Merkez Deneyimi

Clinical Features of Patients with Autoantibody Positive Hashimoto Thyroiditis: A Single-Center Study

Özge Baş Aksu¹, Mustafa Şahin¹, Ercüment Kayhan Özyılmaz², Seda Nur Hatipoğlu², Asena Gökçay Canpolat¹, Özgür Demir¹, Rifat Emral¹, Murat Faik Erdoğan¹, Sevim Güllü¹, Vedia Gedik¹, Demet Çorapçıoğlu¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Hashimoto tiroiditi, tiroid hücrelerinin hücrel ve antikör aracılı immün yollar tarafından harabiyete uğradığı otoimmün bir hastalıktır. Çalışmamızda otoantikör pozitif Hashimoto tiroiditi hastalarının klinik özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Haziran 2019-2023 tarihleri arasında endokrinoloji polikliniği takiplerinde anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) ve anti-tiroglobulin (anti-Tg) değerlerinden en az birisinde pozitiflik saptanan ve tiroid ultrasonografisi yapılan 192 hastanın verisi incelendi. Hastaların demografik verileri, kullanmakta oldukları levotiroksin (L-T4) dozları, eşlik eden otoimmün diğer hastalıklar ve otoimmün belirteçler, tiroid volümü, nodül varlığı değerlendirilmeye alındı.

Bulgular: Hastaların %87,5 kadın, ortalama yaşları 48,98±13,45, ortalama takip süreleri 7,70±4,53 yıldır. Kullanmakta oldukları L-T4 dozu ortanca değeri 50 mcg/gün (minimum: 0, maksimum: 225) olarak izlendi. Hastaların yalnızca %5,2'sinde vitamin D optimal seviyede (>30 ng/mL) iken %42,3'ünde ciddi vitamin D eksikliği (<10 ng/mL) mevcuttu. Ayrıca %43,4'ünde B12 vitamin eksikliği olduğu saptandı. Tiroid ultrasonografi görüntülemesinde %93,2'sinde tiroid parankimi heterojen görünümlü olup %34'ünde en az bir tiroid nodülü izlendi. İzole anti-TPO pozitifliği oranı %26,6 iken, izole anti-Tg pozitifliği %6,3'tü ve hastaların %67,2'sinde her iki otoantikör pozitif gözlemlendi. L-T4 dozları ile anti-TPO düzeyleri ($r=0,294$, $p<0,001$) ve tiroid hacimleri ($r=-0,239$, $p=0,001$) arasında anlamlı bir ilişki gözlenirken, anti-Tg düzeyleri ile anlamlı bir ilişki saptanmadı ($r=-0,005$, $p<0,945$). Hastalarda en sık eşlik eden otoimmün hastalıkların tip 1 diabetes mellitus, romatoid artrit ve Addison hastalığı (sırasıyla %2,6, %2 ve %2) olduğu gözlemlendi. En sık eşlik eden otoimmün belirteçler anti nükleer antikör (%40,6) ve doku transglutaminaz IgA (%27,3) olarak izlendi.

Sonuç: Elde ettiğimiz verilerin klinik pratiğimizde sıklıkla karşılaştığımız bu hasta grubunda eşlik edebilecek diğer sorunlara yönelik farkındalığımızı ve bu sorunların yönetimindeki anlayışımızı geliştireceğine inanıyoruz.

Anahtar Kelimeler: Hashimoto tiroiditi, otoimmünite, tiroid antikörleri

Abstract

Objectives: Hashimoto's thyroiditis is an autoimmune condition in which thyroid cells are damaged by immunological pathways that are both cellular and antibody-mediated.

Materials and Methods: The study analyzed data from 192 patients who tested positive for at least one of the anti-thyroid peroxidase (anti-TPO) and anti-thyroglobulin (anti-Tg) values and underwent thyroid ultrasonography during follow-up in an endocrinology outpatient clinic between June 2019 and 2023. The assessment included demographic information, levothyroxine (L-T4) doses, autoimmune diseases and markers, thyroid volume, and nodules.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Özge Baş Aksu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 505 494 45 71 E-posta: ozgebasaksu@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3124-9477

Geliş Tarihi/Received: 27.11.2023 Kabul Tarihi/Accepted: 10.06.2024

*Bu çalışma 28 Ekim 2023 tarihinde Bursa'da gerçekleşen Endokurs-7'de poster bildirisi olarak sunulmuştur.



Results: The study population was 87.5% female, mean age 48.98 ± 13.45 years and mean follow-up 7.70 ± 4.53 years. The dose of L-T4 administered median value was 50 mcg/day (minimum: 0, maximum: 225). Only 5.2% of patients achieved optimal vitamin D levels (>30 ng/mL), while 42.3% had severe vitamin D deficiency (<10 ng/mL). Additionally, 43.4% were found to have vitamin B12 deficiency. Thyroid ultrasonography revealed heterogeneous thyroid parenchyma in 93.2% of patients and at least one thyroid nodule in 34%. The rate of isolated anti-TPO positivity was 26.6%, while the rate of isolated anti-Tg positivity was 6.3%, and both autoantibodies were positive in 67.2% of patients. We observed a significant correlation between L-T4 doses and anti-TPO levels ($r=0.294$, $p<0.001$) as well as thyroid volumes ($r=-0.239$, $p=0.001$), but not with anti-Tg levels ($r=-0.005$, $p<0.945$). Type 1 diabetes mellitus, rheumatoid arthritis, and Addison's disease were the most common comorbid autoimmune diseases. The most commonly co-occurring autoimmune markers were anti-nuclear antibodies (40.6%) and tissue transglutaminase IgA (27.3%).

Conclusion: Based on the data we obtained, we believe that increasing our awareness of other potential issues that may accompany this patient population in our clinical practice will help us understand how to manage these issues.

Keywords: Hashimoto's thyroiditis, autoimmunity, thyroid antibodies

Giriş

Kronik otoimmün tiroidit veya kronik lenfositik tiroidit olarak da adlandırılan Hashimoto tiroiditi (HT), tiroid parankiminin hücresel ve antikör aracılı immün yolaklar tarafından harabiyete uğradığı otoimmün bir hastalıktır (1). Tüm dünyada hipotiroidinin en sık nedeni diyetle yetersiz iyot alımıdır ancak gelişmiş ülkelerde en sık neden HT'dir (2). HT'nin etiolojisine yönelik yapılan çalışmalar hastaların büyük çoğunluğunda en sık anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) olmak üzere çeşitli tiroid antijenlerine karşı antikorların geliştiğini göstermektedir. Yüksek titreli anti-TPO varlığı, hastalığın ayırt edici özelliğidir ve sıklıkla tanısal bir gösterge olarak kullanılır (3). HT olgularında ayrıca anti-tiroglobulin (anti-Tg) ve tiroid stimulan hormon reseptörü antikorları (TRAb) tespit edilebilmektedir. Bu otoantikörler hastalığın patogenezinde doğrudan bir rol oynamaktan ziyade devam eden enflamatuvar yanıtı göstermektedir (4). Tiroid hücrelerinin yıkımında poliklonal otoantikörler, T hücre infiltrasyonu, ölüm reseptörü aracılı apoptozisin katkısı ile birlikte T hücre aracılı sitotoksitesite gibi birden çok faktör rol oynamaktadır. Tiroid hücreleri otoimmün süreci şiddetlendiren çeşitli proenflamatuvar moleküller salgılamaktadır. Salgılanan kemokin ve sitokinler, tiroid dokusu içinde gelişen lenfosit infiltrasyonuna katkı sağlamaktadır (5). Tiroid hücre harabiyeti sonucu gelişen hipotiroidide en sık laboratuvar bulguları, yüksek tiroid uyarıcı hormon (TSH) ve düşük serbest tiroksin (sT4) seviyeleri ile birlikte yüksek anti-TPO antikör varlığıdır (6). Ancak hastalığın erken döneminde ılımlı hipertiroidi kliniği ve laboratuvar bulguları da gözlenebilmektedir (2).

Otoantikör pozitifliği olan HT hastalarının klinik özelliklerinin daha detaylı bir şekilde incelenmesi, hastalığın seyrini anlamak ve etkili tedavi stratejileri geliştirmek açısından büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmanın amacı, otoantikör pozitif HT hastalarının klinik özelliklerini ayrıntılı şekilde değerlendirmektir. Hastaların yaş, cinsiyet, laboratuvar bulguları ve tiroid ultrasonografi görüntüleme (USG) özelliklerini analiz etmek, hastalığın seyrini anlamak ve tedavi stratejilerini yönlendirmek açısından önemlidir. Elde edilen bulgular, HT hastalarının daha

iyi anlaşılmasına ve hastalığa özgü yaklaşımların geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun bir biçimde gerçekleştirilmiş olup Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan (29/08/2023 tarihli karar no: İ07-523-23) etik onay alındıktan sonra, tek merkezde yapılmış olup retrospektif ve tanımlayıcı niteliktedir. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları'na Haziran 2019-Haziran 2023 tarihleri arasında başvuran 18 yaş ve üzeri, E06.3 otoimmün tiroidit ve E06.5 kronik tiroiditler, diğer ICD kodları ile takip edilen anti-TPO ve anti-Tg değerlerinden en az birisinde pozitiflik saptanan ve tiroid USG'si sistemde bulunan hastaların verileri değerlendirilmiştir. Bu olguların yaş, cinsiyet, takip süreleri, eşlik eden otoimmün hastalıkları, diyabet varlığı, levotiroksin (LT-4) dozları, TSH, sT4, prolaktin, glikolize hemoglobin (HbA1c), vitamin D, vitamin B12, folik asit, ferritin değerleri, TRAb, anti nükleer antikör (ANA), anti nötrofil sitoplazmik antikör (ANCA), anti pariyetal hücre antikoru (APCA), romatoid faktör (RF), anti doku transglutaminaz IgA (tTG IgA) otoantikör pozitifliği durumları, takiplerinde anti-TPO ve anti-Tg değerlerinin üst limitin kaç katı yüksek olduğu, tiroid USG'de parankim yapısı, toplam tiroid volümü, nodül varlığı verileri hastane bilgi sistemi vasıtasıyla geriye dönük elde edilmiştir. Otoantikörleri negatif olan ve sistemde hiç tiroid USG raporu bulunmayan hastaların verileri çalışmaya dahil edilmemiştir.

İstatistiksel Analiz

Verilerin bir araya getirilmesi ve istatistiksel analizinde IBM SPSS 24 (Statistical Package for the Social Sciences version 24) programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı olarak nicel değişkenler için ortalama \pm standart sapma, ortanca (minimum-maksimum) veya ortanca (çeyrekler arası genişlik), nitel değişkenler için ise hasta sayısı (yüzde) kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemek için Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılığın belirlenmesi için $p<0,05$ değeri seçilmiştir.

Bulgular

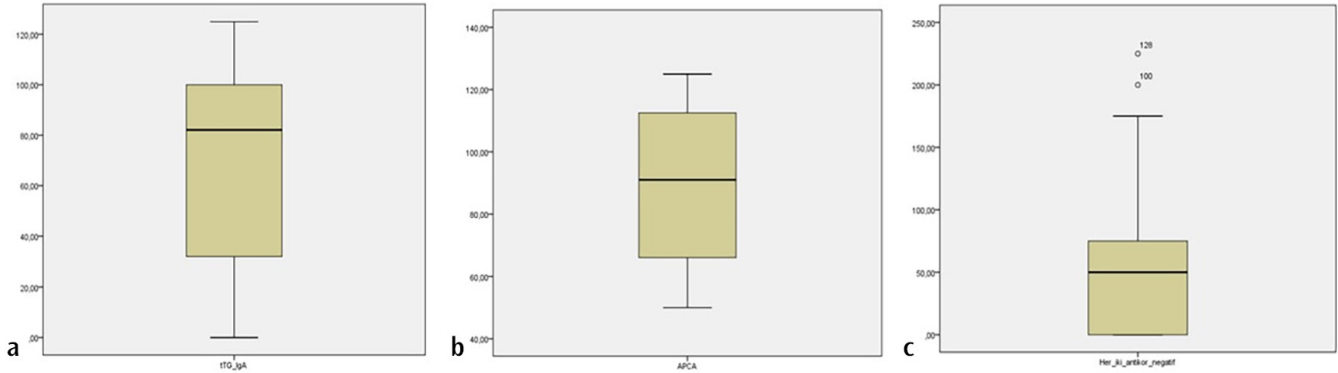
Çalışmamızda HT ile takipli 192 hastanın verileri değerlendirmeye alınmıştır. Genel özellikler Tablo 1'de sunulmuştur. Hastaların 168'i (%87,5) kadın cinsiyette, yaş ortalaması $48,98 \pm 13,45$ yıl ve ortalama takip süresi $7,70 \pm 4,53$ yıl olarak izlenmiştir. Tüm hastaların kullanmakta olduğu LT-4 dozu ortalama değeri 50 mcg/gün'dür [minimum (min.): 0, maksimum (maks.): 225]. Hastaların %33,3'ünün L-T4 replasman tedavisi almadığı, %22,9'u 25-50 mcg, %31,3'ü 51-100 mcg ve %12,5'i ise >100 mcg dozunda L-T4 tedavisi aldığı gözlenmiştir. En düşük TSH düzeylerinin ortalama değeri 0,70 μ U/mL (min.: 0,01 maks.: 11,36), en yüksek TSH düzeyinin ortalama değeri 6,58 μ U/mL (min.: 0,96 maks.: 201,10) ve en son TSH düzeyinin ortalama değeri 2,53 μ U/mL (min.: 0,01 maks.: 100,00) olarak tespit edilmiştir. Otoantikör pozitifliği açısından değerlendirildiğinde, hastaların %26,6'sında izole anti-TPO pozitif, %6,3'ünde izole anti-Tg pozitif ve %67,2'sinde ise her iki otoantikör pozitif olduğu gözlenmiştir.

Hastaların ortalama HbA1c değeri $6,1 \pm 1,47$, B12 vitamini seviyesi ortalama değeri 210,00 pg/mL (min.: 74,70 maks.: 1722,00), D vitamini seviyesi ortalama değeri 11,19 μ g/L (min.: 5,00 maks.: 50,30), folik asit seviyesi ortalama değeri 6,63 ng/mL (min.: 1,96 maks.: 24) ve ferritin seviyesi ortalama değeri 15,75 ng/mL (min.: 1,90 maks.: 280,00) olarak izlenmiştir. Hastaların %10,9'unda TRAb pozitifliği saptanırken, %6,8'inde hiperprolaktinemi mevcuttur.

Tiroid USG'sinde %34,3'ünde en az bir tiroid nodülü rapor edilmiştir. Raporlanan nodüllerin %65,15'inin boyutu 1 cm'den küçüktür. Parankim yapısı açısından değerlendirildiğinde ise %93,2'sinde tiroid parankimi heterojen olarak raporlanmıştır. Çalışmamızda hastalarımızın %12,5'inde HT'ye eşlik eden en az bir otoimmün hastalık izlenmiştir. Toplam 4 hastada HT dışında birden fazla otoimmün hastalık eşlik ettiği gözlenmiştir (1 hastada astım ve Behçet hastalığı, 1 hastada romatoid artrit ve Sjögren sendromu, 2 hastada ise tip 1 diabetes mellitus ve Addison hastalığı birlikteliği mevcuttu). Eşlik eden otoimmün hastalıklar değerlendirilerek sıklıkları Tablo 2'de gösterilmiştir. Ayrıca tiroid dışı otoimmün belirteçlerin sıklığı da incelenmiştir.

Tablo 1: Hastaların özellikleri	
Değişken	n=192
Yaş, ortalama \pm SS	48,98 \pm 13,45
Cinsiyet, kadın, n (%)	168 (%87,5)
Takip süresi, yıl, ortalama \pm SS	7,70 \pm 4,53
LT-4 dozu, mcg/gün, ortalama (min.-maks.)	50,0 (0-225)
LT-4 kullanmayan hastalar, n (%)	64 (33,3)
25-50 mcg/gün alan hasta oranı, n (%)	44 (22,9)
51-100 mcg/gün alan hasta oranı, n (%)	60 (31,3)
>100 mcg/gün alan hasta oranı, n (%)	24 (12,5)
En düşük TSH değeri, μ U/mL, ortalama (min.-maks.)	0,70 (0,01-11,36)
En yüksek TSH değeri, μ U/mL, ortalama (min.-maks.)	6,58 (0,96-201,10)
Son kontrolde TSH değeri, μ U/mL, ortalama (min.-maks.)	2,53 (0,01-100,00)
Otoantikör pozitifliği, n (%)	192 (100)
İzole Anti-TPO pozitif, n (%)	51 (26,6)
İzole Anti-Tg pozitif, n (%)	12 (6,3)
Her iki otoantikör pozitif, n (%)	129 (67,2)
HbA1c, %, ortalama \pm SS	6,1 \pm 1,47
B12 vitamini, pg/mL, ortalama (min.-maks.)	210,0 (74,70-1722,00)
D vitamini, μ g/L, ortalama (min.-maks.)	11,19 (5,00-50,30)
Folik asit, ng/mL, ortalama (min.-maks.)	6,63 (1,96-24,00)
Ferritin, ng/mL, ortalama (min.-maks.)	15,75 (1,90-280,00)
TRAb pozitif olgular, n (%)	21 (10,9)
Hiperprolaktinemi olan olgular, n (%)	13 (6,8)
Tiroid ultrasonografisi özelliği heterojenite, n (%)	
Var	179 (93,3)
Yok	13 (6,7)
Nodül, n (%)	
Var	66 (34,3)
Yok	126 (65,6)

Anti-TPO: Anti-tiroid peroksidaz, Anti-Tg: Anti tiroglobulin, HbA1c: Glikolize hemoglobin, LT-4: Levotiroksin, SS: Standart sapma, TRAb: TSH reseptörü antikörleri, TSH: Tiroid uyarıcı hormon, min.-maks.: Minimum-maksimum



Şekil 1: Grupların kullandığı levotiroksin dozları kutu grafiği ile gösterilmiştir. a) Anti doku transglutaminaz IgA (tTG IgA) pozitif olgular. b) Anti pariyetal hücre antikor pozitif olgular. c) Her iki antikorun negatif olduğu olgular

Tablo 2: Eşlik eden otoimmün hastalıkların sayısı ve yüzdeleri		
	n=192	%
Tip 1 diabetes mellitus	5	2,6
Romatoid artrit	4	2,0
Addison hastalığı	4	2,0
Vitiligo	3	1,5
Sistemik lupus eritematozus	2	1,0
Sjögren sendromu	2	1,0
Kronik ürtiker	2	1,0
İmmün trombositopeni	1	0,52
Behçet hastalığı	1	0,52
IgG4 ilişkili hastalık	1	0,52
Miyastenia graves	1	0,52

Bu belirteçlerin pozitiflik oranları Tablo 3'te sunulmuştur. Replasman tedavisinin absorpsiyonunu etkileyebilecek antikor pozitifliği olan olgularda L-T4 dozu incelendiğinde tTG IgA pozitif olgularda L-T4 dozu ortanca (ÇAG) 82,10 (71,45) mcg ve APCA pozitiflerde ortanca (ÇAG) 91,05 (60,73) mcg olarak saptanmıştır. Her iki antikorun negatif olduğu olgulardaki L-T4 dozu ile tTG IgA ve APCA pozitif olgulardaki L-T4 dozu kutu grafiği Şekil 1'de gösterilmiştir.

Hastaların kullandığı L-T4 dozları ile anti-TPO, anti-Tg ve tiroid hacimleri arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. L-T4 dozları ile anti-TPO düzeyleri ($r=0,294$, $p<0,001$) ve tiroid hacimleri ($r=-0,239$, $p=0,001$) arasında anlamlı bir ilişki bulunmuşken, anti-Tg düzeyleri ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($r=-0,005$, $p<0,945$). Hastaların anti-TPO, anti-Tg ve tiroid hacmi değerleri bazal, birinci ve ikinci kontrol değerleri olarak Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tartışma

HT tiroid folikül hücrelerinin kronik iltihabı ile karakterize, hedef antijenin tiroid dokusu olduğu otoimmün bir hastalıktır.

Tablo 3: Tiroid dışı otoimmün belirteçlerin sıklığı					
	Negatif		Pozitif		Toplam
	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%	
ANA	47	59,4	32	40,6	79
ANCA	39	90,7	4	9,3	43
APCA	17	85	3	15	20
RF	65	83,3	13	16,7	78
tTG IgA	24	72,7	9	27,3	33

ANA: Antinükleer antikor, ANCA: Antinötrofil sitoplazmik antikor, APCA: Antiparietal hücre antikor, RF: Romatoid faktör, tTG IgA: Doku transglutaminaz IgA

Tablo 4: Anti-TPO, anti-Tg ve USG'de tiroid hacmi bazal, birinci ve ikinci kontrol değerleri			
	Sayı (n)	Ortalama değer	Standart sapma
Anti-TPO bazal (xNÜS)	192	31,10	37,48
Anti-TPO 1. kontrol (xNÜS)	165	28,86	32,58
Anti-TPO 2. kontrol (xNÜS)	107	26,66	33,73
Anti-Tg bazal (xNÜS)	192	37,00	115,14
Anti-Tg 1. kontrol (xNÜS)	129	40,05	122,35
Anti-Tg 2. kontrol (xNÜS)	62	31,98	97,37
Tiroid hacmi bazal (mL)	192	10,84	7,33
Tiroid hacmi 1. kontrol (mL)	114	10,05	7,20
Tiroid hacmi 2. kontrol (mL)	47	3,22	5,24

xNÜS: Normalin üst sınırının katı, Anti-TPO: Anti-tiroid peroksidaz, Anti-Tg: Anti tiroglobulin, USG: Ultrasonografi görüntüleme

Histopatolojik incelemede tiroid dokusunda lenfosit infiltrasyonu izlenir (7). Görülme sıklığı yaşla beraber artmakla birlikte her yaşta görülebilir. Farklı çalışmalarda insidansı 0,6-5/1000 olarak bildirilmiştir (8). Kadınlarda görülme sıklığı 7-8 kat daha fazladır (8,9). Biz de çalışmamızda kadın/erkek oranının 7 ortalama yaşın 48,9 olduğunu gözlemledik.

HT'nin ultrasonografik özellikleri farklılık gösterebilmektedir. Kronik harabiyete bağlı bez atrofik görünebileceği gibi bazı hastalarda diffüz büyük tiroid bezi ile de karşılaşılabilir. HT'li olgularda ultrasonografik özellikler ile ilgili yapılan çalışmalarda, tiroid parankim anormallikleri (septasyon, bezin yüzeyinde dalgalanma ve mikronodülarite) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında HT olgularında anlamlı derecede yüksek gözlenmiştir. Parankimal heterojenite ve yaygın hipokojenitenin HT'nin en duyarlı sonografik özellikleri olduğu bildirmiştir (10). Çalışmamızda olguların %93,2'sinde parankim yapısının heterojen görünümde olduğu raporlanmıştır. Rutin pratikte USG'nin yaygın kullanımı sonucunda saptanan nodül sıklığı giderek artmaktadır. HT hastalarında nodül sıklığı farklı çalışmalarda %14-42 olarak bildirilmiştir (11-13). Çalışmamızda ise hastaların %34'ünde USG'de en az bir nodül tespit edilmiştir. HT'sine eşlik eden nodüllerin değerlendirildiği bir çalışmada HT zemininde gelişen nodüllerde mikrokalsifikasyon, makrokalsifikasyon ve hipokoik görünüm gibi yüksek riskli sonografik özellikler daha düşük oranda saptanmış olup sitolojik inceleme sonuçları kontrol grubu ile benzer görülmüştür (13). Tespit edilen nodülün malignite riskinin belirlenmesi ve tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi kararının verilmesinde, HT'li hastalarda tiroid parankim değişikliklerinin nodüllerin sonografik özelliklerini etkileyebileceği ve bu nedenle yüksek riskli sonografik özelliklerin tespitinde zorluk yaşanabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (14).

Hipotiroidinin standart tedavisi oral yolla uygulanan, gastrointestinal sistemden %70-80 oranında emilen, L-T4 replasmanıdır. Aşık hipotiroidizmi olan erişkinlerde L-T4 gereksinimi ortalama 1,6 µg/kg/gün olup, kademeli doz titrasyonu ile optimal TSH düzeyine (0,4-4,0 mIU/L) ulaşacak şekilde replasman verilmektedir (15). Çalışmamızda hastaların %66,7'si L-T4 tedavisi kullanmaktadır. L-T4 dozu ile anti-TPO, anti-Tg ve tiroid hacimleri arasındaki ilişki incelendiğinde anti-TPO titresi arttıkça ve tiroid volümü azaldıkça ihtiyaç duyulan L-T4 dozu artış göstermektedir. Verilerimiz otoantikör titresi ile L-T4 tedavi dozu arasında pozitif korelasyonu gösteren Okuroglu ve ark.'nın (16) sonuçları ile de tutarlılık göstermektedir. Subklinik hipotiroidili hastalarda yüksek anti-TPO düzeyleri aşık hipotiroidizme ilerlemeyle ilişkilidir (17). Anti-TPO'nun lenfositik infiltrasyon miktarı ve hastalık aktivitesi ile korele olduğu bildirilmiştir (18). Bu bilgiler doğrultusunda anti-TPO pozitifliği durumunda antikör titresinin yalnızca aşık hipotiroidizme ilerleme riskiyle değil, aynı zamanda daha fazla hormon replasman ihtiyacıyla da ilişkili olduğunu söylemek mümkündür. Anti-TPO titre takibinin yapılması önerilmemekle beraber Schmidt ve ark.'nın (19) yapmış olduğu HT hastalarının takip çalışmasında HT tanısı olan ve L-T4 replasmanı alan hastaların çoğunda ortalama 50 aylık takip periyodunda serum anti-TPO titresinin azaldığı ve %16'sında anti-TPO'nun negatifleştiği bildirilmiştir. Hastalığın erken döneminde antikör pozitif iken takipte anti-TPO'nun

negatifleşebileceği de akılda bulundurulmalıdır. HT otoimmün bir hastalık olup otoimmünitenin gelişiminde katkıda bulunan genetik, epigenetik, endojen ve çevresel birçok faktör vardır. Bu konuda oldukça sık araştırılan bir konu da D vitamini eksikliğidir. Ancak elde edilen verilerin büyük bir kısmı kesitsel çalışmaların sonuçlarından oluşmaktadır ve bu durum, nedensel etkilerin belirlenmesini kısıtlamaktadır. Yapılan çalışmaların sonuçlarında bazı tutarsızlıklar olsa da, verilerin çoğu düşük D vitamini seviyeleri ile hastalığa yakalanma riskinde artış, daha yüksek antikör titreleri ve de tedavide daha fazla zorluk arasında bir ilişki olduğuna işaret etmektedir (20). Çin'de gerçekleştirilen bir epidemiyolojik çalışma D vitamini düzeyleri yeterli seviyede olan bireylere kıyasla, D vitamini eksikliğinin tiroid otoantikör pozitifliği riskinde iki kat artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir (21). Tamer ve ark.'nın (22) yapmış olduğu 161 HT olgusu ve 162 sağlıklı kontrolden oluşan bir olgu-kontrol çalışmasında ise D vitamini yetersizliğinin HT olguları arasında (148/161 olgu, %92) sağlıklı kontrollere (102/162 olgu, %63, p<0,0001) kıyasla önemli ölçüde daha yaygın olduğunu ortaya koymuştur. Vitamin D eksikliği ile tiroid otoantikörleri ve tiroid hacmi arasındaki ilişkinin incelendiği bir başka çalışmada ise istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir ancak D vitamini eksikliği hem HT grubunda hem de sağlıklı kontrollerde benzer oranlarda saptanmıştır (23). Bizim çalışmamızda ise D vitamini düzeyi ile tiroid otoantikör titreleri ve tiroid volümü arasında ilişki izlenmediği gibi ayrıca anti-TPO, anti-Tg ya da her ikisi de pozitif olan gruplar karşılaştırıldığında gruplar arasında D vitamini seviyelerinde farklılık gözlenmemiştir. Ancak hastalarımızın yalnızca %5,2'sinde D vitamini optimal seviyede (>30 ng/mL) iken %42,3'ünde ciddi vitamin D eksikliğinin (<10 ng/mL) mevcut olduğu izlenmiştir. Coğrafi bölgeden etkilenebilen D vitamini düzeyi için ülkemizin güneyinden yapılan bir çalışmada ortalama D vitamini düzeyi 13,05±6,59 µg/L olarak bildirilmiş olup çalışmamızdaki ortalama D vitamini değerinin benzer olduğu gözlenmiştir (13,87±8,38 µg/L) (23). Ayrıca yine ülkemizde yapılan bir başka çalışmada otoimmün hipotiroidili hastalarda vitamin D eksikliği %96,1 iken, ciddi eksiklik hastaların %56,1'inde saptanmıştır (24). Hastalarımızın büyük çoğunluğunda D vitamini eksikliği mevcut olduğu için tiroid otoantikör ve tiroid volümü ile ilgili doğru bir değerlendirme yapmak uygun olmamakla birlikte ülkemizde HT hastalarında D vitamini eksikliğinin oldukça sık olduğunu söylemek mümkün olup hastaların takibinde göz önünde bulundurulması önerilebilir.

Çalışmamızda hastaların %43,4'ünde B12 vitamin eksikliği saptanmıştır. Bu oran Aktaş'ın (24) otoimmün hipotiroidi olgularında B12 vitamin eksikliği sıklığını %46 olarak bildirdiği çalışması ile uyumludur (24). Otoimmün tiroid hastalığına eşlik eden B12 vitamin eksikliği pernisiyöz anemi veya atrofik gastrit ile ilişkili meydana gelebilmektedir. Genel olarak otoimmün tiroid hastalarının %35-40'ında atrofik gastrit mevcuttur (25).

Ayrıca intrinsik faktör antikörleri da hipotiroidi olgularında gözlenmiştir (26). Otoimmün tiroid hastalığı olan olgularda APCA prevalansı normal popülasyona göre daha yüksek izlenmektedir. Tüm otoimmün tiroid hastalarında APCA pozitifliği %20,1 iken bu oran HT olgularında %18,6 olarak bildirilmiştir. APCA pozitif olguların yaklaşık yarısında atrofik gastritin eşlik ettiği ve bu olgularda anemi sıklığının arttığı gözlenmiştir (27). Çalışmamızda da APCA pozitifliği %15 olarak gözlenmiştir. Collins ve Pawlak (28) hipotiroidi hastalarında tanı anında ve periyodik olarak belirli aralıklarla B12 vitamini eksikliği açısından tarama yapılmasını önermektedir. Otoimmün tiroid hastalıklarına tiroid dışı diğer otoimmün hastalıkların da eşlik edebileceği bilinmektedir. En sık görülen otoimmün hastalıklar romatoid artrit, tip 1 diyabet, pernisiyöz anemi, sistemik lupus eritematozus (SLE), Addison hastalığı, çölyak hastalığı ve vitiligo olarak bildirilmiştir (29). Benzer şekilde çalışmamızda da en sık eşlik eden otoimmün hastalıklar sırasıyla tip 1 diyabet, romatoid artrit, Addison hastalığı, vitiligo, SLE, Sjögren sendromu ve kronik ürtiker olarak gözlenmiştir. Çalışmamızda tiroid dışı otoimmün belirteç sıklığı incelendiğinde otoantikor pozitifliği oranlarının sırasıyla ANA %40,6, RF %16,7, ANCA %9,3 ve tTG IgA %27,3 olduğu görülmüş olup örneklem büyüklüğümüz kısıtlı olmasına rağmen verilerimiz literatürle uyumlu izlenmiştir. Literatürde otoimmün tiroid hastalığı olan olgularda anti-TPO ve anti-Tg gibi klasik tiroid dokusuna karşı gelişmiş otoantikorların yanı sıra farklı otoimmün belirteçlerin varlığının değerlendirildiği çalışmalarda; ANA pozitifliğinin %9-35 arasında değiştiği gözlenmiştir (30). RF pozitifliğinin değerlendirildiği bir çalışmada ise otoimmün tiroidit olguları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında RF pozitifliği arasında iki grup arasında fark izlenmemiştir (31). ANCA pozitifliği ise literatürde daha çok Graves hastalığı ile ilişkilendirilmiş olup hem hastalığın patofizyolojisindeki farklılıklar hem de tedavide kullanılan tiyonamidlerin yan etkisi olarak ortaya çıkma ihtimali ile açıklanabilir (32). HT'sinde Graves hastalığına göre ANCA pozitifliği oldukça düşük bildirilmiştir (%9 vs. %28,5) ancak ANCA ilişkili vaskülit olgularında eşlik eden tiroid hastalıkları sıklığı ise yüksektir (33,34). Çölyak hastalığının taramasında bakılması önerilen tTG IgA antikor pozitifliğinin HT olgularında değerlendirildiği çalışmada ise HT hastalarında tTG IgA antikorunun yüksek prevalansı (%22,5) ve bunların antitiroid antikörleri ile pozitif ilişkisi bildirilmiştir (35). Ancak HT olgularında biyopsi ile kanıtlanmış çölyak hastalığı sıklığı antikor pozitifliğine göre daha düşüktür (36). Gastrointestinal sistemi etkileyen tTG IgA ve APCA otoantikor pozitif olgularda L-T4 gereksiniminin arttığı farklı çalışmalarda gösterilmiştir (37-39). HT hastalarında tTG-IgA antikor pozitifliğinin gösterildiği olguların semptomatik açıdan izlenmesi çölyak hastalığının erken tanısını kolaylaştırarak glutensiz diyetle uyum gösteren olgularda çölyak hastalığı ilişkili malignite, osteoporoz, infertilite, malnütrisyon gibi komplikasyonları önleyebileceği ayrıca LT-4 doz gereksiniminde azalma ve hipotiroidizmde iyileşmeye neden olacağı öngörülmektedir (40,41).

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın bulguları bazı kısıtlılıkları dikkate alınarak yorumlanmalıdır. Öncelikle veriler retrospektif olarak elde edilmiştir. Hastaların eşlik eden otoimmün hastalıkları sistemde kayıtlı anamnez formlarından öğrenilmiştir bu veriler içinde eksiklik olabileceği aslında HT olgularında eşlik eden otoimmün hastalıkların bizim verilerimizden daha yüksek olabileceği akılda tutulmalıdır. Tiroid dışı otoimmün belirteçler açısından rutinde HT olgularında bu belirteçlerin taranmadığı bilinen bir gerçektir. Bu nedenle bu tetkiklerin sonuçlarının değerlendirildiği hasta sayısı düşüktür. Daha geniş serilerde değerlendirilmesi uygun olacaktır. Anti-TPO ve anti-TG titresini açısından hastanemiz laboratuvarında kitlerin referans değerlerinin sıklıkla değiştiği göz önüne alınarak ortak bir normal aralık belirlenemediği için otoantikor titre verisi üst referans aralığının üzerinde kaç kat yüksek olduğu şeklinde verilebilmiştir. Bu da standardizasyonu zor bir yöntemdir. Tiroid USG incelemesi açısından geriye dönük incelemelerde hastalar arasında belli bir periyotta belli bir sayıda USG verisi elde edilememektedir. Bu da yine standart bir periyodik değerlendirme sonucunu yansıtmamaktadır.

Sonuç

Çalışmamız rutin klinik pratikte sıklıkla karşılaşılan otoantikor pozitif HT hasta grubunun tiroid otoantikorları ve USG verilerinin yorumlanmasına katkıda bulunabilir. Klinik özellikler dikkate alınarak, eşlik edebilecek nütrisyonel eksiklikler, otoimmün hastalıklar ve belirteçlerin olabileceği akılda tutularak, hastaların olası tanılarının atlanmaması ve etkin bir şekilde tedavi edilmesini sağlayabilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Araştırma için, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan (tarih: 29.08.2023, karar no.: İ07-523-23) onay alınmıştır.

Hasta Onayı: Çalışma retrospektif nitelikte olduğu için hasta onamı alınamamıştır.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ö.B.A., Konsept: Ö.B.A., M.Ş., D.Ç., Dizayn: Ö.B.A., M.Ş., D.Ç., Veri Toplama veya İşleme: Ö.B.A., E.K.Ö., S.N.H., A.G.C., Ö.D., R.E., M.F.E., S.G., V.G., D.Ç., Analiz veya Yorumlama: Ö.B.A., M.Ş., Literatür Arama: Ö.B.A., Yazan: Ö.B.A., M.Ş.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

- Chistiakov DA. Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis. *J Autoimmune Dis.* 2005;2:1-21.
- Mincer DL, Jialal I. Hashimoto thyroiditis. 2017. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Pedersen IB, Knudsen N, Jørgensen T, et al. Thyroid peroxidase and thyroglobulin autoantibodies in a large survey of populations with mild and moderate iodine deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;58:36-42.
- Ban Y, Greenberg DA, Davies TF, et al. Linkage analysis of thyroid antibody production: evidence for shared susceptibility to clinical autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3589-3596.
- Weetman A. Cellular immune responses in autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;61:405-413.
- Chiovato L, Magri F, Carlé A. Hypothyroidism in context: where we've been and where we're going. *Adv Ther.* 2019;36(Suppl 2):47-58.
- Weetman A. An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest.* 2021;44:883-890.
- McLeod DS, Cooper DS. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine.* 2012;42:252-265.
- Akçeşme AB, Merdin FA, Bahçeciöğlü AB, et al. Determination of the Frequencies of Various Thyroid Autoantibodies in Autoimmune Thyroid Diseases and Evaluation of Their Relationship with Sonographic Findings: A Single-Center Study. *Turk J Endocrinol Metab.* 2022;26.
- Mahmoud R, Azeem KM, Sayed ASA, et al. Role of ultrasound and Doppler findings as a predictor of thyroid hormonal levels in cases of Hashimoto thyroiditis. *Beni-Suef Univ J Basic Appl Sci.* 2022;11:28.
- Takashima S, Matsuzuka F, Nagareda T, et al. Thyroid nodules associated with Hashimoto thyroiditis: assessment with US. *Radiology.* 1992;185:125-130.
- Isik S, Gokay F, Ozuguz U, et al. Comparison of the prevalence and sonographic features of thyroid nodules accompanying autoimmune thyroid diseases. *Endokrynologia Polska.* 2010;61:658-664.
- Mukasa K, Noh JY, Kunii Y, et al. Prevalence of malignant tumors and adenomatous lesions detected by ultrasonographic screening in patients with autoimmune thyroid diseases. *Thyroid.* 2011;21:37-41.
- Stuart J. The Impact of Hashimoto's Thyroiditis on Thyroid Nodule Cytology & Risk of Thyroid Cancer: Harvard University;2019.
- Sgarbi JA, Ward LS. A practical contemporary approach to decision-making on subclinical hypothyroidism. *Arch Endocrinol Metab.* 2020;65:32-39.
- Okuroglu N, Ozdemir A, Sertbas Y, et al. The relationship between thyroid antibody titer and levothyroxine dose in patients with overt primary hypothyroidism. *Ann Saudi Med.* 2017;37:189-193.
- Weetman A. Autoimmune thyroiditis: predisposition and pathogenesis. *Clinical Endocrinology.* 1992;36:307-323.
- Kasagi K, Kousaka T, Higuchi K, et al. Clinical significance of measurements of antithyroid antibodies in the diagnosis of Hashimoto's thyroiditis: comparison with histological findings. *Thyroid.* 1996;6:445-450.
- Schmidt M, Voell M, Rahlff I, et al. Long-term follow-up of antithyroid peroxidase antibodies in patients with chronic autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis) treated with levothyroxine. *Thyroid.* 2008;18:755-760.
- Vieira IH, Rodrigues D, Paiva I. Vitamin D and Autoimmune Thyroid Disease-Cause, Consequence, or a Vicious Cycle? *Nutrients.* 2020;12:2791.
- Fang F, Chai Y, Wei H, et al. Vitamin D deficiency is associated with thyroid autoimmunity: results from an epidemiological survey in Tianjin, China. *Endocrine.* 2021;73:447-454.
- Tamer G, Arik S, Tamer I, et al. Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid.* 2011;21:891-896.
- Filipova L, Lazurova Z, Fulop P, et al. Vitamin D insufficiency is not associated with thyroid autoimmunity in Slovak women with Hashimoto's disease. *Bratisl Lek Listy.* 2023;124:182-186.
- Aktaş HŞ. Vitamin B12 and vitamin D levels in patients with autoimmune hypothyroidism and their correlation with anti-thyroid peroxidase antibodies. *Med Princ Pract.* 2020;29:364-370.
- Jabbar A, Yawar A, Waseem S, et al. Vitamin B12 deficiency common in primary hypothyroidism. *J Pak Med Assoc.* 2008;58:258-261. Erratum in: *J Pak Med Assoc.* 2009;59:126. Wasim, Sabeha [corrected to Waseem, Sabiha].
- Todorović-Đilas L, Ičin T, Novaković-Paro J, et al. [Autoimmune thyroid disease and other non-endocrine autoimmune diseases]. *Med Pregl.* 2011;64:183-187.
- Utiyama S, De Bem R, Skare T, et al. Anti-parietal cell antibodies in patients with autoimmune thyroid diseases. *J Endocrinol Invest.* 2018;41:523-529.
- Collins AB, Pawlak R. Prevalence of vitamin B-12 deficiency among patients with thyroid dysfunction. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2016;25:221-226.
- Boelaert K, Newby PR, Simmonds MJ, et al. Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease. *The Am J Med.* 2010;123:183.e1-e9.
- Soy M, Guldiken S, Arıkan E, et al. Frequency of rheumatic diseases in patients with autoimmune thyroid disease. *Rheumatol Int.* 2007;27:575-577.
- Omma A, Can Sandıkçı S, Omma T, et al. The prevalence of anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies in patients with thyroid autoimmunity. *Ortadogu Tıp Derg.* 2016;8:182-185.
- Harper L, Chin L, Daykin J, et al. Propylthiouracil and carbimazole associated-antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;60:671-675.
- Afeltra A, Paggi A, De Rosa FG, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in autoimmune thyroid disorders. *Endocr Res.* 1998;24:185-194.
- Lionaki S, Hogan SL, Falk RJ, et al. Association between thyroid disease and its treatment with ANCA small-vessel vasculitis: a case-control study. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:3508-3015.
- Riseh SH, Farhang MA, Mobasser M, et al. The relationship between thyroid hormones, antithyroid antibodies, anti-tissue transglutaminase and anti-gliadin antibodies in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2017;13:174-179.
- Sattar N, Lazare F, Kacer M, et al. Celiac disease in children, adolescents, and young adults with autoimmune thyroid disease. *J Pediatr.* 2011;158:272-275.e1.
- Ashok T, Patni N, Fatima M, et al. Celiac disease and autoimmune thyroid disease: the two peas in a pod. *Cureus.* 2022;14:e26243.
- Geranova JB, Manolova IM, Tzoneva VI. Clinical significance of autoantibodies to parietal cells in patients with autoimmune thyroid diseases. *Folia Med (Plovdiv).* 2013;55:26-32.
- Checchi S, Montanaro A, Pasqui L, et al. L-thyroxine requirement in patients with autoimmune hypothyroidism and parietal cell antibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:465-469.
- Valentino R, Savastano S, Maglio M, et al. Markers of potential coeliac disease in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Eur J Endocrinol.* 2002;146:479-483.
- Sari S, Yesilkaya E, Egritas O, et al. Prevalence of celiac disease in Turkish children with autoimmune thyroiditis. *Dig Dis Sci.* 2009;54:830-832.

Jinekolojik Onkoloji Hastalarının Kemoterapinin Birinci ve Dördüncü Kürlerindeki Sosyal Destek Düzeylerinin Karşılaştırılması

Comparison of Social Support Levels of Gynecological Oncology Patients in the First and Fourth Cycles of Chemotherapy

© Cemile Alaca¹, © Zehra Özdemir², © Gülsen Ataman², © Esmâ Gökğün¹, © Hatice Yıldırım¹, © Özlem Öztürk²,
© Yavuz Emre Şükür¹, © Çağatayhan Öztürk¹, © Salih Taşkın¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cebeci Araştırma ve Uygulama Hastanesi Başhemşireliği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışma ile jinekolojik onkoloji hastalarının, kemoterapinin birinci ve dördüncü kür tedavilerine ilişkin sosyal destek düzeylerini karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu araştırmaya katılanların 1. kür ve 4. kür kemoterapi tedavilerine göre karşılaştırıldığında ölçek puanlarında hastaların %26'sında en az >%10 olarak skorda artış tanımlandı. Hastalığa ilişkin bilgi derecesi iyi olanlar ile anlamlı bir fark olduğu, hastanın evde kiminle yaşadığı sorusu ile de anlamlıya yakın bir fark olduğu görülmüştür. Diğer değerlendirme kriterlerinde ise anlamlı bir fark bulunamamıştır. Araştırmaya katılanların 1. kür ve 4. kür kemoterapi tedavilerine göre karşılaştırıldığında, ölçek skorunda değişim ve skorda artış görülme durumlarının Pearson korelasyon analizleri incelendiğinde, hastalığa ilişkin bilgi derecesi orta derecede negatif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. Skor değişiminde ise evde kiminle yaşadığı ile orta derecede negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur.

Bulgular: Ölçek puanlaması hesaplanan 50 katılımcının yaş $59,20 \pm 10,18$, gebelik sayısı $3,18 \pm 1,83$, doğum sayısı $2,42 \pm 1,48$, menopoz yaşı $46,86 \pm 7,91$ olarak değerlendirilmiştir. Ölçek sonucunda ilk skor $130,8 \pm 18,23$ ve son skor $130,46 \pm 17,94$ belirlenmiştir. Skor değişimi incelendiğinde $-0,34 \pm 18,52$ olarak bulunmuştur. Araştırmaya katılanların 1. kür ve 4. kür kemoterapi tedavilerine göre karşılaştırıldığında ölçek puanlarında hastaların %26'sında en az >%10 olarak skorda artış tanımlandı. Hastalığa ilişkin bilgi derecesi iyi olanlar ile anlamlı bir fark olduğu, hastanın evde kiminle yaşadığı sorusu ile de anlamlıya yakın bir fark olduğu görülmüştür. Diğer değerlendirme kriterlerinde ise anlamlı bir fark bulunamamıştır. Araştırmaya katılanların 1. kür ve 4. kür kemoterapi tedavilerine göre karşılaştırıldığında, ölçek skorunda değişim ve skorda artış görülme durumlarının Pearson korelasyon analizleri incelendiğinde, hastalığa ilişkin bilgi derecesi orta derecede negatif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. Skor değişiminde ise evde kiminle yaşadığı ile orta derecede negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur.

Sonuç: Jinekolojik kanser tanılı kadınların kemoterapi tedavi süreçlerindeki sosyal destek düzeylerinin, gereksinimlerinin belirlenmesi ve bu doğrultuda hasta ailesi ve çevresi ile işbirliği yapılması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Jinekolojik kanser, sosyal destek, kemoterapi

Abstract

Objectives: The aim of this study was to compare the social support levels of gynecological oncology patients regarding the first and fourth cycles of chemotherapy.

Materials and Methods: This descriptive study was planned to determine the social support levels of 50 women admitted to the gynecological oncology outpatient clinic and service in Ankara University Health Practice and Research Hospitals, Clinic of Obstetrics and Gynecology during the first and fourth cycles of chemotherapy. After the informed consent form was read and signed by the women who met the research criteria and agreed to participate in the study, the data were collected face-to-face with the "Descriptive Characteristics Form" and "Cancer Patient Social Support Scale".

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Cemile Alaca

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 312 595 71 52 E-posta: cemilealaca@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-0595-2938

Geliş Tarihi/Received: 04.12.2023 Kabul Tarihi/Accepted: 18.04.2024



Results: The age of the 50 participants was 59.20 ± 10.18 years, the number of pregnancies was 3.18 ± 1.83 , the number of births was 2.42 ± 1.48 , and the age at menopause was 46.86 ± 7.91 . The initial score was 130.8 ± 18.23 and the final score was 130.46 ± 17.94 . When the score change was analysed, it was found to be -0.34 ± 18.52 . When compared according to the 1st cycle and 4th cycle chemotherapy treatments of the participants in the study, an increase of 10% was observed in 26% of the patients in the scale scores. It was observed that there was a significant difference with those who had a good degree of knowledge about the disease, and there was a significant difference with the question of with whom the patient lived at home. No significant difference was found in other evaluation criteria. When the Pearson correlation analyses of the change in the scale score and the 10% increase in the score of the participants according to the 1st cycle and 4th cycle chemotherapy treatments were examined, it was determined that the degree of knowledge about the disease showed a moderate negative correlation. In the score change, it was found that there was a moderate negative correlation with with whom she lived at home.

Conclusion: It is recommended to determine the social support levels and needs of women diagnosed with gynecological cancer in chemotherapy treatment processes and to cooperate with the patient's family and environment in this direction.

Keywords: Gynecological cancer, social support, chemotherapy

Giriş

Günümüzün en önemli kronik hastalıklarından biri olan kanser, hastaların yaşam kalitesini sosyal, fiziksel, ekonomik ve psikolojik açıdan olumsuz yönde etkilemektedir (1). Hasta ve yakınlarını kanserin neden olduğu korku, geleceğe yönelik endişe, belirsizliklerin yarattığı stres ve tedavi kaynaklı yan etkiler, yaşam kalitesini önemli seviyede etkilediği bilinmektedir. Tedavi kaynaklı gözlemlenen olumsuzluklara ve yan etkilere rağmen tedavi ve sonrası süreçte hastaların yaşam kalitelerini optimum seviyede tutmak önemlidir (2). Kanser tedavisinde kemoterapi, kan dolaşımı ile vücuda giriş yaparak kanser hücrelerinin kontrolsüz bir şekilde artmasını engeller. Kemoterapi ile hastayı tedavi etmek, yaşamı uzatmak, gelişebilecek semptomları azaltarak yaşam kalitesini olumlu yönde artırmaktır (3). Kemoterapi uygulaması günümüzde artık poliklinik ve gündüz tedavi ünitelerinde yapılabilmektedir (4). Özellikle bu süreçte hastaların sosyal desteğe olan gereksinimleri daha çok görülmektedir (5). Yapılan çalışmalarda; aile üyelerinden alınan duygusal ve sosyal destek sonrasında, bireyin fiziksel ve psikolojik uyum derecesi arasında olumlu bir ilişki görüldüğü ve kanser hastaları için sosyal desteğin faydalı olduğu belirtilmiştir (6-9). Kanser tedavi sürecinde sosyal destek, tedavi sonrası uyumu kolaylaştırmakta, fiziksel ve psikolojik iyileşmeyi desteklemektedir (10).

Bu araştırma ile jinekolojik kanser tanısı alan bireylerin kemoterapinin birinci ve dördüncü kürlerindeki sosyal destek düzeylerinin karşılaştırılarak literatüre katkı sağlanacağı ve bu alanda yapılması planlanan çalışmalara kaynak oluşturabileceği düşünülmektedir.

Gereç ve Yöntem

Verilerin toplanması sürecinde araştırmacılar ile oluşturulan tanıtıcı özellikler formu ve ölçek olarak "Kanser Hastası Sosyal Destek Ölçeği" kullanılmıştır.

Tanıtıcı Özellikler Formu: Bu form, araştırmacılar tarafından literatür bilgisi doğrultusunda 9 (3 doktor, 6 hemşire akademisyen) uzmanın görüşleri alınarak hazırlanmış olup,

kadınların yaş, medeni durum, meslek, eğitim durumu, hastalık bilgisi, sosyal destek alma gibi tanıtıcı özelliklerini içermektedir. Toplam 25 sorudan oluşmaktadır.

Kanser Hastası Sosyal Destek Ölçeği: Toplam 35 sorudan oluşmaktadır. Hastaların, yakınlarından alabilecekleri sosyal destek türünü ve düzeyini belirlemek amacıyla planlanan likert tipi ölçek 5 basamaklı derecelendirmelidir. Berrin Eylon tarafından ölçeğin geçerlilik ve güvenilirliği 2002 yılında yapılmıştır. Hastaların ölçekten alabilecekleri toplam en düşük puan 1, en yüksek puan ise 175'tir. Ölçüm aracındaki parametrelerden 13 soru olumsuz, 22 soru olumlu ifadede oluşmaktadır. Her madde 5'li Likert tipi ölçek üzerinde ve "5" benim durumuma çok uygun, "4" benim durumuma uygun, "3" benim durumuma kısmen uyuyor, "2" benim durumuma uygun değil ve "1" benim durumuma hiç uygun değil şeklinde belirtilmiştir. Algılanan sosyal destek puanı, olumlu alınan puanların toplamı ile olumsuz parametrelerin puanlarının ters çevrilip toplanmasından elde edilen puanların toplamına eşittir. Ölçeğin cronbach alfa kat sayısı 0,92 olarak hesaplanmıştır.

İstatistiksel Analiz

Veriler bilgisayar ortamında SPSS paket programının 22.0 sürümü ile değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı veriler sayı, yüzde ve ortalama ile gösterilecektir. Verilerin değerlendirilmesinde sürekli değişkenler Student's t-testi, kategorik değişkenler ki-kare testi ile değerlendirilmiş ve Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. Elde edilen bulguların anlamlılık seviyesi ve güven aralığı %95 ($p < 0,05$) kabul edilmiştir.

Araştırma için, Ankara Üniversitesi Rektörlüğü Etik Kurul'undan 25.10.2021 tarihinde 185 karar sayısı ile onay alınmıştır.

Bulgular

Ölçek puanlaması hesaplanan 50 katılımcının yaş $59,20 \pm 10,18$, gebelik sayısı $3,18 \pm 1,83$, doğum sayısı $2,42 \pm 1,48$, menopoz yaşı $46,86 \pm 7,91$ olarak değerlendirilmiştir. Ölçek sonucunda ilk skor $130,8 \pm 18,23$ ve son skor $130,46 \pm 17,94$

belirlenmiştir. Skor değişimi incelendiğinde $-0,34 \pm 18,52$ olarak belirlenmiştir (Tablo 1).

Araştırmaya katılanların %46'sı ilkokul ve %32'si lise mezunu, %76'sı çalışmıyor, %70'i İç Anadolu Bölgesi'nde yaşıyor, %50'si evde eşi ile birlikte yaşıyor, %94'ünün sosyal güvencesi var, %82'sinin ailesinde kanser tanısı yok, %98'inin primer tanısı over kanseri, %96'sı 3. evre, %96'sı cerrahi operasyon geçirmiş, %92'si radyoterapi tedavisi almamış, %64'ünün kanser dışı hastalığı yok, %66'sının sürekli kullandığı bir ilaç yok, %98'i hastalık sürecinde çevresinden destek almış, %54'üne eşi ve %2'sine kardeşi destek olmuş. Hastalığı algılama durumu sorulduğunda %84'ü uzun süre tedavi gerektiren bir hastalık olduğunu ifade etmiş. Hastalığa ilişkin bilgi derecesi sorgulandığında (0) bilgisiz, (1), (2), (3), (4), (5) bilgi durumu çok iyi derecelendirmesinde %30'u (2), %54'ü (3), %16'sı da (4) olarak değerlendirmiştir (Tablo 2).

Araştırmaya katılanların 1. kür ve 4. kür kemoterapi tedavilerine göre karşılaştırıldığında ölçek puanlarında hastaların %26'sında en az >10 olarak skorda artış tanımlanmıştır ve skordaki artışın önemli olduğuna karar verilmiştir. Bu nedenle skorda artış görülen hastalar değerlendirildiğinde hastalığa ilişkin bilgi derecesi iyi olanlar ile anlamlı bir fark olduğu, hastanın evde kiminle yaşadığı sorusu ile de anlamlıya yakın bir fark görülmüştür. Diğer değerlendirme kriterlerinde ise anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 3).

Araştırmaya katılanların 1. kür ve 4. kür kemoterapi tedavilerine göre karşılaştırıldığında, ölçek skorunda değişim ve skorda artış görülme durumlarının Pearson korelasyon analizleri incelendiğinde, hastalığa ilişkin bilgi derecesi orta derecede negatif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. Skor değişiminde ise evde kimine yaşadığı ile orta derecede negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (Tablo 4).

Tartışma

Kadının kanser tanısını alması ile gelişebilecek fiziksel, psikososyal, ekonomik veya cinsel sorunların tümü yaşamı olumsuz yönde etkilemekte ve hastalığa uyumu zorlaştırmaktadır. Yaşama yönelik uyum kavramı

Tablo 1: Kadınların yaş, gebelik sayısı, doğum sayısı, menopoz yaşı, ilk ve son skor ölçek sonucuna göre dağılımı

Değişkenler	Ortalama \pm SS
Yaş	59,20 \pm 10,18
Gebelik sayısı	3,18 \pm 1,83
Doğum sayısı	2,42 \pm 1,48
Menopoz yaşı	46,86 \pm 7,91
İlk skor	130,8 \pm 18,23
Son skor	130,46 \pm 17,94
Skor değişimi	-0,34 \pm 18,52

SS: Standart sapma

Tablo 2: Kadınların sosyo-demografik özelliklerine göre dağılımı

Demografik Özellikler	n	%
Eğitim durumu		
İlkokul	23	46
Ortaokul	3	6
Lise	16	32
Üniversite	3	6
Okuma yazma var	2	4
Okuma yazma yok	3	6
Medeni durum		
Evlü	39	78
Bekar	11	22
Meslek		
Çalışan	12	24
Çalışmayan	38	76
Doğum yeri (Coğrafi bölge)		
İç Anadolu	35	70
Marmara	3	6
Doğu Anadolu	0	0
Ege	3	6
Güneydoğu Anadolu	3	6
Akdeniz	2	4
Karadeniz	4	8
Yurt Dışı	0	0
Evde kiminle yaşıyor		
Yalnız	9	18
Eş	25	50
Eş ve çocuklar/çocuk	8	16
Çocuklar/çocuk	8	16
Arkadaş	0	0
Anne/Baba	0	0
Diğer	0	0
Sosyal güvence		
Var	47	94
Yok	3	6
Ailede kanser tanısı olma durumu		
Hayır	41	82
Evet	9	18
Primer tanı		
Over kanseri	49	98
Endometrium kanseri	1	2
Serviks kanseri	0	0
Evre		
1. Evre	0	0
2. Evre	2	4
3. Evre	48	96
4. Evre	0	0
Ameliyat olma durumu		
Evet	48	96
Hayır	2	4
Radyoterapi alma durumu		
Evet	4	8
Hayır	46	92
Kanser dışı hastalık		
Var	18	36
Yok	32	64
Sürekli kullanılan ilaç		
Var	17	34
Yok	33	66

Tablo 2: Devamı		
Demografik Özellikler	n	%
Hastalık sürecinde destek alma durumu		
Var	49	98
Yok	1	2
Hastalık sürecinde destek olan kişi		
Eş	27	54
Çocuk	11	22
Eş ve Çocuk	11	22
Kardeş	1	2
Anne	0	0
Baba	0	0
Arkadaş	0	0
Diğer	0	0
Hastalığı algılama durumu		
Tedavi edilemeyen hastalık	2	4
Uzun süre tedavi gerektiren bir hastalık	42	84
Kolay tedavi edilen bir hastalık	5	10
Diğer	1	2
Hastalığınıza ilişkin bilgi derecesi		
0 (Bilgisiz)	0	0
1	0	0
2	15	30
3	27	54
4	8	16
5 (Bilgi durumu çok iyi)	0	0
Toplam	50	100

değerlendirildiğinde, kadınların tedavi sürecine ilişkin sorunlar ile baş edebilme yeteneklerinin doğrudan ilişkili olduğu görülmektedir (11). Jinekolojik kanserlerin yol açtığı psikolojik, sosyal ve manevi boyuttaki sorunlar, hastaların tedavi ve bakımında destekleyici yaklaşımların kullanılmasını gerektirmektedir. Jinekolojik kanserli kadınlar hastalık sürecinde hem ailelerinin hem de sağlık profesyonellerinin desteğine gereksinim duymaktadırlar. Bu nedenle kanserli hastalara tedavi sürecinde ve sonrasında bilgi vermek, duygusal ve sosyal destek sağlayan girişimlerde bulunmak son derece önemlidir (12). Ayaz ve ark.'nın (13) yaptığı çalışmada, jinekolojik kanserli hastaların algıladıkları sosyal desteğin iyi düzeyde olduğunu ve hastaların öğrenim düzeyi, çalışma durumu, ekonomik durum ve tanısını bilme gibi özelliklerinin algılanan sosyal desteğini etkilediği görülmüştür (12). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada da kadınların hastalığa ilişkin bilgi düzeylerinin sosyal destek düzeylerini etkilediği tespit edilmiştir.

Sosyal destekler; informal ve formal olarak değerlendirilmektedir. Yakınlarımız ve yakın iletişim içerisinde destek olan ve katkı sağlayan kişilerin vermiş olduğu destek informal desteği, resmi kurum, kuruluşlar tarafından hizmet veren sivil toplum kuruluşları veya gönüllü olan kuruluşlarca gerçekleştirilen desteklerde formal olarak ifade edilmektedir.

Tablo 3: Kadınların 1. kür ve 4. kür kemoterapi tedavisine göre karşılaştırıldığında ölçekte skor artışı görülen durumların dağılımı				
Demografik Özellikler	Skor artışı, Yok n (%)	Skor artışı, Var n (%)	Toplam	p-değeri
Eğitim durumu				
İlkokul	15 (40,5)	8 (61,5)	23 (46)	0,656
Ortaokul	3 (8,1)	0 (0)	3 (6)	
Lise	3 (35,1)	3 (23,1)	16 (32)	
Üniversite	2 (5,4)	1 (7,7)	3 (6)	
Okuma yazma var	2 (5,4)	0 (0)	2 (4)	
Okuma yazma yok	2 (5,4)	1 (7,7)	3 (6)	
Medeni durum				
Evli	29 (78,4)	10 (76,9)	39 (78)	0,913
Bezar	8 (21,6)	3 (23,1)	11 (22)	
Meslek				
Çalışan	10 (27)	2 (15,4)	12 (24)	0,398
Çalışmayan	27 (73)	11 (84,6)	38 (76)	
Doğum yeri (Coğrafi bölge)				
İç Anadolu	27 (73)	8 (61,5)	35 (70)	0,480
Marmara	1 (2,7)	2 (15,4)	3 (6)	
Doğu Anadolu	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Ege	2 (5,4)	1 (7,7)	3 (6)	
Güneydoğu Anadolu	1(2,7)	1 (7,7)	2 (4)	
Akdeniz	3 (8,1)	1 (7,7)	4 (8)	
Karadeniz	3 (8,1)	1 (7,7)	4 (8)	
Yurt Dışı	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Evde kiminle yaşıyor				
Yalnız	4 (10,8)	5 (38,5)	9 (18)	0,073
Eş	19 (51,4)	6 (46,2)	25 (50)	
Eş ve çocuklar/çocuk	8 (21,6)	0 (0)	8 (16)	
Çocuklar/çocuk	6 (16,2)	2 (15,4)	8 (16)	
Arkadaş	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Anne/Baba	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Diğer	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

Tablo 3: Devamı				
Demografik Özellikler	Skor artışı, Yok n (%)	Skor artışı, Var n (%)	Toplam	p-değeri
Sosyal güvence				
Var	35 (94,6)	12 (92,3)	47 (94)	0,765
Yok	2 (5,4)	1 (7,7)	3 (6)	
Ailede kanser tanısı olma durumu				
Hayır	32 (86,5)	9 (69,2)	41 (82)	0,164
Evet	5 (13,5)	4 (30,8)	9 (18)	
Primer tanı				
Over kanseri	36 (97,3)	13 (100)	49 (98)	0,549
Endometrium kanseri	1 (2,7)	0 (0)	1 (2)	
Serviks kanseri	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Evre				
1. Evre	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,430
2. Evre	1 (2,7)	1 (7,7)	2 (4)	
3. Evre	36 (97,3)	12 (92,3)	48 (96)	
4. Evre	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Ameliyat olma durumu				
Evet	15 (94,6)	13 (100)	48 (96)	0,392
Hayır	2 (5,4)	0 (0)	2 (4)	
Radyoterapi alma durumu				
Evet	4 (10,8)	0 (0)	4 (8)	0,216
Hayır	33 (89,2)	13 (100)	46 (92)	
Kanser dışı hastalık				
Var	10 (76,9)	22 (59,5)	18 (36)	0,259
Yok	3 (23,1)	15 (40,5)	50 (64)	
Sürekli kullanılan ilaç				
Var	3 (23,1)	14 (37,8)	17 (34)	0,334
Yok	10 (76,9)	23 (62,2)	33 (66)	
Hastalık sürecinde destek alma durumu				
Var	13 (100)	36 (97,3)	49 (98)	0,549
Yok	0 (0)	1 (2,7)	1 (2)	
Hastalık sürecinde destek olan kişi				
Eş	7 (53,8)	20 (54,1)	27 (54)	0,246
Çocuk	5 (38,5)	6 (16,2)	11 (22)	
Eş ve Çocuk	1 (7,7)	10 (27)	11 (22)	
Kardeş	0 (0)	1 (2,7)	1 (2)	
Anne	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Baba	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Arkadaş	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Diğer	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Hastalığı algılama durumu				
Tedavi edilemeyen hastalık	1 (7,7)	1 (2,7)	2 (4)	0,415
Uzun süre tedavi gerektiren bir hastalık	12 (92,3)	30 (81,1)	42 (84)	
Kolay tedavi edilen bir hastalık	0 (0)	1 (2,7)	1 (2)	
Diğer				
Hastalığınıza ilişkin bilgi derecesi				
0 (Bilgisiz)				0,015
1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
3	8 (6,15)	7 (18,9)	15 (30)	
4	4 (30,8)	23 (62,2)	27 (54)	
5 (Bilgi durumu çok iyi)	1 (7,7)	7 (18,9)	8 (16)	
Toplam	50	100		

Tablo 4: Kadınların 1. kür ve 4. kür kemoterapi tedavisine göre karşılaştırıldığında ölçek skorunda değişim ve skorda artış görülen durumların korelasyonu		
Demografik özellikler	Skor değişimi	Skorda artış
Eğitim durumu Pearson correlation Sig. (2-tailed) n	-0,200 0,164 50	-0,105 0,470 50
Medeni durum Pearson correlation Sig. (2-tailed) n	-0,124 0,389 50	0,015 0,915 50
Meslek Pearson correlation Sig. (2-tailed) n	0,112 0,438 50	0,120 0,408 50
Doğum yeri (Coğrafi bölge) Pearson correlation Sig. (2-tailed) n	-0,079 0,586 50	0,043 0,765 50
Gebelik sayısı Pearson correlation Sig. (2-tailed) n	0,092 0,526 50	0,067 0,645 50
Doğum sayısı Pearson correlation Sig. (2-tailed) n	-0,016 0,911 50	-0,138 0,338 50
Gelir Pearson correlation Sig. (2-tailed) n	0,026 0,856 50	0,211 0,141 50
Evde kiminle yaşıyor Pearson correlation Sig. (2-tailed) n	-431 0,002 50	-0,237 0,098 50
Menopoz yaşı Pearson correlation Sig. (2-tailed) n	-0,075 0,606 50	-0,065 0,654 50
Sosyal güvence Pearson correlation Sig. (2-tailed) n	0,115 0,427 50	0,042 0,771 50
Ailede kanser tanısı olma durumu Pearson correlation Sig. (2-tailed) n	0,236 0,099 50	0,197 0,170 50
Primer tanı Pearson correlation Sig. (2-tailed) n	-0,177 0,220 50	-0,085 0,559 50
Evre Pearson correlation Sig. (2-tailed) n	0,007 0,960 50	-0,112 0,440 50
Ameliyat olma durumu Pearson correlation Sig. (2-tailed) n	-0,085 0,556 50	-0,121 0,403 50

Tablo 4: Devamı		
Demografik özellikler	Skor değişimi	Skorda artış
Radyoterapi alma durumu Pearson correlation Sig. (2-tailed) n	0,067 0,644 50	0,175 0,225 50
Kanser dışı hastalık Pearson correlation Sig. (2-tailed) n	0,120 0,406 50	0,160 0,268 50
Sürekli kullanılan ilaç Pearson correlation Sig. (2-tailed) n	0,111 0,443 50	0,137 0,344 50
Hastalık sürecinde destek alma durumu Pearson correlation Sig. (2-tailed) n	0,034 0,816 50	-0,085 0,559 50
Hastalık sürecinde destek olan kişi Pearson correlation Sig. (2-tailed) n	-0,088 0,544 50	-0,186 0,197 50
Hastalığı algılama durumu Pearson correlation Sig. (2-tailed) n	-0,091 0,529 50	-0,229 0,110 50
Hastalığına ilişkin bilgi derecesi Pearson correlation Sig. (2-tailed) n	-0,053 0,714 50	-0,356 0,011 50

Zihinsel ve fiziksel sağlığın önemli göstergelerinden birisidir sosyal destek. Kanser hastalarını kaygı gibi durumlardan sosyal destek koruyabilir ve hastalığın iyileşmesi üzerinde olumlu yönde bir etki geliştirebilir. Gereksemin duyulan sosyal desteğin tipi, kişiye, zamana ve mevcut şartlara göre değişiklik gösterebilir ve hastanın yaşamış olduğu belirsizlik ve yanı sıra korkular sosyal desteğe yönelik gerekseminin artması ile neticelenebilir (13).

Fiziksel olarak değişim yaşayanlar ve kanser tanısı alan hastalar için özellikle duygusal desteğin öneminin kaçınılmaz bir durum olduğu bilinmektedir. Aile üyelerinden alınan duygusal ve sosyal destek sonrasında, bireyin psikolojik ve fiziksel uyum derecesi arasında olumlu bir ilişki görüldüğü ve kanser hastaları için sosyal desteğin faydalı olduğunu belirten birçok çalışma vardır. Ayrıca kanser tanısını belirleme aşamasında verilen sosyal destek ile uzun yaşam arasındaki ilişkiyi gösteren boylamsal çalışmalar sosyal destek ile psikolojik uyum arasında nedensel bir ilişki olduğunu göstermektedir (13).

Bizim çalışmamızda, jinekolojik kanser tanısı alan kadınların kemoterapi tedavi sürecinde 1. kür tedavisi sırasında almış oldukları sosyal destek düzeyi ile 4. kür tedavi sırasında almış oldukları sosyal destek düzeyleri karşılaştırılmıştır. Ölçek puan hesaplamalarına göre hastaların %26'sının ölçek skorunda en az >%10 artış tanımlanmıştır. Skorda artış görülen ve görülmeyen

kadınları incelediğimizde, hastanın evde kiminle yaşadığı ile ilgili yakın anlamlı ve hastalığa ilişkin bilgi derecesi ile anlamlı fark bulunmuştur. Ayrıca ölçek skorunda değişim ve skorda artış görülme durumlarının pearson korelasyon analizleri incelendiğinde, hastalığa ilişkin bilgi derecesi orta derecede negatif korelasyon, skor değişiminde ise evde kiminle yaşadığı ile orta derecede negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur.

Dedeli ve ark. (6) tarafından kanserli kişilerin fonksiyonel durumları ve algılanan sosyal desteğin değerlendirildiği çalışmada, kanserli bireylerin fonksiyonel yaşam ölçeği puanları düşük olmasına rağmen, büyük çoğunluğunun sosyal destek ölçeği puanları oldukça yüksek bulunmuştur. Çalışma sonucunda sosyal desteğin kanserli bireylerin genel iyilik hali için bakım kadar yararlı bir kavram olduğu vurgulanmıştır (6).

Kanser tedavi sürecinde kemoterapi kaynaklı semptomların olumsuz durumlara neden olabildiği bilinmektedir. Bu olumsuzluklara karşı sosyal desteğin tampon bir işlev görebileceği düşünülmektedir. Sosyal destek, kemoterapinin neden olduğu stres ile başa çıkmasına ve bunun yanı sıra yaşam kalitelerini de artırmaya yardımcı olmaktadır. Yılmaz ve Vural'ın (14) yaptığı jinekolojik kanserli kadınlarda algılanan sosyal destek düzeyleri ve kemoterapi semptomları arasındaki ilişkinin belirlenmesine yönelik çalışmada, sosyal destek durumunun ülkemizde kanser hastalarında fiziksel ve psikolojik semptom yaşamada önemli bir faktör olduğu sonucuna varılmıştır.

Kanser ve kemoterapi tedavisinin olumsuz yönde etkilerinden kaynaklı hastalar; sosyal, psikolojik, ekonomik ve fizyolojik olarak birden fazla sorunla karşılaşmaktadır. Bu sorunlar kadınların yaşam kalitelerini olumsuz yönde etkilemektedir. Çakır ve Nazik'in (15) jinekolojik kanserli kadınların yaşam kalitelerinin belirlenmesine ilişkin yaptığı bir çalışmada bu kadınların; sosyal, psikolojik ve fiziksel iyilik halinin orta düzeyde olduğu tespit edilmiştir. Sağlık profesyonellerinin tedavi sürecinin yanı sıra hastaların yaşam kaliteleri ve sosyal destek düzeylerini değerlendirmeleri oldukça önemlidir.

Sonuç

Jinekolojik kanser tanısı alan kadınların; tedavi süresince aile ve yakın iletişim halinde olduğu çevrelerinden aldıkları informal sosyal desteğin yaşamlarını ve sağlıklarını olumlu yönde etkilediği bilinmektedir. Bu araştırmadan elde edilen bulgular, jinekolojik kanserli kadınların 1. kür ve 4. kür kemoterapi tedavi süreci karşılaştırdığında algıladıkları sosyal desteğin orta düzeyde olduğunu, hastanın evde kiminle yaşadığı ve hastalığına ilişkin bilgi düzeyinin sosyal düzeyini etkilediğini göstermektedir. Bu kapsamda, hastalara verilecek sosyal desteğin niteliği ve boyutları hakkında hasta ailesi ve çevresinin bilgilendirilmesinde sağlık profesyonellerine önemli sorumluluklar düşmektedir. Çünkü hastanın hastaneye kabulünden taburculuk sürecine

kadar geçen zamanda hasta ve ailesi ile daha çok vakit geçiren sağlık profesyonelleridir. Bu sonuçlar doğrultusunda; jinekolojik kanserli hastaların kemoterapi tedavi süreçlerinde algıladıkları sosyal destek durumunun belirlenmesi ve bu doğrultuda hasta ailesi ve çevresi ile işbirliği yapılması önerilmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Araştırma için, Ankara Üniversitesi Rektörlüğü Etik Kurul'undan 25.10.2021 tarihinde 185 karar sayısı ile onay alınmıştır.

Hasta Onayı: Araştırma kriterlerine uygun ve çalışmaya katılmayı kabul eden kadınlara aydınlatılmış onam formu okutulup, imzalatılmıştır.

Yazarlık Katkıları

Konsept: C.A., Ö.Ö., Dizayn: C.A., Veri Toplama veya İşleme: C.A., Z.Ö., G.A., E.G., H.Y., Analiz veya Yorumlama: Ö.Ö., Y.E.Ş., Ç.Ö., S.T., Literatür Arama: C.A., Z.Ö., Yazan: G.A., Ç.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

- Şelimen D, Turhal S, Karamanoğlu A. Onkoloji Hemşireliği Hizmet İçi Eğitim Kursu. Onbir Matbaacılık Yayıncılık Ltd. İstanbul, 2003.
- Beser NG, Öz F. Kemoterapi Alan Lenfomalı Hastaların Anksiyete-Depresyon Düzeyleri ve Yaşam Kaliteleri. Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi. 2003;7:47-58.
- Durna Z, Aydınar A. Kanser Kemoterapi Rehberi ve Uygulamaya Yönelik Öneriler. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, pp. 3-7, 2003.
- Karabulutlu Ö. Symptom Management and Continuation of Life Quality in the Patients Receiving Chemotherapy. FNJN. 2009;17:218-225.
- Bıkmaz Z. Lösemili Hastaların Yaşam Kalitesi ve Sosyal Destek Düzeylerinin Değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi. Trakya Üniversitesi, Edirne, 2009.
- Dedeli Ö, Fadiloğlu Ç, Uslu R. Kanserli Bireylerin Fonksiyonel Durumları ve Algıladıkları Sosyal Desteğin İncelenmesi. Türk Onkoloji Dergisi. 2008;23:132-139.
- Usta YY. Importance of Social Support in Cancer Patients. Asian Pac J Cancer Prev. 2012;13:3569-3572.
- Eylen B. Kanser Hastası Sosyal Destek Ölçeği'nin Geçerlik, Güvenirlik ve Faktör Yapısı Üzerine Bir Çalışma. Uludağ Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi. 2012;5:109-117.
- Çetin ZE. Parsiyel Larenjektomili Hastalarda Farklı Operasyon Tiplerinin Yutma Fonksiyonlarına ve Hayat Kalitesine Etkisi. Uzmanlık Tezi, Ege Üniversitesi, İzmir, 2014.
- Penedo FJ, Traeger L, Benedict C, et al. Perceived Social Support as a Predictor of Disease-Specific Quality of Life in Head-and-Neck Cancer Patients. J Support Oncol. 2012;10:119-123.
- Işıkhan V. Cancer and Social Support. Journal of Society & Social Work. 2007;18:15-29.
- Vardar O. Kemoterapi Alan Jinekolojik Kanserli Hastalar için Geliştirilen Mobil Uygulamanın Fiziksel ve Psikososyal Uyum Üzerine Etkisi. Hemşirelik Anabilim Dalı Doktora Tezi. Pamukkale Üniversitesi, Denizli, 2023.

13. Ayaz S, Yaman Efe Ş, Korukluođlu S. Level of Perceived Social Support of Patients with Gynaecological Cancer and Affecting Factors. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2008;28:880-885.
14. Yılmaz S, Vural G. Determining the Relationship between Perceived Social Support Levels and Chemotherapy Symptoms in Women with Gynaecological Cancer. *Bezmialem Science.* 2021;9:326-333.
15. Çakır F, Nazik E. Determination Of Quality Of Life Of Patients With Gynecological Cancer. *YÖBU Faculty of Health Journal.* 2022;3:117-129.

Duraplastide Katlantı Tekniği ve Başarısının Değerlendirilmesi

The Utility of Folding Technique in Duraplasty

© Eyüp Bayatlı¹, © Eray Serhat Aktan¹, © Funda Seher Özalp Ateş², © Onur Özgür¹, © İhsan Doğan¹, © Hasan Çağlar Uğur¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Bölümü, Manisa, Türkiye

Öz

Amaç: Duraplasti, yara yerinin optimal düzeyde iyileşmesi ve olası komplikasyonların önlenmesi adına oldukça önemlidir. Bu çalışmada, duraplastiye yönelik tarafımızca geliştirilen "katlantı tekniğinin" ameliyat sırasında kullanımına dair teknik nüanslara ve söz konusu tekniğin, primer duraplasti-klasik teknik ile farklılıklarının klinik yansımalarına yer verilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı'nda, 2023-2024 yılları arasında intrakranial cerrahi sürecinde sentetik dura materyali ile duraplasti yapılan hastaların hastane kayıtları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastalar katlantı tekniği ile duraplasti yapılan (Grup 1) ile primer duraplasti yapılan (Grup 2) iki farklı grupta incelenerek belirli kriterler değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya Grup 1'de 43 (%55,8); Grup 2'de 34 (%44,2) hasta olma üzere toplam 77 hasta dahil edilmiştir. Her iki grupta kraniyotomi ve kraniektomi uygulanması açısından anlamlı fark izlenmiş olup primer tekniğin uygulandığı hastalarda çoğunlukla kraniyotomi yapıldığı izlenmiştir. Ayrıca hastanede yatış süresi açısından katlantı tekniğinin kullanıldığı grupta yatış süresinin anlamlı olarak daha kısa olduğu saptanmıştır. Diğer parametreler açısından anlamlı bir farklılık izlenmemiştir.

Sonuç: Duraplastide "Katlantı Tekniği" beyin omurilik sıvısı kaçağının önlenmesi adına su geçirmez dikiş konulması sürecinde geleneksel primer dikiş ile karşılaştırılabilir, belirli hususlarda daha başarılı sonuçları barındırmaktadır. Katlantı tekniği güvenli, etkin ve pratik bir duraplasti yöntemi sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Dura mater, beyin omurilik sıvısı, fistül

Abstract

Objectives: Duraplasty is crucial for optimal healing of the wound site and prevention of potential complications. This study focuses on the technical nuances of our developed "folding technique" for duraplasty during surgery, and the clinical implications of this technique compared to the traditional primary duraplasty technique.

Materials and Methods: Hospital records of patients who underwent intracranial surgery with synthetic dural material for duraplasty in the Department of Neurosurgery at Ankara University Faculty of Medicine between 2023 and 2024 were retrospectively evaluated. Patients were divided into two groups: those undergoing duraplasty with the folding technique (Group 1) and those undergoing primary duraplasty (Group 2). Specific criteria were used to evaluate the two groups.

Results: A total of 77 patients were included in the study, with 43 (55.8%) in Group 1 and 34 (44.2%) in Group 2. There was a significant difference between the two groups in terms of the application of craniotomy and craniectomy, with the majority of patients in the primary technique group undergoing craniotomy. Additionally, the length of hospital stay was significantly shorter in the group where the folding technique was used. No significant differences were observed in other parameters.

Conclusion: The "Folding Technique" in duraplasty is comparable to traditional primary stitching in preventing cerebrospinal fluid leakage during the waterproof stitching process, and it yields more successful results in certain aspects. The folding technique provides a safe, effective, and practical method for duraplasty.

Keywords: Dura mater, cerebrospinal fluid, fistula

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: 08.03.2024 Kabul Tarihi/Accepted: 20.05.2024



Giriş

Cerrahi müdahaleler anatomik katmanların belirli bir düzen içerisinde açılması ile başlar ve yine aynı düzen içerisinde, normal anatomiye olabildiğince yeniden yapılandırılarak, katmanların kapatılması ile son bulur. Bu hususta oldukça önemli bir katman olan Dura'nın su geçirmez niteliğinin ameliyat sürecinin sonunda da yeniden sağlanması (duraplasti) hayati önem taşır.

Duraplasti, başta beyin omurilik sıvısı (BOS) kaçağının önlenmesi, postoperatif araknoid yapışıklıklarının önlenmesi, yara yerinin optimal düzeyde iyileşmesi ve olası enfeksiyonların önüne geçilmesi adına oldukça önemlidir (1,2). Bu sürecin aksadığı herhangi bir durumda, ciddi yara yeri problemleri, başta nöro-onkolojik olgularda olmak üzere kemo-radyoterapinin gecikmesi, hastane yatış süresinin uzaması, yaşam kalitesinin bozulması ve daha birçok morbidite hatta mortalite yükü gündeme gelecektir (3).

Bu çalışmada, duraplastiye yönelik tarafımızca geliştirilen "katlantı tekniğinin" ameliyat sırasında kullanımına dair teknik nüanslara ve söz konusu tekniğin, primer duraplasti olarak bilinen, katmanların karşılıklı olarak birbirlerine dikildiği klasik teknik ile farklılıklarının klinik yansımalarına yer verilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşürürji Anabilim Dalı'nda, 2023-2024 yılları arasında intrakranial cerrahi sürecinde sentetik dura materyali ile duraplasti yapılan hastaların hastane kayıtları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'ndan etik onay alınmıştır (karar no.: İ02-142-24, tarih: 27.02.2024).

Hastalar 2 gruba ayrılarak, katlantı tekniği ile duraplasti yapılan (Grup 1) ile primer duraplasti yapılan (Grup 2) hastaların tanısı, kraniyotomi/kraniektomi durumları, preoperatif dönemde hidrosefali varlığı, hastanede kalış süresi, BOS fistülü ve kesi yeri akıntısı durumu gibi değişkenler değerlendirilmiştir. Daha önce kraniyal girişim öyküsü olan, dikilebilir dura greft kullanılmaksızın cerrahisi tamamlanmış olan veya takip verisi eksik olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Cerrahi Teknik

İlgili cerrahi pozisyon bozulmaksızın, dura bütünlüğünün korunduğu alan çepeçevre ortaya konularak, sağlıklı dura kenarlarının serbest olması sağlanır. Duraplastide sentetik materyal kullanılarak yuvarlak iğneli 4/0 ipek dikiş materyali ile defektin su geçirmez olarak tamiri hedeflenir.

Dura defektinin olduğu alandan yaklaşık %20-30 daha büyük dikilebilir yapay dura kesilerek alana yerleştirilir. Yapay dura sağlıklı dura kenarlarının yaklaşık 5-8 mm altına uzanacak

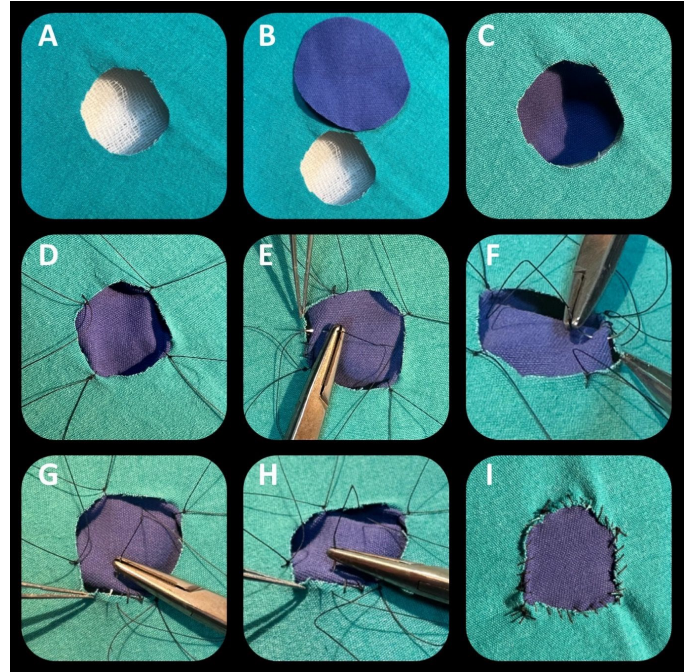
şekilde yerleştirilir. Defektin her dört tarafından birer serbest dura dikişi konularak yamanın defekti ortaldığından emin olunur. Bu ara dikiş ipleri uzun tutularak, devamlı dikişin bağlanacağı duraklar oluşturulmuş olur. Daha sonra devamlı dikiş konulması aşamasına geçilir.

Geleneksel teknik olan klasik primer dikiş sürecinde iğne dura ve yamadan, tarafı fark etmeksizin, birer kez geçmek üzere dikiş konulurken; "katlantı tekniğinde" yapay dura, kenardan yaklaşık 3 mm uzaktan, kendi üzerinde katlantı oluşturularak, iğne 2 kat yamadan geçtikten sonra normal duradan alttan üste doğru geçirilir. Böylece normal doku altında 2 kat yapay dura olması sağlanır (Resim 1).

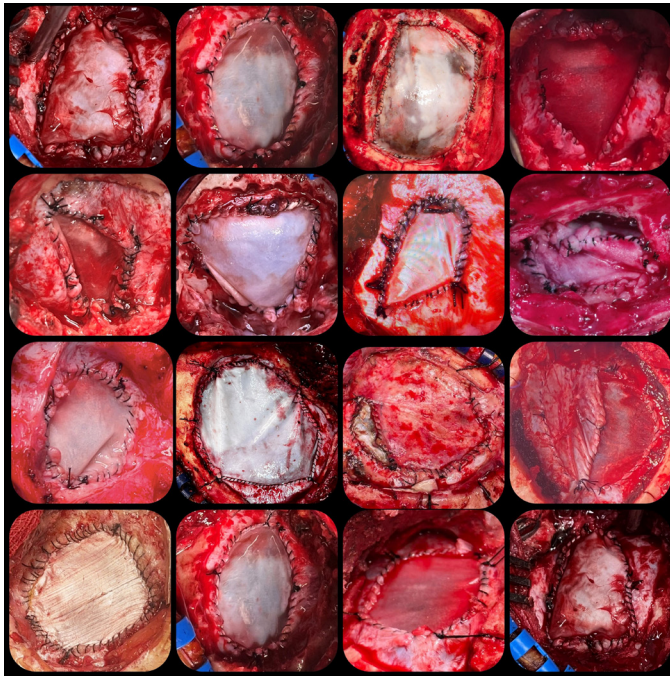
Valsalva manevrası kullanılarak su geçirmezlik test edilir. Ayrıca nihai dikişin üzerine fibrin yapıştırıcı konularak desteklenebilir (Resim 2).

İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler, sayısal değişkenler için ortanca (minimum-maksimum), ortalama \pm standart sapma ve nominal değişkenler için kişi sayısı (n) ve (%) olarak gösterilmiştir. Çalışmada sürekli değişkenler, normal dağılıma uygunlukları



Resim 1: Duraplastide tarafımızca tanımlanmış "katlantı tekniğinin" model üzerinde gösterilişi. A) Dura defekti, B) Dura defektinin olduğu alandan yaklaşık %20-30 daha büyük dikilebilir yapay dura kesilerek alana yerleştirilir. C) Yapay dura sağlıklı dura kenarlarının yaklaşık 5-8 mm altına uzanacak şekilde yerleştirilir. D) Defektin her dört tarafından birer serbest dura dikişi konularak yamanın defekti ortaldığından emin olunur. E-I) Devamlı dikiş konulması aşamasına geçilir. "Katlantı tekniğinde" yapay dura, kenardan yaklaşık 3 mm uzaktan, kendi üzerinde katlantı oluşturularak, iğne 2 kat yamadan geçtikten sonra normal duradan alttan üste doğru geçirilir. Böylece normal doku altında 2 kat yapay dura olması sağlanır



Resim 2: Duraplastide tarafımızca tanımlanmış "katlantı tekniğinin" farklı hastaların ameliyatları sırasında nihai aşamadaki gösterilişi

bakımından Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Çalışmada sürekli değişkenler bakımından gruplar arasında farklılık olup olmadığı Mann-Whitney U testi ile araştırılmıştır. Nominal değişkenler ise Pearson ki-kare/Fisher's exact test ile değerlendirilmiştir. Sonuçlar istatistiksel olarak $p < 0,05$ durumunda anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya Grup 1'de katlantı tekniğinin kullanıldığı 43 (%55,8); Grup 2'de geleneksel (primer) tekniğinin kullanıldığı 34 (%44,2) hasta olma üzere toplam 77 hasta dahil edilmiştir. Bu iki grup için yapılan karşılaştırmaların sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Her iki grupta kraniyotomi ve kraniyektomi uygulanması açısından anlamlı fark izlenmiş olup primer tekniğinin uygulandığı hastalarda çoğunlukla kraniyotomi yapıldığı izlenmiştir ($p=0,006$).

Hastanede yatış süresi açısından katlantı tekniğinin kullanıldığı grupta yatış süresinin anlamlı olarak daha kısa olduğu saptanmıştır ($p=0,001$).

Her iki grup arasında hidrosefali varlığı ($p=1,000$), ventriküler eksternal drenaj ihtiyacı ($p=1,000$); postoperatif komplikasyon

Tablo 1: Katlantı tekniği ve geleneksel primer tekniğinin kullanıldığı grupların karşılaştırılması

Değişkenler	Hastaların tümü	Kullanılan teknik		p-değeri
		Katlantı (n=43)	Primer (n=34)	
Kraniyotomi	53 (%68,8)	24 (%55,8)	29 (%85,3)	0,006
Kraniyotomi Kraniyektomi	24 (%31,2)	19 (%44,2)	5 (%14,7)	
Hidrosefali	71 (%92,2)	40 (%93,0)	31 (%91,2)	1,000
Yok Var	6 (%7,8)	3 (%7,0)	3 (%8,8)	
Hastanede yatış süresi (Gün)	6,0 (2,0-75,0) 9,44±11,90	5,0 (2,0-34,0) 6,26±5,41	8,5 (2,0-75,0) 13,47±16,09	0,001
Ved ihtiyacı	70 (%90,9)	39 (%90,7)	31 (%91,2)	1,000
Yok Var	7 (%9,1)	4 (%9,3)	3 (%8,8)	
Postoperatif komplikasyon	75 (%97,4)	43 (%100,0)	32 (%94,1)	0,192
Yok Var	2 (%2,6)	0 (%0,0)	2 (%5,9)	
BOS fistülü	74 (%96,1)	42 (%97,7)	32 (%94,1)	0,580
Yok Var	3 (%3,9)	1 (%2,3)	2 (%5,9)	
Yara yeri enfeksiyonu	74 (%96,1)	42 (%97,7)	32 (%94,1)	0,580
Yok Var	3 (%3,9)	1 (%2,3)	2 (%5,9)	
Yara yeri revizyonu	76 (%98,7)	43 (%100,0)	33 (%97,1)	0,442
Yok Var	1 (%1,3)	0 (%0,0)	1 (%2,9)	
Şant ihtiyacı	73 (%94,8)	41 (%95,3)	32 (%94,1)	1,000
Yok Var	4 (%5,2)	2 (%4,7)	2 (%5,9)	

gelişme durumu ($p=0,192$); BOS fistülü oluşması ($p=0,580$); yara yeri enfeksiyonu durumu ($p=0,580$); yara yeri revizyon ihtiyacı ($p=0,442$) ve herhangi bir şant ihtiyacı ($p=1,000$) açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Hastaların takip süresi ortancası (minimum-maksimum) 10,5 (2,0-26,0) olarak saptanmıştır.

Tartışma

Arka fossa cerrahileri başta olmak üzere, dura insizyonunun yapıldığı her olguda BOS kaçağının ve olası araknoidal yapışıklıkların önlenmesi büyük önem arz eder. Meninks yapılarının BOS dinamikleri, homeostaz ve beyin parankiminin yapılması açısından hayati öneme sahip olduğu bilinmektedir (4). Elektif nöroşirürjikal girişimlerde BOS kaçağı oranının %13 olduğu ve bunların %16'sının iatrojenik olduğu bildirilmiştir (5). Chiari malformasyonuna yönelik cerrahilerde bildirilmiş BOS kaçağı oranı %2-11,7 arasındadır (6,7). BOS kaçağı durumunda en sık gözlenen komplikasyonlar menenjit ve yara yeri enfeksiyonlarıdır. Bu hususta çoğunlukla geleneksel yöntemler ve cerrahi teknikler kullanılırken, söz konusu komplikasyonları azaltmaya yönelik yapılmış teknik bazlı çalışmalar sınırlıdır (8,9). Bu komplikasyonlar yeniden ameliyat ihtiyacı, uzun süreli hastane yatışı ve mortalite dahil birçok önemli riskleri beraberinde getirir.

Duranın herhangi bir nedenle primer olarak kapatılmadığı durumlarda söz konusu defektin onarılması gerekebilir. Bu durumda otogreft periost, allogreft, ksenogreft ve sentetik materyaller kullanılabilir. Temporal fasiya vb. yapıların otolog greft olarak kullanılacak en iyi yapılar olduğu bildirilmiş, kendi cerrahi pratiğimizde de mümkün oldukça otolog greft kullanmaya özen göstermekteyiz. Ancak yaş, patolojik infiltrasyon, radyoterapi vb. durumlarda söz konusu yapıların yeterince sağlıklı olmayışı söz konusu kullanımı kısıtlayabilir. Bu durumda sentetik materyallerin kullanılması kaçınılmaz olur. Bu hususta kullanılan sentetik dura materyallerinin yeterli mekanik desteği sağlamada yetersiz olabileceği bildirilmiştir (10). Bu durumda, söz konusu dura yapılmasını destekleyecek tekniğe ihtiyaç duyulur. Literatürde birçok çalışmada dura materyalleri arasında karşılaştırma yapılmış ancak duraplasti teknikleri hususunda yayınlanmış çalışma sayısı epey azdır (1,8,10). Çalışmamız bu anlamda önerilmiş sınırlı teknik arasında kullanılabilir etkin bir yöntem olma vasfını taşımaktadır.

Dura tamiri için bugüne kadar yayımlanan birkaç farklı cerrahi teknik bildirilmiştir (1-3,8). Bunlardan en sık kullanılanı primer onarım olup kullanılan materyaller de değişiklik göstermektedir. Kraniotomi yapıldıktan sonra dura bütünlüğünün korunması, duranın kemikten, sütürasyona izin verecek uzaklıkta açılması gibi dura tamirini etkileyen çeşitli faktörler mevcuttur. Ayrıca, kraniotomi yapılan olgularda BOS kaçağının kraniektomi

yapılanlara göre daha az olduğu bildirilmiştir (11). Çavdar ve ark. (10) çalışmasında dura tamir yönünün bile olası BOS kaçağını önlemede etkili olabileceği bildirilmiştir. Tarafımızca geliştirilen teknikte, kraniektomi oranı daha yüksek olmasına rağmen BOS kaçağının olmadığı izlenmektedir. Bu da söz konusu tekniğin başarısını destekler niteliktedir. Öte yandan hastane yatış süresinin katlantı tekniğinin uygulandığı grupta anlamlı olarak daha kısa bulunması yara bakımı ve genel durumu ile ilgili taburculuğu erteleyecek etkenlerin daha az olduğunu yansıtmaktadır.

Öğrenme eğrisi ve geleneksel alışkanlıkların terkedilmesindeki zorluklar söz konusu tekniğin uygulanması önündeki başlıca engelleri teşkil edebilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızda çıkarımları sınırlandıracak herhangi bir faktör bulunmamaktadır.

Sonuç

Duraplastide tarafımızca geliştirilen "Katlantı Tekniği" BOS kaçağının önlenmesi adına su geçirmez dikiş konulması sürecinde geleneksel primer dikiş ile karşılaştırılabilir, belirli hususlarda daha başarılı sonuçları barındırmaktadır. Katlantı tekniği güvenli, etkin ve pratik bir duraplasti yöntemi sunmaktadır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'ndan etik onay alınmıştır (karar no.: İ02-142-24, tarih: 27.02.2024).

Hasta Onayı: Hastaların hastane kayıtları retrospektif olarak değerlendirildiğinden hasta onayı alınmamıştır.

Yazarlık Katkıları

Konsept: E.B., O.Ö., İ.D., H.Ç.U., **Dizayn:** E.B., İ.D., H.Ç.U., **Veri Toplama veya İşleme:** E.B., E.S.A., F.S.Ö.A., **Analiz veya Yorumlama:** E.B., F.S.Ö.A., O.Ö., İ.D., **Literatür Arama:** E.B., E.S.A., **Yazan:** E.B., O.Ö., İ.D., H.Ç.U.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Dogan I. "Inner Flap" Method in the Reconstruction of Posterior Fossa Dura: Surgical Technique and Single Center Clinical Experience. J Ankara Univ Fac Med. 2016;69:137-140.
2. Cain JE, Dryer RF, Barton BR. Evaluation of dural closure closure techniques - Suture methods, fibrin adhesive sealant and cyanoacrylate polymer. Spine. 1988;13:720-725.

3. Verheggen R, Schulte-Baumann I, Hahm G, et al. A New Technique of Dural Closure - Experience with a Vicryl Mesh. *Acta Neurochir (Wien)*. 1997;139:1074-1079
4. Richtsmeier JT, Flaherty K. Hand in glove: brain and skull in development and dysmorphogenesis. *Acta Neuropathol*. 2013;125:469-489.
5. Esposito F, Angileri FF, Kruse P, et al. Fibrin sealants in dura sealing: a systematic literature review. *PLoS One*. 2016;11:e0151533.
6. Attenello FJ, McGirt MJ, Garces-Ambrossi GL, et al. Suboccipital decompression for Chiari I malformation: outcome comparison of duraplasty with expanded polytetrafluoroethylene dural substitute versus pericranial autograft. *Childs Nerv Syst*. 2009;25:183-190.
7. Williams LE, Vannemreddy PS, Watson KS, et al. The need in dural graft suturing in Chiari I malformation decompression: a prospective, single-blind, randomized trial comparing sutured and sutureless duraplasty materials. *Surg Neurol Int*. 2013;4:26.
8. Fioravanti A, Badaloni F, Tubbs RS, et al. How I do it - The "drum skin" duraplasty technique after foramen magnum decompression for Chiari malformations. *Acta Neurochir (Wien)*. 2023;165:3045-3050.
9. Kurpad SN, Cohen AR: Posterior fossa craniectomy: an alternative to craniectomy. *Pediatr Neurosurg*. 1999;31:54-57.
10. Çavdar S, Sürücü S, Özkan M, et al. Comparison of the Morphologic and Mechanical Features of Human Cranial Dura and Other Graft Materials Used for Duraplasty. *World Neurosurg*. 2022;159:e199-e207.
11. Kanna K, Gnanalingham KK, Lafuente J, et al. Surgical procedures for posterior fossa tumors in children: does craniotomy lead to fewer complications than craniectomy? *J Neurosurg*. 2002;97:821-826.

Prophylactic Application of Closed Incision Negative Pressure Therapy After High Risk Cardiothoracic Procedures: A Single Center Study

Yüksek Riskli Kardiyotorasik Cerrahi İşlemler Sonrası Kapalı İnsizyon Negatif Basınç Tedavisinin Profilaktik Uygulaması: Tek Merkezli Çalışma

© Nur Dikmen, © Evren Özçınar, © Zeynep Eyileten, © Ahmet Rüçhan Akar

Ankara University Faculty of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery, Ankara, Türkiye

Abstract

Objectives: Sternal wound infections (SWIs) after cardiac surgery are devastating complications and cost loads for healthcare providers and vulnerable patients in the postoperative period after high-risk cardiothoracic operations. Although the prophylactic use of closed incision negative pressure therapy (ciNPT) is still controversial, recent studies report positive outcomes. Our study aims to identify the efficacy of ciNPT in ventricular assist device implantation procedures with focus on the hypothesis that the reduction rate of impaired healing and infection.

Materials and Methods: We performed a retrospective study with 18 advanced heart failure patients after ventricular assist devices implantations. Conventional sterile gauze dressings were applied in the control group (n=10), while ciNPT (Prevena™ system) was applied in the study group. Patients demographics, risk factors such as diabetes mellitus, obesity, smoking, chronic obstructive pulmonary disease, Euroscore II and Fowler Risk score were documented. Wounds were examined instantly after removal of Prevena™ system on postoperative 6 to 8 days and on follow-up 45 days. Signs of infections and healing problems, inflammatory biomarkers were noted.

Results: The number of ventricular assist device implantations were 18, with 10 in control and 8 in study group. Both groups were similar in all demographical characteristics. Driveline insertion site and superficial SWI rates were higher in control group than the study group (p=0.003 and p=0.018, respectively). One superficial SWI was noted in the control group. No deep wound infections requiring debridement was observed in both groups. Length of hospital stay was longer in control group (p=0.05).

Conclusion: We concluded that closed incision ciNPT has an impact on reducing driveline site infections, length of hospitalization and cost load for health care providers. This preliminary results appear to support the advantage of closed incision ciNPT application after ventricular assist device implantation procedures and serve as a basic information for more comprehensive studies.

Keywords: Closed incisional negative pressure therapy, sternal driveline site infections, wound infections, wound therapy

Öz

Amaç: Kalp cerrahisi sonrası sternal yara enfeksiyonları, özellikle yüksek riskli kardiyotorasik operasyonlardan sonraki postoperatif dönemde hastalar ve sağlık hizmeti sunucuları için önemli komplikasyonlara ve maliyet yüklerine neden olmaktadır. Profilaktik kapalı insizyon negatif basınç tedavisinin kullanımı halen tartışmalı olsa da, son yıllarda yapılan çalışmalarda olumlu sonuçlar bildirilmektedir. Çalışmamız, ventriküler destek sistemi implantasyonu prosedürleri sonrası kapalı insizyon negatif basınç tedavisinin etkinliğini, iyileşme sorunlarında ve enfeksiyon oranlarında azalma hipotezine odaklanarak sunmayı amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız, ileri evre kalp yetmezliği olan ve ventriküler destek cihazı implantasyonu yapılan 18 hastanın takip verilerine retrospektif olarak ulaşılarak gerçekleştirilmiştir. Kontrol grubuna (n=10) geleneksel steril gazlı bez pansumanları uygulanırken, çalışma grubuna kapalı insizyon negatif basınç tedavisi (Prevena™ sistemi) uygulanmıştır. Hastaların demografik özellikleri, diabetes mellitus, obezite, sigara kullanımı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi risk faktörleri, Euroscore II ve Fowler risk skorları kaydedilmiştir. İnsizyonlar, Prevena™ sisteminin

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Evren Özçınar

Ankara University Faculty of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery, Ankara, Türkiye

Phone: +90 532 622 96 72 E-mail: evrenozcinar@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-6151-2147

Received/Geliş Tarihi: 19.03.2024 Accepted/Kabul Tarihi: 30.05.2024



çıkartılmasından hemen sonra postoperatif 6 ila 8. günlerde ve 45. günde değerlendirilmiştir. Enfeksiyon belirtileri ve iyileşme sorunları, enflamatuvar biyobelirteçler kaydedilmiştir.

Bulgular: Ventriküler destek cihazı implantasyonu yapılan hasta sayısı 10'u kontrol, 8'i çalışma grubunda olmak üzere 18 idi. Her iki grup da tüm demografik özellikler açısından benzerdi. Driveline hattı ve yüzeysel sternal yara enfeksiyonu oranları kontrol grubunda, çalışma grubuna göre daha yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,003$ ve $p=0,018$). Kontrol grubunda bir adet yüzeysel sternal yara yeri enfeksiyonu görüldü. Her iki grupta da debridman gerektiren derin yara yeri enfeksiyonu görülmedi. Hastanede kalış süresi kontrol grubunda daha uzundu ($p=0,05$).

Sonuç: Bu çalışma ile kapalı insizyon negatif basınç tedavisinin driveline hattı enfeksiyonlarını, hastanede kalış süresini ve sağlık hizmetlerindeki maliyet yükünü azaltmada etkisi olduğu sonucuna varılmıştır. Bu ön sonuçların, ventriküler destek cihazı implantasyonu prosedürleri sonrasında profilaktik kapalı insizyon negatif basınç tedavisi uygulamasının avantajını desteklediği ve daha kapsamlı çalışmalar için temel bilgi teşkil ettiği görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kapalı insizyon negatif basınç tedavisi, driveline hattı enfeksiyonları, yara enfeksiyonları, yara tedavisi

Introduction

Sternal wound infections (SWIs) are not infrequent, still remain as a potential complication after high risk surgical cardiac procedures, range from 0.5-10% depending on the comorbidities of patients and SWI-associated mortality rates are 0.5 to 9%. In spite of the utilization of prophylactic antibiotics, postoperative SWI is still present and it lasts to be a devastating postoperative complication for any patient and for healthcare providers (1).

Recent studies have reported benefits of SWI after prophylactic usage of closed incision negative pressure therapy (ciNPT) (2). In our study, we report initial clinical results with the Prevena™ Incision Management System applications on closed sternal incisions after left ventricular assist device implantation procedures and aim to emphasize the effect of ciNPT for high risk cardiac surgeries and report the safety and efficacy of this system with focus on the reduction rate of infections and acceleration rate of wound healing.

Materials and Methods

This retrospective study is formed according to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki and approved by the Ankara University, Human Research Ethics Committee (approval no.: İ02-156-24, date: 06.03.2024). Informed consent was obtained from all participants in this study. This study includes 18 patients who underwent ventricular assist device implantation procedure between March 2018 and August 2020 under the care of the same surgical team. There were 10 patients in the control group prior to the introduction for the application of ciNPT dressing systems according to the state reimbursement rules' permission. For the latter eight study patients, we used the Prevena™ incision management system (Kinetic Concepts Inc, San Antonio, TX) for the wound closure. We used Fowler risk score to estimate the probability of infection (3). Demographics of the patients are documented at Table 1.

All patients were under the routine procedure. Standard procedures such as preoperative examination and preparation, sternal opening and closure, perioperative antibiotic prophylaxis were performed in the same way for all the patients in the study.

At the end of the surgical procedure and closure of the sternotomy incision, the control group patients received conventional dry sterile wound dressings and the study group received ciNPT [Prevena™ incision management system (Kinetic Concepts Inc, San Antonio, TX)]. In the study group, ciNPT was continued for six to eight days postoperatively. For all the patients we analysed C-reactive protein (CRP) preoperatively, on the first and fifth postoperative day. Evaluation parameters were inflammatory biomarkers, purulent drainage and gross morphological and anatomical signs of deep or superficial infections.

All patients' sternal incisions and ventricular assist device driveline insertion sites were followed up after postoperative 45 days.

Statistical Analysis

We analysed our study data using the SPSS for Mac OS X version 20.0 (IBM Corp., Armonk, New York). Demographics of patients were presented as percentage and mean \pm standard deviation in the case of normal distribution. Comparisons of basic data were made by the chi-square test and Student's t-test. If the results were significant, Mann-Whitney U test was used. $P<0.05$ was considered statistically significant.

Results

There were no significant differences in the demographic characteristics of the two patients group. More detailed demographic informations about patients can be seen on Table 1. According to the Fowler estimated probability of infection risk scores, the average risk of infection for these eight patients in the ciNPT study group were 4.6%, and 3.78% in the control group ($p=0.079$).

At the end of the procedure, incisions were similarly closed with six stainless steel wires, for the muscular and subcutaneous

Table 1: Patients' characteristics of the ciNPT and control groups

Baseline characteristics	ciNPT group (n=8)	Control group (n=10)	p value
Age (years, mean \pm SD)	61.63 \pm 11	50.8 \pm 21.2	p=0.153
Gender (Male, %)	5 (62.5%)	5 (50%)	p=0.453
DM (%)	1 (12.5%)	5 (50%)	p=0.75
COPD (%)	2 (25%)	2 (20%)	p=0.64
Obesity (%) (BMI>30 kg/m ² , %)	2 (25%)	1 (10%)	p=0.11
Smoking (%)	3 (25%)	3 (30%)	p=0.65
Euroscore II	7.08 \pm 4.2	5.53 \pm 3.38	p=0.71
Resternotomy (%)	2 (25%)	1 (10%)	p<0.001
Operation time (minute, mean \pm SD)	226 \pm 66.5	240 \pm 60.1	p=0.49
Intraoperative bleeding (%)	2 (25%)	0 (0%)	p<0.001

ciNPT: Closed incision negative pressure therapy, SD: Standard deviation, DM: Diabetes mellitus, COPD: Chronic obstructive pulmonary disease, BMI: Body mass index

tissues double suture technique with a 1/0 monofilament absorbable suture and single intradermic suture with 3/0 absorbable suture. All procedures and dressings were handled by the same surgical team. The control group received dry sterile gauze dressings and changed daily on the routine postoperative period. For the study group, the Prevena™ incision management system was applied in the operating room instantly after dermal closure. The 24 cm long Prevena™ system was placed over the sternotomy incision and negative pressure was applied with -125 mmHg. For intact usage of the device, to make a perfect adhesion of the drape, hairy part of skin should be excluded from the Prevena™ system. The standard length of Prevena™ foam was limiting a complete treatment to surgical incisions no longer than 24 cm. Prevena™ was applied intraoperatively and removed six to eight days postoperatively. Patients were evaluated on each day for signs of infection. Wounds were inspected after removal of the Prevena™ system on 6-8 and 45 days after surgery (Figure 1). During the study period, there were no statistically significant variations of CRP levels between the groups.

No deep SWI and no wound healing problems significantly occurred in both groups. One superficial wound infection was occurred at the bottom of the sternotomy incision line in control group on the third day after surgery. Microbiological analyses were negative and treated by conventional dry sterile gauze dressing. Driveline site infections occurred in two patients in the control group on postoperative days 13 and 15 (Figure 2). Methicilin-resistant *Staphylococcus aureus* were positive in both patients' seropurulent drainage at the ventricular assist device driveline insertion site. By appropriate antibiotics treatment, surgical debridement and sterile gauze dressings, cultures became negative and visible markers of infection were resolved (Table 2).

Investigating the impact of risk factors of wound healing problems and infection, only diabetes mellitus seemed to have a significant role.

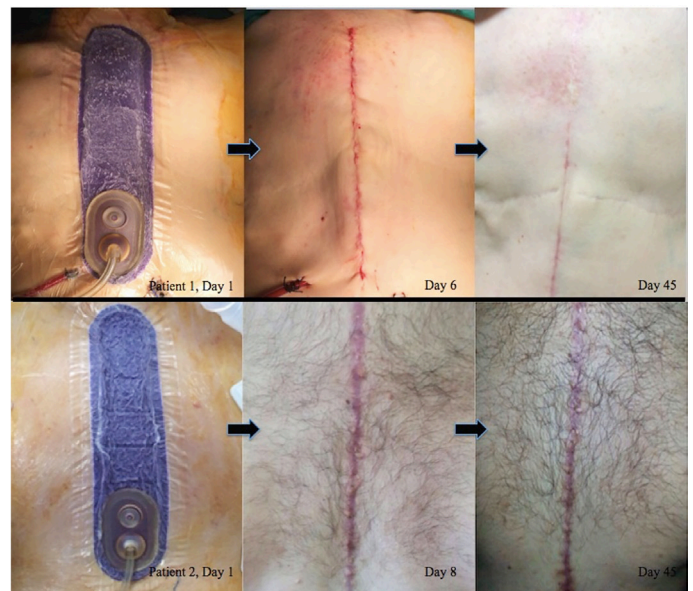


Figure 1: Sternal incisions and intraoperative application of Prevena™ system (Immediately after removal of ciNPT system on postoperative six to eight days and sternal incisions on follow-up 30 day)

ciNPT: Closed incision negative pressure therapy



Figure 2: Driveline site infections and purulent drainage images of two patients in control group, on postoperative days 13 and 15, respectively

Table 2: Distribution of wound infections of patients receiving ciNPT and the control group

	ciNPT (n=8)	Control group (n=10)	p value
No infection and impaired healing (n, %)	7 (87.5%)	8 (80%)	p=0.05
Superficial SWI (n, %)	1 (12.5%)	0 (0%)	p=0.018
Deep SWI requiring debridement (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	p<0.001
Driveline site infection (n, %)	0 (0%)	2 (20%)	p=0.003
Purulan drainage (n, %)	0 (0%)	2 (20%)	p=0.003
Length of hospital stay (postoperative period) (days, mean ± SD)	22.63±6.2	34.8±21.9	p=0.05

ciNPT: Closed incision negative pressure therapy, SD: Standard deviation, SWI: Sternal wound infection

Discussion

SWIs are not infrequent, with incidences between 1-10%. Approximately 90% of SWIs are diagnosed after hospital discharge (4).

Asian Pacific Society of Interventional Cardiology guidelines for avoiding SWI advice aseptic technique when changing wound dressings. Type of dressings will depend on patient and wound necessities, different types of dressings such as negative pressure wound therapy, silver-based dressings and primary vacuum dressings have varied results and routine use for SWI is not recommended (5). For this reason, sternal wound management differs in each hospital and it is an individualized decision.

Primary closed incisions of high risk of surgical wound complications include several procedures such as cardiothoracic surgery, abdominal laparotomy, arthroplasty, and lower extremities bypass procedures (6,7). Those surgical procedures might be disposed by seroma and hematoma collection, because of the serum and blood in tissue space and this situation might cause surgical site infection, impaired healing and dehiscence.

Patients with comorbidities such as diabetes, obesity or malnutrition, smoking, radiation therapy, chemotherapy, use of steroids, harvesting of bilateral internal mammary arteries, poor vascular status, increasing number of grafts, renal failure, chronic pulmonary disease, prolonged duration of mechanical ventilation have increased risk of infectious complications (3,8-12).

Different studies have investigated different techniques or devices to decrease the incidence of SWI such as various methods of skin closure (intra-dermic closure), liquid skin adhesive, prophylactic gentamycin-collagen sponge, microbial sealant prior to surgery, skin staples, variable techniques of sternal closure (Robicsek technique), rigid-plate sternal fixation, nitinol clips, usage of autologous blood products, growth factors, hydrocolloids or such combinations of these mentioned above (13-17).

Prevena™ is a system that consists of a sponge dressing with non adherent layer and adhesive drape, a tube and a negative pressure suction with a 45 mL canister for excessive fluid

collection. Prevena™ also has a bactericidal silver (0.0019% ionic silver) between sponge dressing and skin (to prevent possible bacterial growth), a pressure indicator manufactured into the drape that gives a visual sign about the air leak and a small case to carry easily on mobilisation (18).

In 2006, the application of closed incision negative pressure treatment was first reported by Stannard et al. (19). They described lower infection rates of negative pressure wound therapy over high-energy orthopedic injuries. Infection rates decreased from 16% to 8% with ciNPT, consistent with the results by Gomoll et al. (20). Similarly, Atkins et al. (21) reported the application of ciNPT in 57 patients with high risk of SWI after cardiac surgery and investigated wound outcomes associated with short-term prophylactic ciNPT use and advised routine application of ciNPT for high-risk patients. In their study, only one incision out of 213 (0.5%) had infection. This was lower than the authors' prediction of a 6.1±4% sternotomy infection complication rate for high-risk patients, based on estimated risk scores of Fowler et al. (3).

In 2020, Rashed et al. (22) reported the results about the magnitude of the scar analysed by 2D ultrasound imaging. Changes in wound contraction and organization of the scar tissue between the ciNPT and control groups were notable during the ultrasound evaluation. Wound contraction was reflected by shorter distances between the incised pectoral muscle edges and between the skin to the sternum, compared with preoperatively measured distance values (22).

The advantages of the ciNPT restrict conservation of a closed wound environment, removal of exudates, reducing oedema, increased perfusion at the site of incision. The tension decrease and normalization of strain around the skin incision may reduce the risk of dehiscence and may provide possible improvement in cosmetic results (23,24).

In our study, no infectious complications were occurred in the ciNPT study group. Mechanisms of preventing external contaminations may have relation with the high absorption property of the Prevena™, due to the bactericidal features of the silver-containing dressing material and to the closed system that avoids secondary colonisation (25).

Conclusion

In conclusion, 6–8 days of ciNPT using Prevena™ system under -125 mmHg reduced the incidence of superficial SWI and ventricular assist device driveline insertion site infections. This might be explained with supposed mechanisms such as the increase in lymph clearance originating from subcutaneous dead spaces of closed incisions, reduction of oedema and excessive fluids. Application of this system may improve wound healing of closed incisions with underlying dead spaces. The preliminary results observed in our center are motivating; nevertheless, our results are insufficient at this moment to advise a widespread use of this system for the patients undergoing ventricular assist device implantation procedures. Nevertheless, our data can serve as a basic information for more comprehensive studies to bring to a conclusion which patients and incision types could get more benefits from this treatment.

Ethics

Ethics Committee Approval: This retrospective study was approved by the Ankara University, Human Research Ethics Committee (approval no.: İ02-156-24, date: 06.03.2024).

Informed Consent: Informed consent was obtained from all participants in this study.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: N.D., E.Ö., Z.E., A.R.A., Concept: N.D., E.Ö., Z.E., A.R.A., Design: N.D., E.Ö., Data Collection and Processing: N.D., Analysis or Interpretation: N.D., E.Ö., Literature Search: N.D., Writing: N.D., E.Ö.

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. El Oakley RM, Wright JE. Postoperative mediastinitis: classification and management. *Ann Thorac Surg.* 1996;61:1030-1036.
2. Hollenbeak CS, Murphy DM, Koenig S, et al. The clinical and economic impact of deep chest surgical site infections following coronary artery bypass graft surgery. *Chest.* 2000;118:397-402.
3. Fowler VG Jr, O'Brien SM, Muhlbaier LH, et al. Clinical predictors of major infections after cardiac surgery. *Circulation.* 2005;112:1358-1365.
4. Segers P, de Jong AP, Spanjaard L, et al. Randomized clinical trial comparing two options for postoperative incisional care to prevent poststernotomy surgical site infections. *Wound Repair Regen.* 2007;15:192-196.
5. Ling ML, Apisarnthanarak A, Abbas A, et al. APSIC guidelines for the prevention of surgical site infections. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2019;8:174.
6. Nahas FX, Ferreira LM, Ghelfond C. Does quilting suture prevent seroma in abdominoplasty? *Plast Reconstr Surg.* 2007;119:1060-1064.
7. Greenblatt DY, Rajamanickam V, Mell MW. Predictors of surgical site infection after open lower extremity revascularization. *J Vasc Surg.* 2011;54:433-439.
8. Braxton JH, Marrin CA, McGrath PD, et al. Mediastinitis and long-term survival after coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg.* 2000;70:2004-2007.
9. Lu JC, Grayson AD, Jha P, et al. Risk factors for sternal wound infection and mid-term survival following coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;23:943-949.
10. Wilson JA, Clark JJ. Obesity: impediment to postsurgical wound healing. *Adv Skin Wound Care.* 2004;17:426-435.
11. Riou JP, Cohen JR, Johnson H Jr. Factors influencing wound dehiscence. *Am J Surg.* 1992;163:324-330.
12. Abbas SM, Hill AG. Smoking is a major risk factor for wound dehiscence after midline abdominal incision; case-control study. *ANZ J Surg.* 2009;79:247-250.
13. Towfigh S, Cheadle WG, Lowry SF, et al. Significant reduction in incidence of wound contamination by skin flora through use of microbial sealant. *Arch Surg.* 2008;143:885-891.
14. Reiss N, Schuett U, Kemper M, et al. New method for sternal closure after vacuum-assisted therapy in deep sternal infections after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:2246-2247.
15. Chambers A, Scarci M. Is skin closure with cyanoacrylate glue effective for the prevention of sternal wound infections? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010;10:793-796.
16. Khalafi RS, Bradford DW, Wilson MG. Topical application of autologous blood products during surgical closure following a coronary artery bypass graft. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34:360-364.
17. Teshima H, Kawano H, Kashikie H, et al. A new hydrocolloid dressing prevents surgical site infection of median sternotomy wounds. *Surg Today.* 2009;39:848-854.
18. Bollero D, Malvasio V, Catalano F, et al. Negative pressure surgical management after pathological scar surgical excision: a first report. *Int Wound J.* 2015;12:17-21.
19. Stannard JP, Robinson JT, Anderson ER, et al. Negative pressure wound therapy to treat hematomas and surgical incisions following high-energy trauma. *J Trauma.* 2006;60:1301-1306.
20. Gomoll AH, Lin A, Harris MB. Incisional vacuum-assisted closure therapy. *J Orthop Trauma.* 2006;20:705-709.
21. Atkins BZ, Wooten MK, Kistler J, et al. Does negative pressure wound therapy have a role in preventing poststernotomy wound complications? *Surg Innov.* 2009;16:140-146.
22. Rashed A, Csiszar M, Beledi A, et al. The impact of incisional negative pressure wound therapy on the wound healing process after midline sternotomy. *Int Wound J.* 2021;18:95-102.
23. Wilkes RP, Kilpad DV, Zhao Y, et al. Closed incision management with negative pressure wound therapy (CIM): biomechanics. *Surg Innov.* 2012;19:67-75.
24. Kilpadi DV, Cunningham MR. Evaluation of closed incision management with negative pressure wound therapy (CIM): hematoma/seroma and involvement of the lymphatic system. *Wound Repair Regen.* 2011;19:588-596.
25. Driver VR. Silver dressings in clinical practice. *Ostomy Wound Manage.* 2004;50:11S-15S.

Siyaseti Bilimle Harmanlayan Hekimin Çalışmaları Üzerine Bir Araştırma: Prof. Dr. Türkan Akyol

A Research on Studies of The Physician Who Has Blended Politics with Science: Prof. Dr. Türkan Akyol

© Ahmet Sezgin¹, © Serap Şahinoğlu²

¹Çankırı Karatekin Üniversitesi İnsan ve Toplum Bilimleri Fakültesi, Tarih Bölümü, Çankırı, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Yakın tarihimizde siyasi bir figür olarak akıllara kazınan Türkan Akyol, alanında önemli bilim insanlarından biridir. Ancak bilim insanı kimliği, toplum nezdinde siyasi kimliğinin gerisinde kalmıştır. Bu çalışmada onun bilimsel yönüne ışık tutularak alanına yaptığı katkıların ortaya konulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Akyol'un eserlerine ulaşmak için ulusal ve uluslararası dijital veri tabanları taranmıştır. Ancak çalışmalarının çoğunluğu 1980'li yılların öncesinde yayımlandığı için dijital veri tabanlarından yeterince istifade edilememiş, ilgili dergiler fiziksel olarak taranarak erişilebilen çalışmalar içerikte gösterilmiştir.

Bulgular: 1980 yılında yazdığı hal tercümesine göre o zamana kadar yaklaşık 80 bilimsel yayın yapmıştır. Yaptığımız araştırmalarda ilgili çalışmaların yaklaşık yarısına ulaşılmıştır. Akyol'un çalışmaları ağırlıklı olarak akciğer hastalıkları, solunum problemleri ve bronşit gibi alanlarda yazılan makale, bildiri ve kitap bölümlerinden oluşmaktadır. Çok yazarlı çalışmalarında Dr. Nusret Karasu ve Dr. Doğanay Alper ile yaptığı çalışmalar nicelik yönünden ön plana çıkmaktadır. Tüberküloz ve Toraks Dergisi ise en çok yayın yaptığı dergi olma özelliğini taşımaktadır.

Sonuç: Akyol'un, akciğer hastalıkları ve tüberküloz alanında verdiği eserlerle bu konularda uzmanlaştığı görülmektedir. Onun bilimsel yönüne ışık tutulurken kendisinin bir kadın olarak ilgili dönemde erkek egemen alanlarda da varlık göstermesi kadın-erkek eşitliğinin gündemde tutulmasını sağlamıştır. İlk kadın rektör ve ilk kadın bakan unvanlarını taşıırken bilim insanı profilinden uzaklaşmadan bu alanlarda çalışmalarını sürdürmüştür.

Anahtar Kelimeler: Türkan Akyol, Sağlık Bakanı, İlk Kadın Rektör, Tüberküloz, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Abstract

Objectives: Türkan Akyol, who is remembered as a political figure in our recent history, is one of the most important scientists in her field. However, her identity as a scientist has lagged behind her political identity in the eyes of society. In this study, it is aimed to shed light on her scientific aspect and to reveal her contributions to her field.

Materials and Methods: National and international digital databases were searched to access Akyol's works. However, since most of the studies were published before the 1980s, digital databases could not be utilized sufficiently, and the studies that could be accessed by physically scanning the relevant journals were shown in the content.

Results: According to his 1980 biography, she had published about 80 scientific papers by then. In our research, approximately half of the relevant studies have been reached. Akyol's work mainly consists of articles, papers and book chapters written in areas such as lung diseases, respiratory problems and bronchitis. In her multi-authored studies, her work with Dr. Nusret Karasu and Dr. Doğanay Alper stands out in terms of quantity. The Journal of "Tuberculosis and Thorax" is the journal with the highest number of publications.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ahmet Sezgin

Çankırı Karatekin Üniversitesi İnsan ve Toplum Bilimleri Fakültesi, Tarih Bölümü, Çankırı, Türkiye

Tel.: +90 506 678 01 94 E-posta: sezginahmetr@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-4893-8984

Geliş Tarihi/Received: 08.05.2024 Kabul Tarihi/Accepted: 10.06.2024

*İlgili çalışma XIII. Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Günleri'nde (Sinop, 14-16 Eylül 2023) poster olarak sunulan bildirinin genişletilmiş halidir.



Copyright© 2024 Yazar. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır.
Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makaledir.



Conclusion: It is seen that Akyol specialized in pulmonary diseases and tuberculosis with her works on these subjects. While shedding light on her scientific side, her presence as a woman in male-dominated fields in the relevant period also helped to keep the equality of women and men on the agenda. While she was the first female rector and the first female minister, she continued to work in these fields without moving away from her scientist profile.

Keywords: Türkan Akyol, Minister of Health, First Woman Rector, Tuberculosis, Ankara University Faculty of Medicine

Giriş

Türkan Akyol, geniş çevreler tarafından Türkiye Cumhuriyeti'nin ilk kadın sağlık bakanı olarak tanınmıştır. Türk siyasi hayatında "ilk kadın" etiketinin bir yansıması olarak kendisinden sıklıkla bir "siyasi figür" olarak bahsedilmektedir. Bu referans, kendisinin siyasi ve sosyal alandaki fikirlerinin büyük ölçüde yansıması olsa da bilim alanındaki karşılığı siyasi ve sosyal fikirlerinden bağımsız olarak değerlendirilmelidir. Hakkında yapılan çalışmalara baktığımızda doğrudan kendisini konu edinen iki adet Türkçe makale bulunmaktadır (1,2). İlgili makaleler onun siyasi yaşamını konu edinmektedir. Türkan Akyol'un siyasette ilkleri gerçekleştirmesi, siyasi bir figür olarak insanları ve toplumu doğrudan ve hızlıca etkileyen görevlerde bulunması kuşkusuz görünürlüğünü artırmıştır. Ancak siyasi bir figür olarak tanınırken bilim insanı yönünün ve hekimliğinin daha az bilinmekte olduğunu söyleyebiliriz.

Bilimsel çalışmaların hangi politik zeminde ve nasıl yapıldığı önemli olduğundan çalışmamız kapsamında ilk olarak Türkan Akyol'un yaşam öyküsüne ve bu öykünün içerisinde de siyasi bir figür olarak çalışmalarına ayrıntıya inmeden değinilecek, ardından da bilim insanı olarak çalışmalarına yer verilecektir.

Türkan Akyol ve Kısa Hayat Hikayesi

Türkan Akyol'un tam adı Peyman Türkan Akyol olmasına rağmen kendisi hakkında bugüne kadar yapılan yayınlarda ve kendisinden bahsedilirken sadece "Türkan" ismi kullanılmıştır. Aynı şekilde kendisi de yapmış olduğu yayınlarda "Türkan" ismini kullanmayı tercih etmiştir. Meclis zabıtlarında da "Türkan Akyol" ismi ile anılmıştır (3). Ancak bazı kayıtlarda doğru kişiyi işaret etmek için "Peyman" ismi de kullanılmıştır.

1928 yılında dünyaya gelmiştir (1,2,4,5).¹ Aile soy isimleri "Pekdemir"dir (6). Babasının adı Mehmet Rüştü annesinin ismi ise Remziye'dir (Fotoğraf 1) (7). Babasının subay olması ve sık sık tayin ediliyor oluşu nedeniyle ilk öğrenimini çeşitli şehirlerde yapmış ve 1947 senesinde de Erenköy Kız Lisesi'nden mezun olmuştur. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde başladığı hekimlik eğitimini de 1953 senesinde tamamlamıştır (Fotoğraf 2) (1,4). 1954 yılında aynı üniversitede asistanlık kadrosuna atanmış, burada kardiyoloji alanında çalışan Turhan Akyol ile 1955 yılında evlenmiştir (Fotoğraf 3) (6). 1956-1959 yılları



Fotoğraf 1: Anne ve babası ile



Fotoğraf 2: 1953 yılında röntgen stajı esnasında (en ön soldan birinci)



Fotoğraf 3: Eşi Turhan Akyol ile

¹Serap Çerezci tarafından yayınlanan makalede Manisa'da dünyaya geldiği, Atiye Emiroğlu ve Hülya Öztürk tarafından yayınlanan makalede de İstanbul'da dünyaya geldiği ifade edilmiştir. Ankara Üniversitesi resmi web sitesinde ise İstanbul'da doğduğu ifade edilmiştir. TBMM'de kendi el yazısı ile doldurduğu Hal Tercümesinde İstanbul'da doğduğunu ifade etmiştir. Turhan Akyol tarafından anlatılan bir anıya göre kendisi Manisa'da doğmuş fakat nüfus cüzdanı İstanbul'da çıkartılmıştır. Bu nedenle resmi kayıtlarda doğum yeri olarak İstanbul geçmektedir (12).

arasında baş asistanlık görevini tamamlamıştır (5). Ardından eşi ile Amerika'ya ihtisas için gönderilmiştir. 1962 senesinde geri dönmüş ve 1965 senesinde doçent kadrosu almıştır. Bu süreçte ABD, Fransa ve Hollanda'da da kısa süreli çalışmalar yapmıştır (4). 1969'da Diyarbakır'da açılan tıp fakültesinin kurulması sürecinde çalışmıştır (8).² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kürsüsü'nde görevine devam etmekte iken 20 Ocak 1970 tarihinde aylığı doçentlik kadrosunda kalmak üzere profesörlüğe terfi ettirilmesi Cumhurbaşkanı Cevdet Sunay tarafından bir kararname ile gerçekleştirilmiştir. Aradan çok süre geçmeden 9 Haziran 1970 tarihinde yine Cumhurbaşkanı Cevdet Sunay tarafından doçentlik aylığı da profesörlük seviyesine çıkarılmıştır (Fotoğraf 4) (9,10).^{3,4}

Akyol, 1971 yılında aynı görevde iken Nihat Erim Hükümeti'nde Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı görevine getirilmiştir. Bu süreçten sonra siyasi kariyeri bilim insanı kariyerine eklenmiştir. Ancak siyasete girmesine rağmen bilim alanından uzaklaşmamıştır. Siyasi yaşamı ve bakanlık tecrübesi bu süreçte oldukça kısa süreli olmuş ve yaklaşık 9 ay süren bu görevi 13 Aralık 1971'de istifa ederek sonlandırmıştır. Bu süreçte yeni hükümetin programı olarak kademeli sağlık sigortası öngörülmüş ancak imkan yetersizliği gibi sebeplerle ilgili konunun çalışmaları zamana yayılmak zorunda kalmıştır (11).

1972 senesinde Antalya Tıp Fakültesi kurucu yönetim kurulu üyeleri arasında yer almıştır. Aynı yıl Ankara Üniversitesi Senatosu'na ve 1977 yılında Ankara Üniversitesi'ni Üniversitelerarası Kurul'da temsil etmek üzere seçilmiştir. 1980 yılında Ankara Üniversitesi Rektörlüğü ve aynı yıl



Fotoğraf 4: Ankara Üniversitesi'nde odasında çalıştığı esnada

Üniversitelerarası Kurul Başkanlığı görevini üstlenmiştir (Fotoğraf 5) (5).

1980 askeri darbesinin ardından Yükseköğretim Kurulu (YÖK) Kanunu'nda yapılan değişiklik nedeniyle Akyol, rektörlük görevinden istifa ederek tıp fakültesindeki görevine dönmüştür. 1982 yılında Erdal İnönü tarafından kurulan Sosyal Demokrasi Partisi'ne (SODEP) davet edilmiş ve Akyol bu daveti geri çevirmemiştir. Ancak Milli Güvenlik Konseyi Başkanı Kenan Evren ilgili partinin kuruculardan Türkan Akyol'un da bulunduğu listeyi veto etmiştir. Akyol bir süre daha üniversitede çalıştıktan sonra 18. dönemde Sosyal Demokrat Halkçı Parti'nin (SHP) İzmir milletvekili olarak seçilmiştir. Aynı partinin Genel Başkan Yardımcılığı ile Merkez Karar ve Yürütme Kurulu üyeliğini yapmıştır (Fotoğraf 6) (12). 18. dönemin sona ermesi ile tekrar öğretim üyeliği görevine dönmüştür (Fotoğraf 7). Süleyman Demirel tarafından 1991 yılının sonlarında kurulan koalisyon hükümetinde Güler İleri'den boşalan devlet bakanlığı görevine Cumhurbaşkanı Turgut Özal'ın 4 Mart 1992 tarihinde dışarıdan atamasıyla dahil olmuştur. Türkiye Büyük Millet Meclisinde (TBMM) yaptığı yemin ile 5 Mart 1992 itibarıyla devlet bakanlığı görevini üstlenmiştir (13). İlgili bakanlığın görev alanı Kadın ve Aile İşlerinden Sorumlu Devlet Bakanlığı olarak geçmektedir (14). Söz konusu görevi boyunca birçok uluslararası toplantıya katılmıştır (15-17).⁵

Bir sonraki hükümet döneminde de Tansu Çiller, kendisini Kadın ve Çocuktan Sorumlu Devlet Bakanlığı görevine getirmiştir (1). Bu görev süresince de uluslararası birçok toplantıya katılmıştır (18-21).⁶ Temmuz 1994 itibarıyla bakanlık görevi sona ermiş, siyasi hayatını da bu gelişmeyle noktalamıştır.



Fotoğraf 5: Ankara Üniversitesi Rektörü iken Anıtkabir ziyareti esnasında

²Diyarbakır Tıp Fakültesi, 1974 yılında Diyarbakır Üniversitesi'ne bağlanmış ve 1982'de de Dicle Üniversitesi ismini almıştır.

³Bu dönemde Doçentlik aylığı 950 lira, Profesörlük aylığı ise 1500 liradır.

⁴Serap Çerezci ilgili atamanın Süleyman Demirel tarafından yapıldığını yazmaktadır ancak söz konusu dönemde Cumhurbaşkanlığı görevinde Cevdet Sunay bulunmakta ve ilgili arşiv belgelerinde de onun imzası bulunmaktadır.

⁵Bunlardan bazılarını örnek olarak şunlar verilebilir: Avrupa Topluluğu Komisyonu'nun 2-3 Kasım 1992 tarihlerinde Atina'da yapılacak İktidardaki Kadınlar konulu konferansına katılması, 17-26 Mart 1993 tarihleri arasında Viyana'da yapılacak Birleşmiş Milletler Kadının Statüsü Komisyonu 37. dönem toplantısına katılması, Malta'da düzenlenen Birleşmiş Milletler Avrupa ve Kuzey Amerika Hazırlık Toplantısı'na katılması.

⁶Örnek olarak şunlar gösterilebilir: Kadın konularıyla ilgili incelemeler yapmak ve ikili temaslarda bulunmak üzere 2-5 Ekim 1993 tarihleri arasında Portekiz'e gitmesi, 21-22 Ekim 1993

Akyol, Alzheimer hastalığı sebebiyle 7 Eylül 2017'de hayatını kaybetmiştir. Akademi ve siyaset alanı dışında da çeşitli sivil toplum kuruluşlarında aktif olarak yer almıştır. İngilizce ve orta düzeyde de Fransızca dilbilgisine sahiptir. TBMM Hal Tercümesi'nden öğrendiğimiz kadarıyla Murat ve Umut adlarında iki oğlu bulunmaktadır (Ek 1) (Fotoğraf 8) (5).



Fotoğraf 6: Siyasette iken



Fotoğraf 7: Türkan Akyol (sandalyede) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda meslektaşları ile birlikte

Gereç ve Yöntem

Türkan Akyol'un bilimsel yönünü ön plana çıkarmaya yönelik hazırladığımız bu çalışmada onun, sempozyum ve kongrelerde sunduğu bildiriler ile birlikte bilimsel dergilerde yayımladığı makaleleri üzerinden değerlendirme yapılacaktır.

Akyol'un bilimsel çalışmalarını ortaya çıkarmak için çeşitli veri tabanlarında taramalar gerçekleştirilmiş ancak çalışmalarının çoğunluğu 1980'li yılların öncesinde yayımlandığı için internet taramalarında çok fazla veri elde edilememiştir. Basılı nüshaların bulunabilmesi amacıyla Milli Kütüphane veri tabanları taranmıştır. Ancak buradaki kayıtların da tasnif sorunları nedeniyle oldukça sınırlı olduğu görülmüştür. Bu aşamada Türkan Akyol'un makalelerinin ağırlıklı olarak yayımlandığı *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*'nin elde edilebilen nüshaları 1950'li yılların sonlarından itibaren fiziksel olarak taranmıştır. Burada yer alan çalışmaların birçoğunun başlık ve içerik bilgisinin Milli Kütüphane dijital kataloglarında yer



Fotoğraf 8: Eşi Turhan Akyol ve çocukları Murat ve Umut Akyol ile

tarihlerinde Roma'da yapılan Kadın-Erkek Eşitliği 3. Avrupa Bakanlar Konferansı'na katılması, 22-25 Şubat 1994 tarihlerinde Brüksel'de yapılan Kırsal Alanda Çalışan Kadınların Ekonomik Kalkınması İçin Uluslararası Yönlendirme Komitesi Toplantısı'na katılması, 27-29 Mayıs 1994 tarihlerinde Fas'ın Marakeş şehrinde yapılan Kadınlar ve Barış konulu Birinci Avrupa ve Akdeniz Bölgesi Kadınlar Zirvesi toplantısına katılması.

almadığı görülmüştür. Fiziksel tarama ile söz konusu yayınların kütüphanede bulunan dergilerde yer aldığı tespit edilmiştir. Elde edilen tüm çalışmalar dijital hale getirilerek içerikleri incelenmiş ve söz konusu çalışmaların başlığı ile birlikte içeriği hakkında da kısa bilgiler verilmiştir. Makale ve bildiri türü eserler tarih sıralaması esas alınarak "Bulgular" bölümünde aktarılmıştır. Yaşam öyküsü ve diğer çalışmalarına dair kayıtlara ulaşmak için Devlet Arşivleri, TBMM Arşivi, TBMM Çevrimiçi Yayınları üzerinde taramalar gerçekleştirilmiş, ana kaynaklar ve telif eserler kaynak değeri gözetilerek (doğrulanabilirlik, yayımlayan yer ve kişi) çalışmaya dahil edilmiştir. Açıklanması gereken yerler dipnotlarda gösterilmiştir. Fotoğrafları, oğlu Umut Akyol ile görüşme esnasında aile arşivinden alınmıştır.

Akyol'un makale, bildiri, kitap gibi çalışmalarının yanı sıra üniversite hocalığı döneminde danışmanlık yaptığı tezlerin de künye bilgisine ulaşılmaya çalışılmış ancak YÖK'ün Çevrimiçi Tez Merkezi'nde sadece Zübeyir Amber tarafından 1978 yılında tamamlanan tıpta uzmanlık tezine ulaşılabilmektedir (22).

Akyol, çalışmalarını ağırlıklı olarak 1980 yılı öncesinde yapmıştır. Bu tarihten önceki çalışmalarının birçoğunun henüz dijitalize edilmemiş olması ve dolayısıyla veri tabanlarına ilgili bilgilerin eklenmemiş olması nedeniyle çalışmalarının tamamına ulaşılamamıştır. Bu çalışmada elde ettiğimiz eserlerin neredeyse tamamı dergiler üzerinde fiziksel taramalar sonucunda elde edilmiştir. Çalışmamızın kısıtlılığını oluşturan bu engellerin aşılması ve sonraki çalışmalarda bu kısıtlılığın olmaması için dönem dergilerinin tüm sayılarının dijitalleştirilmesi ve tasnif edilerek okuyucuya açılması gerekmektedir.

Bulgular

Türkan Akyol, toplumun büyük bir kesimi tarafından siyasi yönü dolayısıyla tanınıyor olsa da kaleme aldığı birçok ulusal ve uluslararası bilimsel çalışması bulunmaktadır. Bu başlık altında onun bilimsel yayınlarından ulaşabildiklerimize yer verecektir. Böylece siyasi alanla sınırlandırılan geçmişi bilimsel yönü ve hekimlik pratiği eklenerek bir nebze de olsa bu sıkıştırılmışlıktan kurtarılmaya çalışılacaktır. 1988 yılında yazdığı hal tercümesine göre uzmanlık alanı göğüs hastalıklarıdır ve 80 civarında bilimsel çalışması bulunmaktadır (5).

Akyol'un ilk tespit edebildiğimiz basılı çalışmaları 1957 yılında gerçekleştirilen Üçüncü Türk Tüberküloz Kongresi'nde Nusret Karasu ile birlikte sunduğu iki tebliğdir. Akciğer veremindeki bronş değişikliklerinin olgu üzerinden tespitinin açıklandığı tebliğin (23) başlığı "Kronik Akciğer Tüberkülozunda Bronş Değişiklikleri" olup çalışma aynı zamanda Tüberküloz ve Toraks Dergisi'nde de yayımlanmıştır (24). Diğer tebliğ "Pnömonokonyozlar" başlığını taşımaktadır ve özet şeklinde yayımlanmıştır. İlgili tebliğe göre Ankara Veremle Savaş Dernek Hastanesi, Fizyoloji Kliniği ve bunlara bağlı 1, 2, 3, 4 ve 5

numaralı dispanserlere kuruluş tarihlerinden 01.04.1956'ya kadar müracaat eden 78.631 olgu pnömonokonyoz bakımından taranmış ve tetkikler neticesinde klinik ve dispanser olguları arasında pnömonokonyoz oranının oldukça düşük olduğu tespit edilmiştir (25).

1958 yılında yayımlanan "Asya Gribi Epidemisinin Sonra Tüberküloz Hastalarımızda Görülen Klinik Tezahürat" isimli makalesi Asya gribinin tüberkülozlu hastalar üzerine etkisini konu edinmektedir. Bu kapsamda 1957 yılında ortaya çıkan ve Asya Gribi olarak adlandırılan epideminin Ankara'daki tüberkülozlu hastalar üzerindeki etkileri incelenmiştir (26).

19 Nisan 1961 tarihinde American Review of Respiratory Disease isimli dergide M. Henry Williams Jr., Nathan S. Seriff ve Ok Hi Yoo ile kaleme aldığı "The Diffusing Capacity of the Lung in Acute Pulmonary Tuberculosis" başlıklı makalesi yayımlanmıştır. İlgili çalışmada ele alınan konu şu şekilde tanımlanmıştır: "*Akut olarak hastalanmış, yatalak hastalarda akciğerlerin karbon monoksit difüzyon kapasitesinin tekrarlanan ölçümü için basit bir yatak başı yöntemi geliştirmek ve test etmek için tasarlanmıştır. Böyle bir yöntemin hastalığın ilerleyişi açısından faydalı bir indeks olabileceği umulmaktadır. Bu rapor, yöntemi ve tekrarlanabilirliğini tanımlamakta ve bu teste ve göğsün posteroanterior ve lateral röntgenogramlarına dayanan anormallik tahminlerinin bir karşılaştırmasını sunmaktadır*" (27).

24 Ekim 1962 tarihinde aynı dergide Henriette Marcus, Ok Hi Yoo ve M. Henry Williams Jr. ile birlikte "A Randomized Study of the Effects of Corticosteroid Therapy on Healing of Pulmonary Tuberculosis as Judged by Clinical, Roentgenographic, and Physiologic Measurements" adında bir makale yayımlamıştır. İlgili makalede amaç, akciğer tüberkülozu nedeniyle standart bir antimikrobiyal rejimle tedavi edilen bir grup hastanın ilerlemesinin, aynı rejim artı prednizolonla tedavi edilen diğer bir gruptan farklı olup olmadığını randomize bir olgu serisinde belirlemek olarak gösterilmiştir. Bu çalışma kapsamında iyileşmenin şu üç kriteri dikkate alınmıştır: Klinik, röntgenografik ve fizyolojik (28).

1964'te "Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı" isimli derleme türü makalesi yayımlanmıştır. İlgili makalede akciğerlerin jeneralize obstrüksiyonla müterafik astım bronşiole, jeneralize amfizem ve kronik bronşit grubu hastalıkları incelenmiştir (29).

Yedinci Tüberküloz Kongresi'nde dört makalesi görülmektedir. Bunlardan birincisi "Akciğer Tüberkülozunun Fizyolojik Şifasının Tayini ve Bu Tayininde Diffüzyon Önemi" ismini taşımaktadır. Bu çalışmada akciğer tüberkülozu üzerine yapılan araştırma sonuçları literatür bilgisi eşliğinde açıklanmıştır (30). Diğer makalesi "Isoxyl'in Tüberkülostatik ve Genel Tesirleri Bakımından Tetkiki" isimlidir. Bu makalede verem tedavisinde kullanılan ilaçlardan Isoxyl'in etkileri ve bu etkinin sonuçları açıklanmıştır (31). Üçüncü makalesi "Kronik Bronşitte Solunum Fonksiyon Testleri" ismini taşımaktadır. İlgili çalışma kapsamında solunum

fonksiyon testleri 31 kronik bronşit hastasına uygulanmış ve buna dair sonuçlar açıklanmıştır (32). Dördüncü makalesinin adı "Total Akciğer Volümleri ve Distribüsyon İndeksinin Normal Değerleri" şeklindedir. Bu çalışmada 18-51 yaşlar arasında 25 kadın ve 35 erkek incelenmiş bulunan değerler literatürde bulunan değerlerle karşılaştırılmıştır (33).

1965 yılında "61 Akciğer Amfizemi ve 21 Kronik Bronşitli Hastada Komplet Solunum Fonksiyonlarının Analizi" makalesi yayımlanmıştır. İlgili çalışmada açıklanan verilere göre yapılan araştırmaya 82 olgu dahil edilerek solunum fonksiyonları değerlendirilmiş, amfizem/kronik bronşit karşılaştırması yapılmıştır. Bu ikisi arasındaki temel fark difüzyon kapasitesi olarak gösterilmiştir (34).

1966'da "Akciğerin Difüzyon Kapasitesi" isimli makalesi yayımlanmıştır. İlgili makalede difüzyon olayının mekanizması, difüzyonda rol oynayan faktörler, difüzyon kapasitesinin ölçülmesinde kullanılan metotlar incelenmiş, akciğer difüzyon kapasitesi ölçümünün diğer akciğer fonksiyon testleri ile ilişkisine bakılmıştır (Ek 2) (35).

Tüberküloz ve Toraks Dergisi'nin Temmuz/Ağustos 1967 tarihinde çıkan 4. sayısında 6 yayınının olduğu görülmektedir. Bunlar derleme, olgu incelemesi ve araştırma makalesi formatındadır. İlgili yayınlar ve içerikleri şu şekildedir: "Bir Pulmoner Agenezi Vakası ve Teşhisinde Scanning'in Değeri" isimli makalede pulmoner agenezi olgusunun literatür eşliğinde takdimi ve scanning'in önemi üzerinde durulmuştur. İlgili çalışma derleme türündedir (36). "Kist Hidatiğin Nadir Bir Lokalizasyonu "Bir Meme Kist Hidatiği Vakası" isimli çalışma olgu incelemesi olup ilgili inceleme sonuçları paylaşılmıştır (37). "Kronik Korpulmonale Vak'alarında Teleradyografik Olarak Kalp Kuturlarında Husule Gelen Değişiklikler" isimli makalesinde 120 obstrüktif akciğer hastası üzerinde yapılan araştırma ve bunlardan 20 tanesinde rutin klinik ve laboratuvar tetkikleri, özellikle solunum fonksiyonları ve dolaşım sistemi incelenme sonuçları aktarılmıştır (38). "Obstrüktif Akciğer Hastalıklarında Üst Solunum Yollarının Durumu" isimli çalışmada 25 hasta üzerinde yapılan araştırmada obstrüktif akciğer hastalığında üst solunum yolları klinik ve radyolojik olarak incelenmiş, mevcut kronik enfeksiyon ve kronik enfeksiyonun zeminindeki akut pusseler ile obstrüktif akciğer hastalığı arasındaki ilişki tartışılmıştır (39). "Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Gastro İntestinal Sistem Komplikasyonları" çalışmasında kronik obstrüktif akciğer hastaları arasından belirlenen 15 kişilik grupta gastro intestinal komplikasyonlarını araştırmak ve bu komplikasyon ile hastalığın ağırlık derecesi arasında bir ilişkinin mevcut olup olmadığını incelemek üzere ilgili çalışma yapılmıştır (40). "Respiratuar Fonksiyonları Ölçmede Bronkspirometri, Pulmoner Scanning ve Pulmoner Angiografinin Karşılıklı Mukayesesi" isimli makalede 7 kişi üzerinde yapılan çalışmayla

diğer yöntemlere göre scanning'in kolay uygulanabilirliği ve güvenilir sonuçları vermede önemi üzerinde durulmuştur (41).

1968 yılında Tüberküloz ve Toraks Dergisi'nde üç çalışması yayımlanmıştır. Bunlardan ilki 1 Aralık 1967 tarihinde vermiş olduğu seminerin yayımlanmış halidir. Seminer "Akciğer Hastalıklarında O² Tedavisi" ismini taşımaktadır. İlgili çalışma akciğer hastalıklarında oksijen tedavisinin yerini tartışmaktadır (42). Bir sonraki makale bir olgu çalışması olup "Bir Mediastinal Teratoma Vakası" ismini taşımakta ve literatür eşliğinde olgu takdimi yapılmaktadır (43). Son makalesi "Akciğer Tüberkülozunda Solunum Fonksiyonlarının Prognoza Tesiri" isimli olup akciğer tüberkülozunda solunum fonksiyonlarının iyileşmeye etkisi kendi deneyleri ve derleme çalışmalarla birlikte aktarılmıştır (44).

1969 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası'nda iki çalışması görülmektedir. "Alerjik Bronş Astımında İnhalasyon - Provokasyon Testi" isimli klinik çalışma kapsamında 21 kişi üzerinde yapılan bir araştırma ile alerjik astımlı hastalarda deri testi ile alerjik astım arasında bağlantı olabileceği tespit edilmiştir (45). Aynı derginin aynı sayısındaki diğer çalışması "Status Astmatikusta Serum Enzim Aktivitesi Değişikliklerinin Arteriyel Hipoksi Derecesi ile İlişkisi" başlığını taşımaktadır. Söz konusu klinik çalışma kapsamında 1966-1969 yılları arasında bronş astımı olguları arasından 24 olgu üzerinde çalışılmıştır. Olgularda akut astım nöbeti esnasında çeşitli ölçümler yapılmıştır (46).

Yine 1969 yılında Tüberküloz ve Toraks Dergisi'nde iki makalesi bulunmaktadır. İlkinin başlığı "Bronş Astımında Solunum Fonksiyon Testleri ile E. K. G. Bulguları Arasındaki İlişki"dir. Bu çalışmada bronş astımında tanı testleri ile hastalık arasındaki ilişki üzerinde durulmuştur (47). Diğer klinik araştırma "Bronş Astımında Nöbet Esnasında Ölüm Oranı ve Sebepleri" başlığını taşımaktadır. İlgili çalışmada 1952-1968 yılları arasında yapılan araştırma temelli olgu takdimi gerçekleştirilmiştir (48).

1970 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası'nda "Maligne Plevra Mezoteliomaları" isimli klinik çalışması yayımlanmıştır. İlgili çalışmada Ankara Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde 1952-1968 yılları arasında tespit edilen maligne mezoteliomalar ile ilgili 13 kişi üzerinde tanı, bulgu ve tedavi sonuçları araştırılıp aktarılmıştır (49).

1973 yılında Mülkiyeliler Birliği Dergisi'nde "Ankara'nın Kirli Havası ve İnsan Sağlığı" isimli makalesi yayımlanmıştır. İlgili derleme türü makalede Ankara havasının kirliliğinin nedenlerinin insan sağlığı ile ilişkisi incelenmiştir (50).

1974 yılında çıkan Tüberküloz ve Toraks Dergisi'nin üçüncü sayısında "Kronik Obstrüktif Bronkopulmoner Hastalıkta Pulmoner Fonksiyonlar ve Radyolojik Bulgularla Akciğer Perfüzyonunun İlişkisi" isimli çalışması yayımlanmıştır. İlgili çalışmada kronik bronşit ile akciğer amfizem tanısı alan 30

olgular üzerinde yapılan klinik ve radyolojik bulgular ve akciğer sintigrafisi sonuçları karşılaştırmalı olarak incelenmiştir (51).

Primer Akciğer Kanseri Etiyoloji Teşhis ve Tedavisinde Yenilikler isimli sempozyum bildirileri Tüberküloz ve Toraks Dergisi'nin 1975 yılı 4., 5. ve 6. sayılarında basılmıştır. Akyol'un da ilgili sempozyumunda sunduğu iki bildiri bu yayında yer almaktadır. Bu bildirimlerden ilki "Akciğer Kanselerinin Kemoterapisi" ismini taşımaktadır. Söz konusu çalışma akciğer kanserlerinde kemoterapinin yeri ve ilaçla kanser tedavisi üzerinde durmaktadır (52). Diğer çalışma "Toraksa Yöneltilmiş Radyasyon Tedavisinin Pulmoner Fonksiyonları ve Kan Gazları Üzerindeki Erken ve Geç Yan Etkileri" başlıklıdır. Bu çalışmada 1969-1972 yılları arasında ışın tedavisi gören hastalar arasından seçilen 33 olgu incelenerek toraksa yöneltilmiş ışın tedavisinin respiratuvar fonksiyonlar üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir (53).

20-23 Haziran 1977 tarihinde gerçekleştirilen On Üçüncü Türk Tüberküloz Kongresi'nde Türkan Akyol'un beş çalışması bulunmaktadır. İlgili çalışmalar şu şekildedir: "Akciğerin Tromboembolik Hastalığında Tedaviden Önce ve Sonra Çeşitli Fonksiyon Bulgularındaki Değişiklikler (Ventilatuar Fonksiyonlar, Kan Gazları, Diffüzyon Kapasitesi ve Perfüzyon Sintigrafisi)" isimli çalışmada 22 olgu üzerinde yapılan araştırma özet olarak aktarılmıştır (54). "Bronş Astım Tedavisinde Sempatometik Aminler" isimli çalışmada bronş astım tedavisinde aminler ve etkileri ayrıntılı bir şekilde açıklanmıştır (55). "Sigaranın Erişkinlerde Solunum Fonksiyon Testlerine Etkisi" isimli çalışmada 134 sağlıklı kadın ve erkekte sigaranın solunum fonksiyonlarına etkisi araştırılmış ve sigara içenlerle içmeyenler karşılaştırılmıştır (56). "İlerlemiş Akciğer Kanselerinde Multipl Kemoterapi Sonuçları" adlı çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kliniği'nde 1975-1977 yıllarında yatırılarak incelenen iki yüzden fazla primer ve metastatik respiratuvar sistem, ilerlemiş ve inoperabl malign tümörlerinde multipl kemoterapi uygulayarak izleme olanağı bulunan 50 olgu sonucu özet olarak açıklanmıştır (57). "Toraks Deformitelerinde Solunum Fonksiyonları Değişiklikleri" isimli çalışma (58) ve "Ortaokul Çağı Öğrencilerde Spirometrik Standartlar" isimli çalışma (59) özet olarak aktarılmış ve daha sonra Tüberküloz ve Toraks Dergisi'nde ayrıntılı biçimde yayımlanmıştır.

Tüberküloz ve Toraks Dergisi'nin 1978 yılında çıkan sayılarında üç çalışması tespit edilmiştir. Bunlardan ilki olan "Toraks Deformitelerinde Solunum Fonksiyonları Değişiklikleri" isimli yayında çeşitli göğüs deformitesini kapsayan 47 olgu üzerinde araştırma yapılmıştır. Hastaların tümünde PA ve lateral akciğer grafileri, sedim, lökosit, elektrokardiyografi, ventilatuvar solunum fonksiyon testleri, difüzyon kapasitesi, arteryel kan gazları analizleri uygulanmıştır ve çeşitli göğüs deformitelerinin pulmoner fonksiyonlardaki etkileri incelenmiştir (60). Çalışmalardan ikincisi "Ortaokul Çağı Öğrencilerde Spirometrik

Standartlar" başlıklıdır. Söz konusu yayın kapsamında 11-18 yaşları arasındaki 1.032 ortaokul öğrencisi araştırmaya alınarak anamnezleri fizik muayene ve radyolojik tetkikleri ile tamamen normal olduğu saptanan 931 öğrenciye Godart Expirograph cihazı ile solunum fonksiyon testleri uygulanmıştır (61). 12-13 Mayıs 1978 tarihinde gerçekleştirilen Akciğer Tromboembolizmi Sempozyumu bildirileri Tüberküloz ve Toraks Dergisi'nin aynı yılın Kasım-Aralık 6. sayısında basılmıştır. Akyol'un bu sempozyumda tespit edebildiğimiz ve basılan bir çalışması bulunmaktadır. "Pulmoner Embolide Solunum Fonksiyon Testlerinde Değişiklikler" isimli çalışması ilgili sempozyum kapsamında sunulmuş ve basılmıştır. Söz konusu çalışmada Pulmoner embolide tanısı almış 21 olguda erken ve geç dönemde solunum fonksiyon testleri incelenmiştir (62).

1980 yılında Tütün ve İnsan Sağlığı Sempozyumunda bildiri olarak sunulan (63) "Sigara ve Kronik Bronşit" isimli çalışma aynı yıl Tüberküloz ve Toraks Dergisi'nde yayımlanmıştır. Bu çalışmada kronik obstrüktif akciğer hastalığının oluşma riskinin genetik faktörlere eklenen çevre faktörleri ve bunların arasında sigara içimi ile arttığı sonucuna ulaşılmıştır. Kesin bilgiler için ileri düzey bir araştırma yapılması önerilmiştir (64).

Akyol, ayrıca kitap bölümü yazarlığı da yapmıştır. Bu alanda Selahattin Akkaynak, Nezihe Enacar, Necdet Menemenli ve Orhan Öger ile birlikte yazdığı "Göğüs Hastalıkları" isimli kitabın 1976 tarihli ikinci baskısına ulaşılmıştır. Akyol ilgili kitapta şu bölümleri kaleme almıştır: Bronş Astımı (Prevelans ve mortalite, Etiyoloji, Patogenesis, Fizyopatoloji ve patoloji, Semptomlar ve klinik bulgular, Fizik bulgular, Laboratuvar bulguları, Ayırıcı tanı, Komplikasyonlar, Tedavi), Amfizem (Tanım ve sınıflandırma, Pulmoner obstrüktif akciğer amfizemi, Non-obstrüktif amfizem, Akciğer dışı amfizem), Solunum Yetmezliği ve Tedavisi (Giriş ve tanım, Solunum yetmezliği fizyo-patolojisi, Klinik bulgular, Tedavisi, Prognozu) (65).

Değerlendirme ve Sonuç

Ülkemizde çağdaş tıp eğitiminin başladığı 1827'den sonra tıp eğitimi uzun bir süre erkeklerin egemenliğinde kalmıştır. Kadınların tıp eğitimine dahil olmaları ilk olarak 1921 yılında gerçekleşse de kısa bir süre sonra Darülfünun Tıp Fakültesi'ne kayıt yaptırmış olan kadınların eğitime devam etmesine izin verilmemiştir. Ancak 1922 yılında Yunanlarla yapılan savaşın sona ermesi ve Ankara Hükümeti'nin idareyi tamamen ele alması, kadınların tıp fakültesine girişlerinde yeni bir pencere açılmasını sağlamış ve 1922-1923 eğitim döneminden itibaren tıp fakültesi tekrar kız öğrenci kabul etmeye başlamıştır (66).

Darülfünun Tıp Fakültesi'nin kız öğrenci kabul etmeye başlaması aynı zamanda tıp alanında kadın öğretim üyelerinin yetişmesi için de bir başlangıç teşkil etmekteydi. Nitekim buranın ilk mezunlarından Müfide Kazım, mezuniyeti sonrasında dahiliye

kliniğinde çalışmaya başlamıştır. Dr. Afife Cenani ise ülkemizde ilk doçentlik unvanını alan kadın olarak bilinmektedir (66). 1945 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin kurulmasıyla birlikte Kamile Şevki (Mutlu) burada profesör kadrosunda çalışmaya başlamış ve böylece ilgili alanda ilk kadın profesör unvanını alan kişi olmuştur (67). Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde de bu süreçten sonra birçok kadın tıp eğitimine başlamıştır. Bunlardan birisi de 1946 yılında eğitime başlayan İlhan Büyüközer'dir (Kerse). 1952 yılında yüksek öğrenimini tamamlayan Büyüközer, aynı fakültede çalışmaya başlamış ve sonrasında Ege Üniversitesi ve Hacettepe Üniversitesi'nde görev almıştır. Bu süreç içerisinde yurt dışında da çeşitli çalışmalar yapmıştır. 1969 yılında ise tıp fakültesi bünyesinde (Hacettepe Tıp Fakültesi) ilk kadın dekan olacaktır (68).

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin kuruluşunda 19 öğretim üyesi bulunmaktaydı. Bunların içerisinde sadece bir tanesi kadın idi (69). Bu sayı ülke genelindeki diğer tıp fakültelerinde olduğu gibi Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde de giderek artacaktır. Örneğin, 1997 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde kadın öğretim üyesi oranı %36,5'tir. Aynı yıl İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde kadın öğretim üyesi oranı %36'dır (66). Yine 1997 yılında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde kadın öğretim üyesi oranı %28,2'dir (70).

Akyol'un üniversitede çalışmaya başladığı yıllarda kadınlar ağırlıklı olarak temel bilimlerde ya da dahili branşlarda görev almaktaydılar. O da kendisine ihtisas alanı olarak göğüs hastalıkları alanını seçmiştir. Söz konusu dönemde "tüberküloz" sağlık alanında önemli bir mücadele sahası teşkil etmekte idi. Akyol da bu mücadele alanında çalışmaya başlamış ve yayınlarının birçoğunu ilgili hastalık üzerine yapmıştır.

Akyol'un ulaşılabilen eserlerinden neredeyse 3'te 2'sinin iki ve daha çok yazarlı olduğu görülmektedir. Çok yazarlı çalışmalarını da ağırlıklı olarak Dr. Nusret Karasu ve Dr. Doğanay Alper ile yapmıştır. Bir akademisyen olarak birlikte çalışma ve üretebilme özelliği onun olumlu, barışçıl, paylaşımcı bir kişiliğe sahip olduğuna işaret edebilir. Yayınlarını çeşitli dergilerde yapmakla birlikte büyük bir kısmının Tüberküloz ve Toraks Dergisi'nde yayımlandığı görülmektedir. Araştırma makalesi türündeki eserlerinin diğer türler arasında çoğunluğu teşkil etmesinin bilimsel yönünün güçlü olduğunu bize yansıttığını söyleyebiliriz.

Göğüs hastalıklarının bağımsız bir disiplin olmasında tüberküloz ve tedavisiyle uğraşan hekimlerin rolü oldukça belirleyici olmuştur. Göğüs hastalıklarının, iç hastalıkları dalından ayrılması yolunda ilk adım, 19 Ocak 1949 günü toplanan Veremle Savaş İstisare Komisyonu'nda atılmıştır. Tababet Uzmanlık Belgeleri Hakkında Tüzük'ün bazı maddeleri değiştirilerek, verem hastalığı ayrı bir uzmanlık alanı olarak tanımlanmıştır. Daha sonra 28 Aralık 1955 tarihinde çıkarılan Tababet İhtisas Nizamnamesi'nde göğüs hastalıkları uzmanlığı

yalnız tüberkülozu değil, bütün akciğer hastalıklarını kapsayacak şekilde, "Göğüs Hastalıkları" adı ile ayrı bir dal olarak tanımlanmış ve eğitim süresi dört yıla çıkarılmıştır (71).

Akyol'un, 1954 yılında başladığı uzmanlık eğitimi doğrudan tüberkülozu işaret etmekle birlikte uzmanlık eğitimini göğüs hastalıkları alanında tamamlamıştır. Türkiye'de tüberkülozla etkin bir savaşımın yapılması, aşılama ve anti tüberküloz ilaçları hastalığın tedavisinde oldukça etkili olmuştur. Akyol'un yayınları bu açıdan incelendiğinde ilgili mücadeleye aktif katkı sağlıyor olması beklenen bir durumdur.

Akyol dönem itibarıyla çalışmalarına tüberküloz ile başlamış, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları, pnömokonyoz, akciğer solunum kapasitesi, kist hidatik, akciğer ve mediasten kanserleri, çevre kirliliği gibi göğüs hastalıklarını ilgilendiren geniş bir yelpazede yayınlarını gerçekleştirmiştir. Oysa günümüzde göğüs hastalıkları meslek hastalığı, yoğun bakım, allerji ve immünoloji, akciğer kanserleri, girişimsel pulmonoloji, uyku apnesi, interstisyel akciğer hastalıkları, obstrüktif akciğer hastalıkları gibi alt uzmanlık alanlarını da kapsamaktadır. Akyol döneminde alt alanların olmaması nedeniyle daha geniş bir ilgi alanının olacağı düşünülebilir. Ayrıca Akyol'un, bilimsel çalışmalarının yanı sıra pek çok hekim ve göğüs hastalıkları uzmanının yetişmesinde etkin rol oynadığı söylenebilir.

Bilimsel alanda yaptığı çalışmaların ve yayımladığı eserlerin yanı sıra idari alanda da başarılar sağladığını söyleyebiliriz. Henüz doçent iken 1969 yılında Diyarbakır'da açılan tıp fakültesinin kurulması sürecinde görevlendirilmiş ve bunu başarıyla yürütmüştür. Ayrıca 1972 yılında Antalya Tıp Fakültesi kurucu yönetim kurulu üyeleri arasında yer alması onun yönetim alandaki başarılarından (66). Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin ilk yıllarında yetişen kadın hekimlerden biri olarak aynı üniversitede Türkiye'nin ilk kadın rektörü olarak seçilmesi idari alandaki önemli başarılarından (66). Kuşkusuz bundan bağımsız olarak bilimsel camiada kadınların ön plana çıkmasında dikkate değer katkı sağlamıştır. Bu açıdan bilimsel alandaki yetkinliğini idari alanda da göstererek iş yaşamında liderlik yeteneklerini sergilediğini dile getirebiliriz.

İlgili dönemde Türkan Akyol'un bilimsel bilgi üreten kurumlarda en üst noktalara erişmiş olması söylenip geçilecek bir ifadeden ibaret değildir. Türkiye şartlarında kadın haklarının gelişimi Cumhuriyet ile hız kazanmıştır. Ancak bu süreç kadınlar için uzun soluklu ve engellerle doludur. Tek partili dönemde milletvekili seçilen kadınların doğal olarak sahip oldukları meclis kürsüsünde konuşma yapma hakkını bir "cüret" olarak değerlendirdikleri görülmektedir (72). Erkek egemen düzen her alanda başat rol üstlendiğinden kadın figürünün çoğu zaman figüranlıktan öte gidemediği görülmektedir. Bilimsel alanda kadın, her ne kadar "varım ve buradayım" dese de "var olup olmadığına" karar verecek olan yine erkek egemen mekanizma

olduğundan engeller kolay aşılabılır olmaktan uzaktır. Bu aşamada çoğunlukla erkeklerin kadınlara alan açması ve kadınların da bu alanı olabildiğince genişletmeye çalışması ve genişletirken de yine erkek egemen yapı engelleri ve toplumsal rollerin değişmeye olan direnci ile karşılaşılması nedeniyle sürecin oldukça sancılı olduğunu görmekteyiz.

Akyol, bilimsel alandaki erkek egemen yapı ve toplumsal rollerin değişime olan direnci ile karşılaşan kadınlardandır. Dönemin üniversitesinde bir kadın olarak hocalık yapmak üstelik bunu toplumsal kadın rolüne tam anlamıyla henüz oturtulamamış hekimlik alanında yapmak dönemin kadın hekimleri için göz ardı edilemez bir başarıdır. Akyol'un bu başarıyı bir adım öteye götürerek mensubu olduğu üniversitenin en üst yöneticisi olması ve bunun siyasete girişinde olduğu gibi "tepeden inme" değil mücadelesi ile kabul görerek yapması ve bu anlamda bilimsel camia tarafından desteklenmesi azımsanamayacak bir başarı örneğidir. İlgili dönemde kadın akademisyenlerin belirli alanlarda yoğunlaştıkları bilinmesine rağmen statülerinin alt düzeyde kaldığı görülmektedir (73). İfade edebiliriz ki Akyol, kadınlara yardımcı roller biçilen bilimsel alanda baş rolü üstlenmeyi başarmıştır.

Akyol'un siyasi yaşamına dair de birkaç satır değerlendirme yapılması uygun olacaktır. Kendisi siyasete adeta tepeden giriş yapmıştır. Siyaset ile ilgili tecrübesi hiç olmamasına rağmen Nihat Erim tarafından hükümette yer alması istenilmiştir. Siyasete girişi eşi Turhan Akyol'un anlatımına göre şu şekilde gerçekleşmiştir (12):

"İlk bakanlık teklifi geldiğinde çok şaşırıldık aslında. Bir gün Nihat Erim hükümetinden birileri hastaneden eşimi arıyorlar, "Nihat Erim sizinle görüşmek istiyor, araba gönderiyoruz" diye. Türkan da sanıyor ki, bir hasta ile ilgili çağırıyorlar. Çantasını alıp gidiyor. O hasta için çağırıldığını düşünürken, bakanlık teklif ediyorlar. Ne benim ne de Türkan'ın ailesinde siyasetçi yok. Türkan tecrübesinin olmadığını söylüyor. Onlar da tecrübe istemediklerini, kendisi hakkında yeterince bilgileri olduğunu söylüyorlar. Nihat Erim diyor ki; "Ben sizi arenaya atıyorum. Yeteneğiniz varsa kalırsınız, yoksa aslanlar sizi yer." Türkan yine de çok tereddütlüydü, bu hiç beklemediği bir teklifti. O zaman konuşurken demiştim ki; "Bu güzel ve şerefli bir görev. Türk tarihinde bir ilk olacaksınız. Üzücü şeyler de olabilir. Ama bence kabul etmelisin" Birlikte karar vermiş olduk eşimle."

Nihat Erim, Örsan Öymen ile yaptığı bir röportajında Öymen'in "Türkân Akyol'u hükümete sırf bir kadın bakan bulunsun diye mi alıyorsunuz?" sorusuna şu yanıtı vermiştir (74):

"Hayır, hayır. Sayın Türkân Akyol'un vasıflarını herhalde öğrenmişsinizdir. Ankara Tıp Fakültesi'nde profesördür. Eşi de profesördür ve meslektaşlarına sorarsanız kendisinin meziyetlerini söyleyeceklerdir. Demek ki, yalnız kadın olduğu

için almıyoruz. Aynı zamanda ehil olmasına bakıyoruz. Sağlık Bakanlığı için düşünüyoruz tabii. Ben bir kadın üyenin bu defa hükümete girmesine özel bir önem veriyorum. Atatürk'ün en çok önem verdiği devrimlerden biri de kadın konusundaki devrimidir. Çünkü kadınların bizim sosyal ve ekonomik hayatımızın dışında kalması onun deyimleriyle Türkiye'yi adeta yarım insan yarım bir millet halinde bırakıyordu. Kadınları onun için o, her sahaya, siyaset sahasına hukuk sahasına, tıp sahasına, mühendislik sahasına soktu. Şimdi de bu davranışla kadınlarımızın hükümet idaresinde de yararlı hizmetler verebileceğini göstermek istiyorum. Denemek istiyorum. Biliyorsunuz İzmit'te kaybettiğimiz değerli bir kadın belediye başkanı vardı. Rahmetli Leyla Atakan. Herkes onun şimdiye kadar İzmit'e gelen belediye başkanları içinde en başarılı olduğunu, muhalif-muvafık söylemektedir. Ümit ediyorum ki sağlık ve sosyal yardım bakanlığına getireceğimiz sayın profesör Türkân Akyol da bizi mahcup etmeyecektir. Bundan sonra kadınlarımızın devlet idaresinde böyle bir kişi ile değil, birkaç kişiyle, daha fazla sayıda vazife almasına bu suretle yol açmış olacağız."

Nihat Erim'in bu cevabı, Akyol'un hem vasıfları hem de kadın olmasından dolayı ilgili makama getirildiğini açık bir şekilde ortaya koymaktadır (Fotoğraf 9). Ayşe Güneş Ayata'nın "Türkiye'de Kadının Siyasete Katılımı" isimli çalışmasında belirttiği "Kadınların kadınlar arasında siyaset yapmasına izin verilir göz yumulurken, kazara kurumsal siyasete aktif olarak girenler varsa onlar da kadınsı işlere (sosyal refah, sağlık gibi) itilmektedirler. Kadınlar büyük ölçüde siyasal karar alma mekanizmalarından soyutlanmaktadır" (75) düşüncesinin aksine Erim'in 1970'li yıllardan itibaren Türk siyasetinde kadınların karar alma mekanizmalarında daha aktif yer



Fotoğraf 9: Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı sırasında Başbakanlık binasına geldiği esnada

almalarına destek verdiği görülmektedir. Ancak Erim'in iyimser düşüncesinin aksine kadının siyasetteki konumu, uzun yıllar karar mercii noktasından uzak kalacaktır.

Akyol'un Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı'na atanması ise pasif bir konumda kalmasının sağlanmasından ziyade alandaki uzmanlığından yararlanılması şeklinde yorumlanması daha doğru bir yaklaşım olacaktır. Nitekim Nihat Erim de onun çalışmalarında ne kadar başarılı ve çalışkan olduğunu, meslektaşları arasında da bu başarının takdir edildiğini ifade etmektedir.

İlk bakanlık döneminden sonra İzmir Milletvekili olarak meclise tekrar döndüğünde bilim insanı olarak sağlık alanında halkın doğru bilgiye erişebilmesi için mücadele ettiğini görmekteyiz. Buna örnek olarak, TRT'nin yaptığı bir programda hiçbir bilimsel kanıt göstermeksizin kanser hastalığına çare bulunduğunu iddia etmesi ve bunun üzerine kanserli hastaların bir ümide kapılarak kurumlara müracaat etmeye başlaması gösterilebilir. Akyol bu durumu meclis kürsüsüne taşıyarak ilgilileri sert biçimde eleştirilmiştir (76).

Akademik eğitime ve sağlık alanındaki konulara eş zamanlı olarak değinen Akyol hem kişisel görüşlerini hem de mensubu olduğu partisinin görüşlerini meclis kürsüsünde paylaşmıştır (77). Örneğin, üniversite öğrencisi iken belirtilen süre içerisinde eğitimini tamamlayamayan ya da disiplin haricinde başka bir nedenle üniversiteden ilişkisi kesilen kişilere ek sınav hakkı tanınması ile ilgili verilen teklif üzerine konuşan Akyol, bu hakkın süreklilik arz ederek öğrencileri öğrencilik görevlerinden uzaklaştırmaması noktasına vurgu yaparak akademik başarıyı önemseydiğini gösteren bir konuşma yapmıştır (78). Gençliğin karşılaştığı sorunlar ve okullaşma oranları ile eğitim alanında da görüşlerini ifade ettiği görülmektedir (79).

Akyol'un, üniversitelerin özerkliği konusundaki tutumu da bilinmektedir. Bu açıdan YÖK ve Yükseköğretim Kanunu'nu sık sık eleştirmektedir. Ona göre YÖK eliyle üniversitelerin özerklikleri ellerinden alınmaktadır. Bu durumun üniversitelerde derin yaralar açtığını iddia ederek yaraların sarılma yolunu demokrasi içerisinde değerlendirmiştir. Üniversitelerin özerkliğinin gerekliliğini şu cümlesi ile net bir biçimde açıklamaktadır (80):

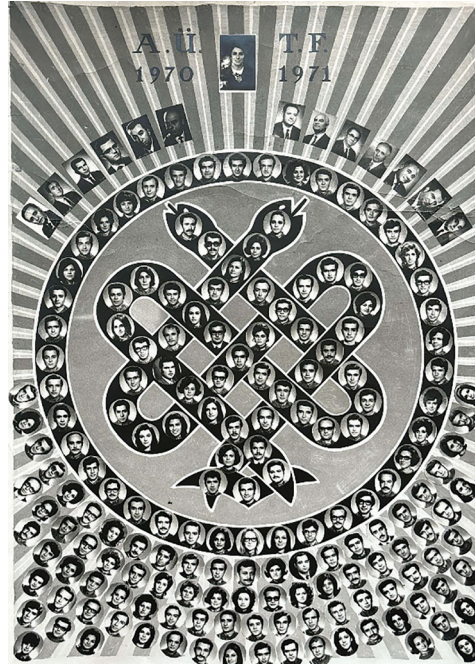
"... tayinle gelmiş kişilerin başına, tayinle, şu veya bu kafa yapısında bir yönetici, bir rektör getirdiğiniz zaman, en üst biriminden, en küçük birimine kadar üniversitelerin bütünü, çağdaş, bilimsel, pozitif bilime dayalı kurumlar olmaktan çıkarır, istenilen biçimde yönlendirmek şansını onlara vermiş olursunuz, işte, üniversitelerde idarî özerklik -şu son talihsiz örnekte olduğu gibi- bunun için gereklidir".

YÖK'ün aldığı kararların sorumluluğunu da dönemin cumhurbaşkanına bağlayarak "1983 yılında, şimdiki Sayın Cumhurbaşkanımız iktidarı devraldığı zaman, ilk tepkisinin

YÖK'e karşı olduğunu anımsıyorum. Basına da yansımıştı; fakat, nedense, çok kısa bir sürede bu uygulamayı göremedik" sözleriyle cumhurbaşkanının tutumunu eleştirmiştir (80).

Akyol, siyaset sahnesine çıktığı ve orada bulunduğu sürece bilim insanı yönünü hiçbir şekilde bir kenara koymamış ve daima ikisini harmanlamaya çalışmıştır (Fotoğraf 10). Yukarıda verilen örneklerden de anlaşılacağı üzere siyasetteki kararlı tutumunu bilimsel alandan getirdiği tecrübeleri ile sağlamıştır. Bilimsel yönünü geri plana atmadan bilimsel bilgi üretilmesini sağlayan üniversitelerin iş ve işleyişlerinin iyileştirilmesi noktasında meclis kürsüsünde çeşitli konuşmalar yapmış ve girişimlerde bulunmuştur. Dolayısıyla bilimsel alanda bilginin üretilmesi için verdiği mücadelenin bir başka örneğini siyaset alanında yine bilimin ilerlemesi için vermiştir. Bilim alanındaki başarısı ve hekimlikteki deneyimlerinin kişiliği üzerindeki etkisi siyasete dahil olmasında belirleyici olmuştur. Oğlu Umut Akyol'un ifadesine göre Türkan Akyol, akademisyenliği ve hekimliği her zaman siyasetin üzerinde tutmuştur. O, annesinin hocalık yapmayı sevdiğini ve üniversitede olmayı siyaset sahnesine nazaran her zaman önceliğini belirtmiştir (Fotoğraf 11) (81).

Türkan Akyol'un bilimsel alana katkılarını ortaya koymayı amaçladığımız bu çalışmada ifade edildiği üzere Akyol tarafından beyan edilen yaklaşık 80 bilimsel yayının yarısına ulaşılabilmektedir. Bu nedenle yapmış olduğumuz bu çalışmanın, onun bilimsel yönüne dikkat çekeceği ve bu alanda bir başlangıç teşkil ederek gelecek çalışmalara önyak oluşturacağı düşünülmektedir.



Fotoğraf 10: Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı döneminde 1970-1971 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi mezunları ile (en üstteki fotoğraf Türkan Akyol)



Fotoğraf 11: Hasta muayene ederken

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için etik kurul onayı gerekmemektedir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: A.S., S.Ş., Dizayn: A.S., S.Ş., Veri Toplama veya İşleme: A.S., S.Ş., Analiz veya Yorumlama: A.S., S.Ş., Literatür Arama: A.S., S.Ş., Yazan: A.S., S.Ş.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Cerezci S. Türkiye Cumhuriyeti'nin İlk Kadın Bakanı Prof. Dr. Peyman Türkan Akyol'un Siyasi Hayatı. *Belgi Dergisi*. 2018;16:820-844.
2. Emiroğlu A, Öztürk H. İlk kadın sağlık bakanı Türkan Akyol ve Türkiye sağlık politikalarına etkisi. *Türkiye Klinikleri Tıp Etiği-Hukuku-Tarihi Dergisi*. 2023;31:118-126.
3. Millet Meclisi Tutanak Dergisi, Dönem 3, Cilt 14, 118. Birleşim, 23.06.1971.
4. Ankara Üniversitesi Web Sitesi: <https://www.ankara.edu.tr/kurumsal/tanitim/rektorlerimiz/#1487345762770-e507dfa8-5d90> Erişim Tarihi: 08.01.2024.
5. P. Türkan Akyol Hal Tercümesi, TBMM Arşivi, HT4347-1-18.
6. Şahin C. Türk Parlamentosu'ndaki kadın milletvekilleri 1935- 2007. Atatürk Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yayınlanmamış Doktora Tezi, Erzurum;2010.
7. TBMM Albümü, Cilt 3 (1983-2010), https://www5.tbmm.gov.tr/TBMM_Album/Cilt3/Cilt3.pdf
8. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Resmî Web Sitesi: <https://www.dicle.edu.tr/tr/birimler/tip-fakultesi/sayfalar/dutf-tarihce-5880> Erişim Tarihi: 08.01.2024.
9. Cumhurbaşkanlığı Devlet Arşivleri Başkanlığı Cumhuriyet Arşivi (BCA) 30-11-1-0. Yer: 351. 3.12.

10. BCA. 30-11-1-0. Yer: 354.22.7.
11. Millet Meclisi Tutanak Dergisi, Dönem 3, Cilt 13, 102. Birleşim, 20.05.1971.
12. İBB Ahmet Pirıştina Kent Arşivi ve Müzesi (Yay. Haz.), *Siyasette İzmir'in kadınları - I, milletvekilleri - belediye başkanları - belediye meclis üyeleri* (1930-2014). 1nd ed. İzmir; İzmir Büyükşehir Belediyesi Yayınları; 2014.
13. TBMM Zabıt Ceridesi, Dönem 19, Cilt 4, 45. Birleşim, 05.03.1992.
14. Milliyet Gazetesi, 01.03.1992 s.7.
15. BCA. 30-18-1-2 Yer: 729. 377. 3.
16. BCA. 30-18-1-2. Yer: 742. 433. 10.
17. BCA. 30-18-1-2. Yer: 745. 445. 4.
18. BCA. 30-18-1-2. Yer: 758. 498. 7.
19. BCA. 30-18-1-2. Yer: 759. 503. 9.
20. BCA. 30-18-1-2. Yer: 771. 545. 2.
21. BCA. 30-18-1-2. Yer: 779. 582. 5.
22. Amber Z. Bronşektazilerde uygulanan bronkografinin fizyolojik etkileri ve ventilatuar fonksiyonlardaki erken-geç değişiklikleri. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Basılmamış Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara;1978.
23. Karasu N, Akyol T. Kronik akciğer tüberkülozunda bronş değişiklikleri. Üçüncü Türk Tüberküloz Kongresi. İstanbul. 1957;714-717.
24. Karasu N, Akyol T. Kronik akciğer tüberkülozunda bronş değişiklikleri. Tüberküloz ve Toraks. 2011;5-6:207-210.
25. Karasu N, Akyol T. Pnömonkozozlar. Üçüncü Türk Tüberküloz Kongresi. İstanbul. 1957;814-815.
26. Üner R, Akyol T. Asya gribi epidemisinde sonra tüberküloz hastalarımızda görülen klinik tezahürat. Tüberküloz ve Toraks. 1958;6:275-278.
27. M Henry Williams Jr, Nathan SS, Akyol T, et al. The diffusing capacity of the lung in acute pulmonary tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease*. 1961;84:814-817.
28. MARCUS H, YOO OH, AKYOL T, et al. A randomized study of the effects of corticosteroid therapy on healing of pulmonary tuberculosis as judged by clinical, roentgenographic, and physiologic measurements. *Am Rev Respir Dis*. 1963;88:55-64
29. Akyol T. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı. Tüberküloz ve Toraks.1964;12:43-53.
30. Akyol T. Akciğer tüberkülozunun fizyolojik şifasının tayini ve bu tayininde diffüzyon önemi. Yedinci Türk Tüberküloz Kongresi. 1965:867-869.
31. Karasu N, Yücel M, Akyol T, ve ark. İsoxyl'in tüberkülostatik ve genel tesirleri bakımından tetkiki. Yedinci Türk Tüberküloz Kongresi. 1965:549-554.
32. Akyol T. Kronik bronşitte solunum fonksiyon testleri. Yedinci Türk Tüberküloz Kongresi. 1965:152-159.
33. Akyol T. Total akciğer volümleri ve distribüsyon indeksinin normal değerleri. Yedinci Türk Tüberküloz Kongresi. 1965:862-866.
34. Akyol T. 61 Akciğer amfizemi ve 21 kronik bronşitli hastada komplet solunum fonksiyonlarının analizi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 1965;18:136-147.
35. Akyol T. Akciğerin difüzyon kapasitesi. Tüberküloz ve Toraks. 1966;14:473-493.
36. Karasu N, Öger O, Akyol T, ve ark. Bir pulmoner agenezi vak'ası ve teşhisinde scanning'in değeri. Tüberküloz ve Toraks. 1967;15:330-336.
37. Karasu N, Akyol T, Tankut Ü. Kist hidatiğin nadir bir lokalizasyonu bir meme kist hidatiği vak'ası. Tüberküloz ve Toraks. 1967;15:337-338.
38. Karasu N, Akyol T, Tankut Ü. Kronik korpulmonale vak'alarında teleradyografik olarak kalp kuturlarında husule gelen değişiklikler. Tüberküloz ve Toraks. 1967;15:302-305.
39. Karasu N, Akyol T, Tankut Ü. Obstrüktif akciğer hastalıklarında üst solunum yollarının durumu. Tüberküloz ve Toraks. 1967;15:294-297.
40. Karasu N, Akyol T, Sezer A. Ö. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında gastro intestinal sistem komplikasyonları. Tüberküloz ve Toraks. 1967;15:298-301.
41. Karasu N, Öger O, Akyol T. Respiratuar fonksiyonları ölçmede bronkspirometri, pulmoner scanning ve pulmoner angiografinin karşılıklı mukayesesi. Tüberküloz ve Toraks. 1967;15:313-318.

42. Akyol T. Akciğer hastalıklarında o2 tedavisi. *Tüberküloz ve Toraks*. 1968;16:127-134.
43. Karasu N, Akyol T, Alper D, ve ark. Bir mediastinal teratoma vak'ası. *Tüberküloz ve Toraks*. 1968;16:352-359.
44. Akyol T. Akciğer tüberkülozunda solunum fonksiyonlarının prognoza tesiri. *Tüberküloz ve Toraks*. 1968;16:461-465.
45. Akyol T, Gürbüz L. Alerjik bronş astımında inhalasyon - provokasyon testi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 1969;22:708-719.
46. Akyol T. Status astmatikusta serum enzim aktivitesi değişikliklerinin arteriyel hipoksi derecesi ile ilişkisi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 1969;22:720-730.
47. Akyol T. Bronş astımında solunum fonksiyon testleri ile e. k. g. bulguları arasındaki ilişki. *Tüberküloz ve Toraks*. 1969;17:493-501.
48. Karasu N, Akyol T. Bronş astımında nöbet esnasında ölüm oranı ve sebepleri. *Tüberküloz ve Toraks*. 1969;17:580-585.
49. Karasu N, Akyol T, Alper D. Maligne plevra mezoteliomaları. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 1970;23:707-718.
50. Akyol T. Ankara'nın kirli havası ve insan sağlığı. *Mülkiyeliler Birliği Dergisi*. 1973;30:2-4.
51. Karasu N, Akyol T, Alper D, ve ark. Kronik obstrüktif bronkopulmoner hastalıkta pulmoner fonksiyonlar ve radyolojik bulgularla akciğer perfüzyonunun ilişkisi. *Tüberküloz ve Toraks*. 1974;22:215-226.
52. Akyol T. Akciğer kanserlerinin kemoterapisi. *Tüberküloz ve Toraks*. 1975;23:349-356.
53. Akyol T, Alper D. Toraksa yöneltilmiş radyasyon tedavisinin pulmoner fonksiyonları ve kan gazları üzerindeki erken ve geç yan etkileri. *Tüberküloz ve Toraks*. 1975;23:273-294.
54. Akyol T, Alper D. Akciğerin tromboembolik hastalığında tedaviden önce ve sonra çeşitli fonksiyon bulgularındaki değişiklikler (ventilatuvar fonksiyonlar, kan gazları, diffüzyon kapasitesi ve perfüzyon sintigrafisi). *Onüçüncü Türk Tüberküloz Kongresi*. 20-23 Haziran 1977 İstanbul, Derleyen Zülfü Sami Özgen, İstanbul: Hilal Matbaacılık. 1979:508-509.
55. Akyol T. Bronş astım tedavisinde semptomimetik aminler. *Onüçüncü Türk Tüberküloz Kongresi*. 20-23 Haziran 1977 İstanbul, Derleyen Zülfü Sami Özgen, İstanbul: Hilal Matbaacılık. 1979:89-97.
56. Akkaynak S, Akyol T, Tatlıcıoğlu T. Sigaranın erişkinlerde solunum fonksiyon testlerine etkisi. *Onüçüncü Türk Tüberküloz Kongresi*, 20-23 Haziran 1977 İstanbul, Derleyen Zülfü Sami Özgen, İstanbul: Hilal Matbaacılık. 1979:512-513.
57. Akyol T, Alper D, Tatlıcıoğlu T, ve ark. İlerlemiş akciğer kanserlerinde multipl kemoterapi sonuçları. *Onüçüncü Türk Tüberküloz Kongresi*. 20-23 Haziran 1977 İstanbul, Derleyen Zülfü Sami Özgen, İstanbul: Hilal Matbaacılık. 1979:506-507.
58. Akyol T, Alper D, Sezer Ö, ve ark. Toraks deformatelerinde solunum fonksiyonları değişiklikleri. *Onüçüncü Türk Tüberküloz Kongresi*. 20-23 Haziran 1977 İstanbul, Derleyen Zülfü Sami Özgen, İstanbul: Hilal Matbaacılık. 1979:514.
59. Akkaynak S, Akyol T, Alper D, ve ark. Ortaokul çağı öğrencilerde spirometrik standartlar. *Onüçüncü Türk Tüberküloz Kongresi*, 20-23 Haziran 1977 İstanbul, Derleyen Zülfü Sami Özgen, İstanbul: Hilal Matbaacılık. 1979:510-511.
60. Akyol T, Alper D, Sezer Ö, ve ark. Toraks deformatelerinde solunum fonksiyonları değişiklikleri. *Tüberküloz ve Toraks*. 1978;26:30-41.
61. Akkaynak S, Akyol T, Alper D, ve ark. Ortaokul çağı öğrencilerde spirometrik standartlar. *Tüberküloz ve Toraks*. 1978;26:159-169.
62. Akyol T. Pulmoner embolide solunum fonksiyon testlerinde değişiklikler. *Tüberküloz ve Toraks*. 1978;26:397-400.
63. Akyol T. Sigara ve kronik bronşit. *Tütün ve İnsan Sağlığı Sempozyumu (4-5 Nisan 1980)*, Düzenleyen Tüberküloz ve Toraks Derneği. Ankara: Ayıldız Matbaası. 1980:43-48.
64. Akyol T. Sigara ve kronik bronşit. *Tüberküloz ve Toraks*. 1980;28:129-134.
65. Akkaynak S, Akyol T, Enacar N, ve ark. Göğüs hastalıkları. 2nd. ed. Ankara: Olgun Kardeşler Matbaacılık. 1976.
66. Yıldırım N, Bozkurt S. Başlangıcından günümüze İstanbul Tıp Fakültesi'nin kadın öğretim üyeleri. *Yıldırım N editör. Sağlık Alanında Türk Kadını*, İstanbul:1998:167-186.
67. Oğuz Y, Atablenli Erdemli E, Tekelioğlu M. Türkiye'nin ilk kadın tıp profesörü: Kamile Şevki Mutlu (1906-1987). *Yıldırım N editör. Sağlık Alanında Türk Kadını*, İstanbul:1998:83-89.
68. Örs Ü. Türk tıp fakültelerinde ilk kadın dekan Prof. Dr. İlhan Büyükozer Kerse. *Yıldırım N editör. Sağlık Alanında Türk Kadını*, İstanbul:1998:90-98.
69. Arda B, Bökesoy I. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde kadın öğretim üyelerinin konumu üzerine niceliksel bir çalışma. *Yıldırım N editör. Sağlık Alanında Türk Kadını*, İstanbul:1998:254-264.
70. Ülman YI. Kuruluşundan günümüze Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nin kadın öğretim üyeleri. *Yıldırım N editör. Sağlık Alanında Türk Kadını*, İstanbul:1998:187-197.
71. Yıldırım N, Gürgeç M. Türk göğüs hastalıkları tarihi. *Türk Toraks Derneği*. 2012.
72. Arat Y. Türkiye'de kadın milletvekillerinin değişen siyasi rolleri. 1934-1980. *75 Yılda Kadınlar ve Erkekler*, İstanbul: Tarih Vakfı Yayınları. 1998:249-266.
73. Acar F. Türkiye üniversitelerinde kadın öğretim üyeleri. *75 Yılda Kadınlar ve Erkekler*, İstanbul: Tarih Vakfı Yayınları. 1998:313-321.
74. Erim N. 12 Mart anıları. 1nd ed. Yay. Haz. Raşit Çavaş, İstanbul: Yapı Kredi Yayınları. 2007.
75. Güneş-Ayata A. Türkiye'de kadının siyasete katılımı. 3nd ed. 1980'ler Türkiye'sinde Kadın Bakış Açısından Kadınlar, Yay. Haz. Şirin Tekeli, İstanbul: İletişim Yayınları. 1995:293-312.
76. TBMM Tutanak Dergisi, 18. Dönem, 29. Birleşim, C.3, 02.03.1988.
77. TBMM Tutanak Dergisi, 18. Dönem, 13. Birleşim, C.15, 18.10.1988.
78. TBMM Tutanak Dergisi, 18. Dönem, 26. Birleşim, C.17, 16.11.1988.
79. TBMM Tutanak Dergisi, 18. Dönem, 35. Birleşim, C.18, 06.12.1988.
80. TBMM Tutanak Dergisi, 18. Dönem, 27. Birleşim, C.33, 07.11.1989.
81. Prof. Dr. Umut Akyol ile yapılan görüşme, 03.05.2024.

Fotoğraflar

Metin içerisindeki fotoğraflar Umut Akyol'un aile arşivinden izin alınarak kullanılmıştır.

Fotoğraf		
DÖNEMİ :		
ADI VE SOYADI P. Türkan Akyol	SEÇİM BÖLGESİ İZMİR - 4. Bölge	PARTİSİ SHP
DOĞUM YERİ VE TARİHİ 12. Eylül - 1928 İstanbul	BABA VE ANNE ADI Rüşdi Kaldırım Rahimeye Kadınoğlu	MEDENİ DURUMU VE ÇOCUK SAYISI Evlü, 2 oğlu var.
GÖRÜNİM DURUMU (Okul ve Fakülte Adı) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi	BİLDİĞİ YABANCI DİLLER İngilizce Fransızca (orta)	
UZMANLIK DALI GÖBÜS HASTALIKLARI		
ESERLERİ		
SEÇİM ÖNCESİ BULUNDUĞU SON GÖREVE VE KURUMU Ankara Ü. Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi		
DAHA ÖNCÜ YASAMA ORGANLARINDA GÖREV YAPMIŞA DÖNEMİ, SEÇİM BÖLGESİ		BAKANLAR KURULU ÜYELİĞİ VARSA ADI, TARİHİ VE S.Y. Bakanlığı (Parlamento dışındaki)
ÖZGEÇMİŞİ		
<p>İstanbul'da doğdum. Babam Giresun linyerhanesinin 93. Savaşında İzmir'e göçmüş bir Rumeli ailesinin çocuğuyum. İlk ve orta okulda Anadolu'nun en iyi ilçe ve ilçelerinde okudum. 1947'de Ankara Ü. Tıp Fakültesi'ni bitirdim. 1947'de Ankara Ü. Tıp Fakültesi'ni bitirdim. 1953 A. Ü. Tıp Fakültesi'ni bitirdim, aynı yıl, aynı fakülte'de asistanlığı yaptım. 1956'da Giresun Hastahanesi ve Tbc alanında uzman oldum. 1956-1959 yılları</p>		

arasında bey asistanlığına başlamam.

1959-1962 yılları arasında 3.5 yıl, A.B. Devletleri Albert - Einstein, Tıp Fakültesi, Alacığı fizyoloji ve diğerlerinde Doktora üstü çalışmalarını bitirdim ve Doçentlik hakkını kazandım.

1964'de Tıp Doçenti oldum.

1969'da Üniversite profesörlüğüne yükseltildim.

1971'de Parlamento'dan, Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığına, atanadım. (Türki Cumhuriyeti) Üniversite'de görevi olarak 8.5 ay Bakanlık görevi yaptım, istifa ile ayrılarak Ankara Üniversitesi Öğretim üyeliğine döndüm.

1972'de Ankara Üniversitesi Senatosuna seçildim.

1977'de Üniversite ile - Arası kurultay, Ankara Üniversitesi'ni temsil eden üye olarak seçildim.

1980'de Ankara Üniversitesi REKTÖRLÜĞÜNE seçildim. 19. Üniversite'nin Rektörlüğü arasında.

1980'de Üniversite ile Arası Kurul Başkanlığına seçildim.

1982 yılında V.D.K. Değişikliği ile Rektörlikten Feragat ettim.

1982'de A. Ü. Tıp Fakültesi öğretim üyeliğine geri döndüm. 14 Mart 1988

1983 yılında 20. kongresinde Sağlık Değişikliği, 1988 (Partinin (Soyak) ilk 5. kurucu üyesinden biri olarak parti Kurulunda görev aldım.

1988'de Üniversite'den istifa ettim. SODEP, Genel Başkan Yardımcılığına atanmış oldum. Kurucu üyeliğini Veto edildiği zaman Erkek üyeliğini istedinim.

1982 Kasımında tekrar SODEP, Genel Başkan Yardımcılığına seçildim, aynı görevi dört ay süre için yaptım. SODEP ile Halkın Partisi birleşme sürecinde sonra Sosyal Demokrat Halkın Partisi Genel Başkan Yardımcılığı, Merkez Kurul ve Yürütme Kurulu üyeliği yaptım. Halkın Partisi Meclisi ve Partinin Meclis Yürütme Kurulu üyesi olarak çalıştım.

29. Kasım 1982'de SODEP üyesi olarak milletvekili oldum.

Bu sırada, Üniversite görevim süresinde Dişhekimliği Tıp Fakültesi ve Antalya Tıp Fakültesi'ni kurucu öğretim kurulu üyeliği yaptım.

Yurt dışında Hollanda, İtalya, İngiltere, Amerika ve Kanada'da çeşitli Üniversite kurullarında kısa süreli (1-3 aylık) misafir öğretim üyesi olarak çalıştım, yurt dışı birçok konferansta ve Toplantılarda katıldım. 80'li yıllarda bilimsel ve sosyal çalışmalar yaptım.

1955'de, esim ve mevlamın (Halkın Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Kardiyoloji profesörü olan) Dr. Türkan Akyol ile evlendim, 33 yıllık evliliğim, hayat ve ümit dolu oldu. (31 ve 26 yaşlarında) 2 Doktor oğlum var. Büyük oğlum operatör olup üyeliğe - Glasgow Ü. de, lokal görevler. 15. Haziran 1988

14 Mart 1988

T. B. M. M. ÜYELERİNE AIT ÖZGEÇMİŞ BİLDİRİMİ

Adı ve Soyadı : P. Türkan AKYOL
Seçildiği İl : İZMİR

Kütük Sıra No. :

Literatür Derlemesi :

AKCİĞERİN DİFÜZYON KAPASİTESİDr. Turhan **AKYOL** (*)
Dr. Türkân **AKYOL** (**)

Akciğerlerin esas fonksiyonu dış alemle organizma arasındaki gaz mübadelesini temin etmektir. Bunun için akciğerler içinde bir taraftan devamlı bir kan akımı ve diğer taraftan içeri-dışarı işleyen bir hava akımı sağlanır. Hava yolları çok ince dallara ayrıldıktan sonra alveolleri husule getirir, kan damarları da ince kapiller yumağı tarzında alveolü sarar ve böylece dış ve iç ortamlar karşı karşıya gelmiş olurlar. Bunları ayıran zar o kadar incedir ki, bu seviyede azot gibi inert bir gaz saniyenin 5/1000 gibi kısa bir zamanda gaz ve kan içinde dengeye varır (1). Alveol birimlerinin küçüklüğü ve dokunun özelliğini canlandırabilmek için akciğerlerin birkaç litrelik bir hacim içersinde 50 M² lik bir değişim yüzeyi sağladıklarını göz önüne getirmek yerinde olacaktır (1).

Difüzyon sathının çok ince ve difüzyon olayının çok süratli olmasına rağmen bazı fizyolojik durumlar ve hastalık hallerinde alveol kapillerlerindeki kanın oksijen ile doyup CO² fazlasını vermesi tam olmamaktadır.

Bu yazıda akciğerlerde difüzyon olayının mekanizmasını, bunda rol oynayan faktörleri, difüzyon kapasitesinin ölçümü için kullanılan çeşitli metodları ve ölçümlere tesir eden faktörleri inceleyecek ve böylece difüzyon kapasitesi ölçümünün mânâ ve değerini belirtmeğe çalışacağız. İkinci bir yazıda da difüzyon kapasitesi ölçümünün klinikte çeşitli akciğer ve kalb hastalıklarının teşhis ve takibinde ne gibi faydalar sağladığını inceleyecek ve tıp literatüründeki çalışmaların kısa bir özetini yapmağa çalışacağız.

Gazların alveolokapiller membrandan geçişi :

Bugün alveolokapiller membranda alveol havası ile kapiller kanı arasındaki gaz değişiminin sadece fizik kaidelerine uygun olarak ceryan ettiği kabul edilmektedir (1, 2). Difüzyon olayında rol oynayan faktörler Fick kanunu ile formüle edilmiştir :

$$Q = K \cdot S \frac{P_1 - P_2}{d} t$$

(*) A. Ü. Tıp Fakültesi I. İç Hastalıkları Kliniği doçenti
(**) A. Ü. Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniği doçenti

Sevelamer Improves Vascular Stiffness and Decreases Serum Uric Acid Levels in Patients Ongoing Hemodialysis

Hemodiyaliz Hastalarında Sevelamer Vasküler Sertliği Düzeltmekte ve Serum Ürik Asit Düzeyini Azaltmaktadır

© Bahar Gürlek Demirci¹, © Emre Tatal², © Zeynep Bal³, © Mehtap Erkmen⁴, © Siren Sezer⁵

¹Ankara Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine, Department of Nephrology, Ankara, Türkiye

²Keçiören Training and Research Hospital, Clinic of Nephrology, Ankara, Türkiye

³Ankara Training and Research Hospital, Clinic of Nephrology, Ankara, Türkiye

⁴Sanko University Faculty of Medicine, Department of Nephrology, Gaziantep, Türkiye

⁵Atılım University Faculty of Medicine, Department of Nephrology, Ankara, Türkiye

Abstract

Objectives: Sevelamer can act as a prebiotic with its pleiotropic effects. The aim of this study was to evaluate the effects of sevelamer on serum uric acid, HbA1c and lipid profile levels and the progression of arterial stiffness.

Materials and Methods: A total of 151 patients undergoing maintenance hemodialysis and using the same phosphorus binders under three years follow-up were enrolled. Patients were divided into two groups according to usage of phosphate binders (PB) as sevelamer based PB (group 1) and calcium based PB (group 2). Biochemical parameters were assessed in three year follow-up period. Arterial stiffness determined at the initial and at the end of the 3rd year by aortic pulse wave velocity (PWv).

Results: Mean uric acid levels had significantly decreased in group 1 where remained stable in group 2 in three years follow-up period. 22.4% of patients in group 1 showed a reduction more than 2 mg/dL in mean uric acid levels. HbA1c levels were lower in diabetic group 1 than group 2. PWv values were similar in both groups at the initial of the study. However; PWv values of group 1 were lower than group 2 at the 3rd year of the study

Conclusion: Sevelamer improves the cardiovascular risk by pleiotropic effects through lowering uric acid, low density lipoprotein-cholesterol and HbA1c concentrations and avoiding the excess calcium intake. Sevelamer improves the cardiovascular risk profile and prevents the progression of arterial stiffness when compared to calcium based PB in hemodialysis patients.

Keywords: Sevelamer, hemodialysis, uric acid, vascular stiffness

Öz

Amaç: Sevelamer, pleiotropik etkisi ile prebiyotik olarak etki gösterebilir. Bu çalışmanın amacı sevelamerin ürik asit, HbA1c, lipid profili ve arteriyel sertlik progresyonu üzerine etkisinin gösterilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Hemodiyalize giren ve aynı fosfor bağlayıcısı (FB) 3 yıl kullanan 151 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar kullandıkları FB'ye göre sevelamer bazlı FB (grup 1) ve kalsiyum bazlı FB (grup 2) olarak 2 gruba ayrıldı. Üç yıllık takipte biyokimyasal parametreler kayıt edildi. Arteriyel sertlik başlangıçta ve 3. yılın sonunda aortik nabız dalga hızı (PWv) ölçümü ile belirlendi.

Bulgular: Üç yıllık takipte ortalama ürik asit düzeyleri grup 1'de azalmışken grup 2'de stabil kaldı. Grup 1'deki hastaların %22,4'ünde ortalama ürik asit düzeylerinde 2 mg/dL'den fazla azalma saptandı. Diyabetik hastalarda HbA1c düzeyleri grup 1'de grup 2'ye göre daha düşüktü. PWv düzeyleri çalışmanın başında her 2 grup için de benzerdi. Ancak 3. yılın sonunda PWv düzeyleri grup 1'de grup 2'ye göre daha düşük saptandı.

Sonuç: Sevelamer pleiotropik etki ile ürik asit düzeyini, düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterolü, HbA1c düzeyini azaltarak, fazla kalsiyum alımını engelleyerek kardiyovasküler riski azaltmaktadır. Hemodiyalize giren hastalarda sevelamer, kalsiyum bazlı fosfor bağlayıcılara göre arteriyel sertlik progresyonunu da azaltarak kardiyovasküler risk profilini düzeltir.

Anahtar Kelimeler: Sevelamer, hemodiyaliz, ürik asit, vasküler sertlik

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Bahar Gürlek Demirci

Ankara Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine, Department of Nephrology, Ankara, Türkiye

Phone: +90 532 377 47 04 E-mail: bahargurlek@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-1680-0005

Received/Geliş Tarihi: 03.12.2023 Accepted/Kabul Tarihi: 30.03.2024



Introduction

Hyperphosphatemia is one of the most important factor for cardiovascular morbidity and mortality in maintenance hemodialysis (MHD) patients (1). When concerning about phosphate binders (PB) sevelamer is a non-absorbable calcium and aluminium free-PB (2). In addition to improving phosphate levels, sevelamer has pleiotropic effects as binding bile acids, lipids, advanced glycation endproducts and uric acid (3). Although it is well known that elevated serum uric acid associates with an increased risk of cardiovascular events and mortality in the general population (4), its clinical impact and the pathogenic role in MHD patients is not clear.

Arterial stiffening that is accelerated by hypertension, metabolic syndrome, diabetes, atherosclerosis and renal disease, and has a strong correlation with cardiovascular events and all-cause mortality (5). Previous studies reported that management of hyperphosphatemia with sevelamer hydrochloride might improve aortic calcifications and cardiovascular morbidity in MHD patients over 1 year period in addition to its anti-inflammatory properties and urate lowering effects (6). Treat to Goal (TTG) trial reported sevelamer was more efficient in slowing the progression of calcification (7).

The aim of this study was to evaluate the effect sevelamer hydrochloride and calcium acetate based PB on markers of inflammation, bone and mineral metabolism, as well as serum uric acid levels and the progression of arterial stiffness in the three year follow up period of MHD patients.

Materials and Methods

Study Population

We performed an observational study among 600 MHD patients in 3 years period. One hundred and fifty one patients

who were ongoing MHD three times a week and used only one type of PB were selected from a group of 600 MHD patients according to following exclusion criteria 1) Demanding combination or switching of PB in the past three years 2) Kt/V <1.4, 3) chronic inflammatory disease of unknown etiology (defined as mean C-reactive protein (CRP) >10 mg/L), 4) having malignancy or chronic liver disease, 5) heart failure and/or ischemic heart disease, 6) diagnosed or had a surgery for peripheral vascular disease, 7) pregnancy or breast feeding, 8) history of parathyroidectomy, 9) uncontrolled hypertension defined as mean predialysis systolic blood pressure >160 or diastolic blood pressure >100 mmHg, 10) previous major gastrointestinal tract surgery, 11) use of anti-arrhythmic drugs 12) active alcohol abuse.

The study was approved by Başkent University Institutional Review Board and Ethics Committee (approval no.: KA12/83, date: 27.08.2013). Informed written consent was obtained from each subject before enrolling into the study.

Patients were divided into two groups according to usage of PB as sevelamer based PB (group 1; n=99) and calcium based PB (group 2; n=52). Twenty-four patients in group 1 and 26 patients in group 2 had type 2 diabetes mellitus (DM). Flow chart of patients was given in Figure 1.

Biochemical Assays

All patients' demographical, clinical and biochemical parameters were analyzed. Venous blood samples were drawn after an overnight fast. All blood samples were collected pre dialysis. The Kt/V (single pool) was calculated using urea kinetic modeling equations as described elsewhere (8). Albumin-corrected calcium was calculated by adding 0.8 mg/dL for each g/dL serum albumin below 4.0 g/dL. Lipid was measured every 6 months, parathyroid hormone (iPTH; by chemiluminescence immunoassay, Cobast®, Roche Diagnostics GmbH), alkaline phosphatase and glycosylated hemoglobin (HbA1C; by high-

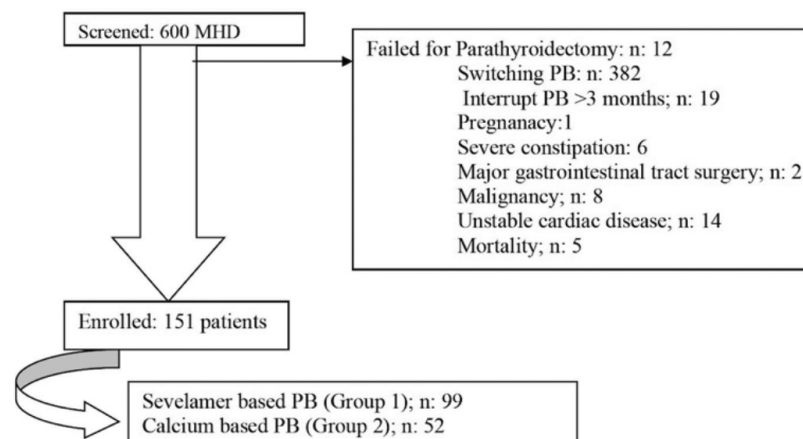


Figure 1: Patient flow chart

MHD: Maintenance hemodialysis, PB: Phosphate binders

performance liquid chromatography) levels were measured every 3 months and serum fasting plasma glucose (FPG), uric acid, CRP, calcium, phosphorus, albumin levels, and complete blood count were measured in monthly periods.

Medications and Other Measurements

Vitamin D receptor activators dose adjustments were performed according to Ca, P and iPTH levels. The dose of calcitriol were increased if the decline in PTH was less than 30% of previous value. The doses of paricalcitol and calcitriol were increased if the decline in PTH level was <30% the baseline value, if the Ca level was <10.5 mg/dL. The doses of the drugs were reduced if the PTH level was <300 pg/mL or if the serum Ca level was >10.5 mg/dL at any time. According to our country's health assurance, sevelamer based PB were added in case of hyperphosphatemia, either Ca x P product was >55 even if Kt/V >1.4 or Ca x P product >70 in any Kt/V value. PB was interrupted for one month if serum P was <3.5 mg/dL and was reestrated if serum P was >5.5 mg/dL.

We also calculated and recorded the estimated alimentary calcium intake from dietary records and the cumulative doses of calcitriol or paricalcitol and elementary calcium of calcium based PB at the end of the study.

Pulse Wave Velocity Analysis

Pulse wave velocity analysis (PWv) were assessed at the initial and once for each year (first, second and third year of treatment. Aortic PWv was measured by carotid and femoral

artery pressure waves. The path length was calculated as 80% of the direct distance measured between the carotid and femoral measurement sites, as recommended by the Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration group. PWv was calculated as the path length divided by transit time (m/s) (9).

Statistical Analysis

Statistical Package for Social Sciences (version 14.0; SPSS) was used. Kolmogorov-Smirnov test is used for distribution analysis of data. Values displaying normal distribution were expressed as mean (standard deviation). Variables were compared using Mann-Whitney U and Kruskal-Wallis tests according to distribution normality. P<0.05 was considered statistically significant.

Results

Demographic characteristics of patients were summarized in Table 1. The mean serum calcium, phosphorus, PTH, CRP and urea reduction rate levels were similar in both groups. the mean dose of calcium based PB was 1400±80 mg/day and The mean dose of sevelamer was 1200±50 mg/day. The mean annual elemental calcium load was 0.21±0.06 kg/year. The mean annual calcitriol and paricalcitol dosages were 88.4±3.0 mcg/year and 202±19.4 mcg/year in group 1; 213±12.3 mcg/year and 78.4±13.0 mcg/year in group 2, respectively.

Serum low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) levels (149.2±10.4 mg/dL vs 124.6±15.3 mg/dL) decreased significantly in group 1 (p<0.005), while remained stable (150.6±8.4 mg/dL vs 148.4±10.5 mg/dL) in group 2. PWv values were similar (group 1: 6.2±1.6 m/sec, group 2: 6.4±1.8 m/sec) in both groups at the initiation of the study. However PWv values of group 1 patients (4.7±1.0 m/sec) was significantly lower compared to group 2 (7.4±2.5 m/sec) at the 3rd year of the study (p<0.005). There was no statistical significance in means of gender related difference in the arterial stiffness in both groups. When compared to initial values; mean uric acid levels significantly decreased in group 1 (8.6±0.2 mg/dL vs. 5.4±0.4 mg/dL) while remained stable in group 2 (8.5±0.6 mg/dL vs. 8.2±0.5 mg/dL) in three years follow up period. 22.4% of patients in group 1 and 3.8% of patients in group 2 had a reduction more than 2 mg/dL in mean uric acid levels. In correlation analysis of overall study population, sevelamer decreased serum uric acid values in hyperuricemic patients (serum urate >6 mg/dL), on the contrary, it did not affect serum uric acid values in normouricemic patients (serum urate ≤6 mg/dL) (p<0.05).

In subgroup analysis of patients with DM, FPG and HbA1c levels significantly decreased in group 1 (FPG: 105.1±29.9 mg/dL vs. 92.2±25.9 mg/dL; HbA1c: 7.4±0.6% vs 6.4±0.2%) when compared to group 2 (FPG: 104.6±24.8 mg/dL vs 103.8±35.8 mg/dL; HbA1c: 7.6±0.5% vs 7.5±0.4%).

The comparison of initial and follow-up values are summarized in Table 2. Distrubution of baseline serum uric

Patient characteristics	Group 1 (n=98)	Group 2 (n=52)
% of total (n=151)	66%	34%
Age (years) (mean ± SD)	52.8±14.8	53.4±13.8
Gender (male)	48	29
CKD etiology		
Diabetes mellitus (%)	16.0	17.2
Hypertension (%)	23.9	21.3
PCKD (%)	1.9	0.6
Unknown etiology (%)	15.9	10
Others (%)	7.0	2.8
Mean arterial blood pressure (mmHg)	138±16	134±21
Comorbidity score	5.4±2.5	5.1±2.6
Duration of dialysis (years) (mean ± SD)	9.7±5.1	9.0±5.1
Mean annual elementary calcium load in phosphate binders (kg/year)	0	0.21±0.06
Mean annual calcitriol intake (mcg/year)	88.4±3.0	213±12.3
Mean annual paricalcitol intake (mcg/year)	202±19.4	78.4±13.0

BMI: Body mass index, CKD: Chronic kidney disease, PCKD: Polycystic kidney disease, SD: Standard deviation

acid, HbA1c and PWv values are given in Figure 2. In linear regression analysis; age ($p<0.01$), duration of dialysis ($p=0.03$), LDL-C ($p<0.005$) and HbA1c ($p<0.005$) were detected as the predictors of PWv; moreover duration of dialysis ($p=0.002$), PWv ($p=0.001$) and age ($p=0.045$) were the predictors of serum uric acid levels. The correlation analysis showed a significant correlation between mean serum uric acid levels and PWv values at the 3rd year of the study (Figure 3).

At the beginning of the study, when patients were divided into two groups according to mean uric acid levels with a cut-off value of 6.0 mg/dL; 64 MHD patients had higher uric acid

levels at the 3rd year of the study. Although change in PWv in the three year follow-up period was not significant between two groups, 3rd year PWv value was significantly higher in this population ($p=0.031$).

Discussion

Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of mortality among MHD patients (10,11). Vascular calcification, in particular medial calcification, is more common in this population. It has been suggested that repeated episodes of hypercalcemia may lead to increase microcrystal formation and increase the risk

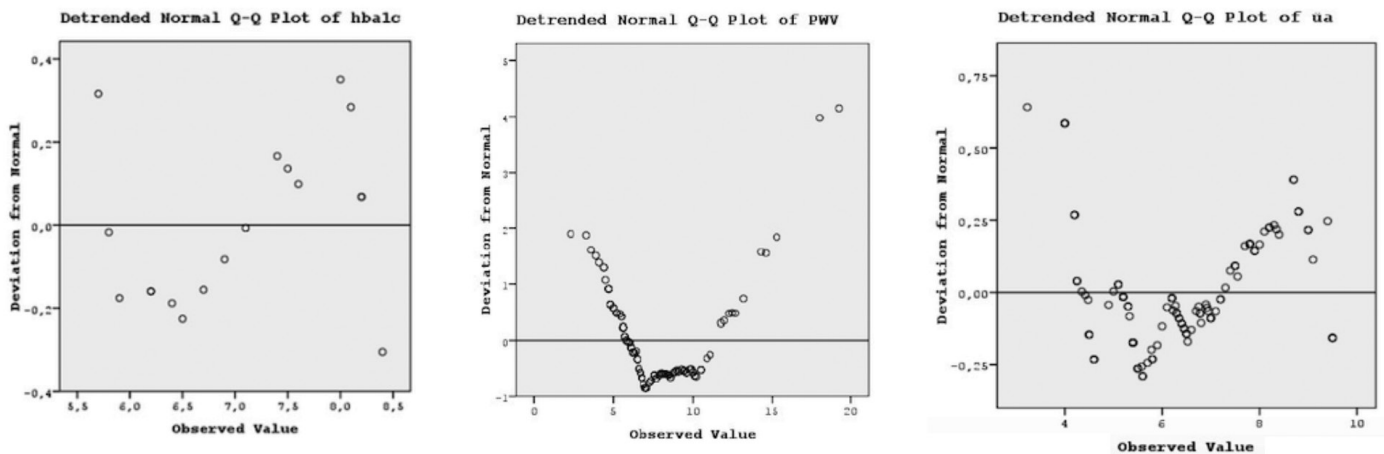


Figure 2: Distribution of baseline mean serum HbA1c, uric acid and PWv values

PWv: Pulse wave velocity

Table 2: Clinical and laboratory parameters of study groups					
	Pre-treatment of sevelamer	After treatment of sevelamer group 1 (n=98)	Pre-treatment of calcium based PB	After treatment of calcium based PB: group 2 (n=52)	p value
Type 2 diabetes mellitus (n)	24	24	26	26	
Fasting plasma glucose (mg/dL)	105.1±29.9	92.2 ± 25.9	104.6±24.8	103.8 ± 35.8	0.005
Calcium (mg/dL)	8.8±0.4	8.4±0.6	8.7±0.6	8.9±0.5	0.420
Phosphorus (mg/dL)	7.2±0.5	5.2±1.3	7.5±2.4	5.8±1.6	0.312
PTH (pg/dL)	456.2±245.4	485±266	465.4±275	417±284	0.524
CRP (mg/L)	8.4±5.6	9.9±8.7	12.6±5.8	13.3±6.7	0.410
Albumin (g/dL)	3.7±0.4	3.8±0.2	3.7±0.6	3.8±0.1	0.544
Uric acid (mg/dL)	8.6±0.2	5.4±0.4	8.5±0.6	7.8±0.5	0.001
Percentage of decreasing of uric acid level >2 mg/dL (%)		22.4%		3.8%	0.001
Total cholesterol (mg/dL)	185±12.4	180.6±14.4	192±11.6	178.5±10.6	0.310
HDL-cholesterol (mg/dL)	56.5±11.2	54.8±12.5	52.5±10.5	48.6±16.2	0.246
LDL-cholesterol (mg/dL)	149.2±10.4	124.6±15.3	150.6±8.4	148.4±10.5	<0.005
Triglyceride (mg/dL)	185.5±7.5	186.1±10.2	190.5±9.5	198.5±8.4	0.748
URR (%)	72	72	68	71	0.512
HbA1c (%)	7.4±0.6	6.4±0.2	7.6±0.5	7.5±0.4	0.005
PWv (cm/sn)	6.2±1.6	4.7±1.0	6.4±1.8	7.4± 2.5	0.001

PTH: Parathyroid hormone, CRP: C-reactive protein, URR: Urea reduction rate, PWv: Pulse wave velocity, PB: Phosphate binders, LDL: Low density lipoprotein, HDL: High density lipoprotein

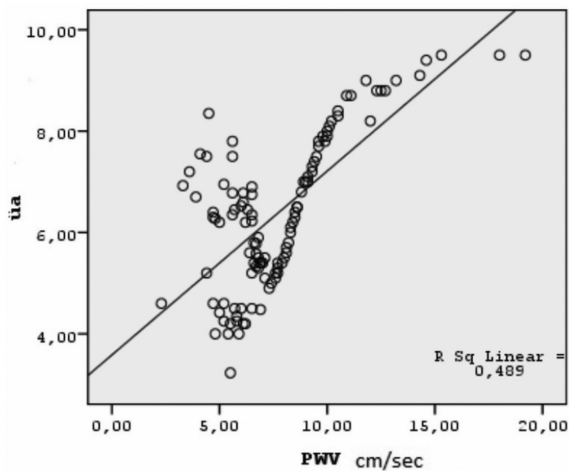


Figure 3: Correlation between PWV and serum uric acid levels

PWV: Pulse wave velocity

of vascular calcification (12). Calcium load in MHD patients is frequently due to the calcium based PB in addition to dietary intake of calcium and dialysate calcium value. TTG trial was an important prospective study in 200 MHD patients that showed sevelamer was more effective to improve progression of coronary and aortic calcification than calcium based PB (7). Conflicting with TTG trial and present study, CARE-2 study did not demonstrate a significant superiority of sevelamer versus calcium-based binders in reducing the progression of vascular calcification (13). However, this trial cannot be compared with the TTG study because CARE-2 patients had higher pre-existing cardiovascular risks. The dialysis clinical outcomes revisited study evaluated whether sevelamer administration was associated with a survival benefit in MHD patients and showed that sevelamer compared with calcium-based binders administration reduced all-cause hospitalizations without changing mortality rates (14). Although there is evidence that hyperphosphatemia promotes arterial stiffening through structural vascular alterations such as medial calcification, in our study population serum phosphate levels and dialysis adequacy were similar in the initial and end of the study both in two groups (15). Besides, in present study, patients with sevelamer based PB group had significantly lower PWV levels at the third year of the study that supports TTG trial. We can disclose this result with lower cumulative calcium load because all patients were given the same standard dietary advice and dieticians working to achieve the same standards in addition to same dialysate calcium content. However as a limitation of our study, we didn't analyse the hospitalization rates and mortality of patients.

In addition to calcium load related vascular calcifications, elevated serum uric acid have been shown to be associated with impaired endothelium-mediated relaxation, vascular stiffness and a restrictive left ventricular filling pattern (16). In

the literature, few studies investigate the effect of uric acid on arterial stiffness in patients with chronic renal failure. Although they suggests an independent association between uric acid and stiffness in this population, there is insufficient evidence to determine whether lowering uric acid concentrations would be useful for prevention of vascular calcification (17,18). In our study, patients treated with sevelamer had lower serum uric acid levels and higher percentage of change in serum uric acid levels more than 2 mg/dL. While it has been suggested that uric acid may simply be a consequence of the increased uric acid absorption secondary to hyperinsulinemia, there is growing data that uric acid may predict the development of metabolic syndrome (19,20).

As discussed above, sevelamer has also anti-inflammatory pleiotropic effects by binding endotoxins and sequester bile acid-LPS complexes in the intestinal tract (21). Stinghen et al. (22) demonstrated that sevelamer leads to a decrease in high-sensitivity CRP, which was accompanied by a paralel decrease in endotoxemia. However we couldn't find a significant difference between two groups in terms of CRP. This result was not unexpected because we excluded the patients with severe inflammation or serious co-morbid diseases that elevates CRP.

Type 2 DM is associated with several comorbidities including nephropathy and especially CVD. HbA1c is commonly used as a marker of long term glycemic status. Elevated HbA1c has also been regarded as an independent risk factor for CVD in subjects with or without diabetes (23). In present study, FPG and HbA1c levels were significantly decreased in diabetic patients by sevelamer based PB, suggesting that glucose metabolism was improved by sevelamer hydrochloride as similar to a recent study (24). In addition, when compared to calcium based PB, sevelamer treatment significantly reduced mean LDL-C levels in present study as similar to previous studies in the literature (25,26) Thus, sevelamer hydrochloride can be used as a new agent to ameliorate LDL-C and glucose metabolism to prevent cardiovascular morbidity and mortality in diabetic MHD patients. When we add together all results, sevelamer decreases FPG, uric acid and calcification-induced vascular remodeling as well as ameliorates lipid profile. Thus we thought that sevelamer decreases cardiovascular morbidity by improving metabolic syndrome.

Study Limitations

The study has also several limitations. First of all, this was an observational study without randomization of the participants. Second, the small number of overall and diabetic population. Thus a prospective study with a large number of patients is further warranted to clearly suggest the pleiotropic effects of sevelamer. Third, it cannot be assumed that the prescription characteristics of a particular medication for a given patient remains unchanged over the course of follow-up of these

patients. Finally, we didn't evaluated the patients' compliance with the dietary recommendations.

Conclusion

In conclusion we suggest that sevelamer, an oral calcium free phosphate adsorbent decreases serum uric acid, HbA1c and LDL-C levels, besides, sevelamer prevents the progression of arterial stiffness and improves the cardiovascular risk of MHD when compared to calcium based PB.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by Başkent University Institutional Review Board and Ethics Committee (approval no.: KA12/83, date: 27.08.2013).

Informed Consent: Informed written consent was obtained from each subject before enrolling into the study.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: E.T., S.S., Concept: Z.B., Design: M.E., S.S., Data Collection and/or Processing: B.G.D., Analysis and/or Interpretation: E.T., M.E., Literature Search: B.G.D., Writing: B.G.D.

Conflict of Interest: According to the authors, there are no conflicts of interest related to this study.

Financial Disclosure: This study received no financial support.

References

1. Askar AM. Hyperphosphatemia. The hidden killer in chronic kidney disease. *Saudi Med J*. 2015;36:13-19.
2. Savica V, Santoro D, Monardo P et al. Sevelamer carbonate in the treatment of hyperphosphatemia in patients with chronic kidney disease on hemodialysis. *Ther Clin Risk Manag*. 2008;4:821-826
3. Rastogi A. Sevelamer revisited: pleiotropic effects on endothelial and cardiovascular risk factors in chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2013;7:322-342.
4. Gouri A, Dekaken A, Bentorki A, et al. Serum uric acid level and cardiovascular risks in hemodialysis patients: an Algerian cohort study. *Clin Lab*. 2014;60:751-758.
5. Lee HY, Oh BH. Aging and arterial stiffness. *Circ J*. 2010;74:2257-2262.
6. Frazão JM, Adragão T. Treatment of hyperphosphatemia with sevelamer hydrochloride in dialysis patients: effects on vascular calcification, bone and a close look into the survival data. *Kidney Int Suppl*. 2008;111:38-43.
7. Chertow GM, Burke SK, Raggi P, et al. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2002;62:245-252.
8. Alayoud A, Montassir D, Hamzi A, et al. The Kt/V by ionic dialysance: Interpretation limits. *Indian J Nephrol*. 2012;22:333-339.
9. Verbeke F, Marechal C, Laecke SV, et al. Aortic Stiffness and Central Wave Reflections Predict Outcome in Renal Transplant Recipients. *Hypertension*. 2011;58:833-838.
10. Cozzolino M, Mangano M, Stucchi A, et al. Cardiovascular disease in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(Suppl 3):28-34.
11. Mitchell GF, Hwang SH, Vasan RS, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;121:505-511.
12. Kerr DN. Hypercalcemia and metastatic calcification. *Cardiovasc Res*. 1997;36:293-297.
13. Qunibi WY, Hootkins RE, McDowell LL, et al. Treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients: The Calcium Acetate Renigel Evaluation (CARE Study). *Kidney Int*. 2004;65:1914-1926.
14. Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL, et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2007;72:1130-1137.
15. Chue CD, Townend JN, Steeds RP, et al. Evaluating the effects of sevelamer carbonate on cardiovascular structure and function in chronic renal impairment in Birmingham: the CRIB-PHOS randomised controlled trial. *Trials*. 2011;12:30.
16. Grassi D, Ferri L, Desideri G, et al. Chronic hyperuricemia, uric acid deposit and cardiovascular risk. *Curr Pharm Des*. 2013;19:2432-2438.
17. Zanolli L, Lentini P, Briet M, et al. Arterial Stiffness in the Heart Disease of CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30:918-928.
18. Ramirez-Sandoval JC, Sanchez-Lozada LG, Madero M. Uric Acid, Vascular Stiffness, and Chronic Kidney Disease: Is There a Link? *Blood Purif*. 2017;43:189-195.
19. Soltani Z, Rasheed K, Kapusta DR, et al. Potential Role of Uric Acid in Metabolic Syndrome, Hypertension, Kidney Injury, and Cardiovascular Diseases: Is It Time for Reappraisal? *Curr Hypertens Rep*. 2013;15:175-181.
20. Özalp Kızılay D, Şen S, Ersoy B. Associations Between Serum Uric Acid Concentrations and Cardiometabolic Risk and Renal Injury in Obese and Overweight Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2019;11:262-269.
21. Sun PP, Perianayagam MC, Jaber BL. Endotoxin-binding affinity of sevelamer: a potential novel anti-inflammatory mechanism. *Kidney Int Suppl*. 2009;114:20-25.
22. Stinghen AE, Gonçalves SM, Buchares S, et al. Sevelamer decreases systemic inflammation in parallel to a reduction in endotoxemia. *Blood Purif* 2010;29:352-356.
23. Ikeda F, Doi Y, Ninomiya T, et al. Haemoglobin A1c even within non-diabetic level is a predictor of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:164.
24. Vlassara H, Uribarri J, Cai W, et al. Effects of Sevelamer on HbA1c, Inflammation, and Advanced Glycation End Products in Diabetic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7:934-942.
25. Shantouf R, Budoff MJ, Ahmadi N, et al. Effects of Sevelamer and Calcium-Based Phosphate Binders on Lipid and Inflammatory Markers in Hemodialysis Patients. *Am J Nephrol*. 2008;28:275-279.
26. Chertow GM, Burke SK, Dillon MA, et al. Long-term effects of sevelamer hydrochloride on the calcium-phosphate product and lipid profile of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14:2907-2914.

Computed Tomography Angiography in Thoracic Outlet Syndrome

Torasik Çıkış Sendromunda Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi

Atakan Küskün¹, Çetin Atasoy², Cemil Yağcı³

¹Kırklareli University Faculty of Medicine, Department of Radiology, Kırklareli, Türkiye

²Koç University Faculty of Medicine, Department of Radiology, İstanbul, Türkiye

³Ankara University Faculty of Medicine, Department of Radiology, Ankara, Türkiye

Abstract

Objectives: To evaluate the effectiveness of computed tomography (CT) angiography (CTA) in demonstrating subclavian artery stenosis and explaining symptoms in thoracic outlet syndrome (TOS). To investigate possible compression points of the neurovascular bundle along the cervicoaxillary canal and their changes with postural maneuver.

Materials and Methods: The study group consisted of 50 patients referred from the physical therapy and rehabilitation clinic with TOS symptoms, while the control group consisted of 20 patients without symptoms of TOS who required contrast-enhanced thorax CT for other reasons. The thoracic outlet of the patients were scanned with a multidetector helical CT scanner during the postural maneuver and in the neutral position after the intravenous contrast medium was administered. The control group was scanned under the same conditions only during the postural maneuver. Axial, sagittal reformatted and volume rendering images were evaluated for bony anomalies, subclavian artery stenosis, costoclavicular distance and anterior scalene muscle thickness.

Results: Six patients had cervical rib and eleven patients had hypertrophy of the C7 transverse process. Significant subclavian artery compression was found in 32 of the 100 shoulders in the study group during the postural maneuver, while no significant artery compression was recorded in the control group. The mean minimum costoclavicular distance after postural maneuver was significantly lower and anterior scalene muscle thickness was significantly higher in the patient group.

Conclusion: CTA is a minimally invasive method that can guide the surgical planning, especially in patients with vascular TOS, as it objectively shows the arterial stenosis, its location and, possibly the cause of the compression.

Keywords: Computed tomography angiography, thoracic outlet syndrome, subclavian artery, brachial plexus, cervical rib

Öz

Amaç: Bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografinin (BTA) torasik outlet sendromunda (TOS) subklavyan arter stenozunu göstermede ve semptomları açıklamadaki etkinliği değerlendirildi. Subklavyan arter ve ven ile brakial pleksustan oluşan nörovasküler demetin servikoaksiller tünel boyunca basıya uğrayabileceği muhtemel noktalar ve bunların postüral manevra ile değişimleri araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Çalışma grubunu, fizik tedavi ve rehabilitasyon kliniğinden refere edilen, kliniği TOS'u düşündüren 50 hasta oluştururken kontrol grubunu başka nedenlerle kontrastlı toraks BT çektirmesi gereken, TOS semptomları göstermeyen 20 hasta oluşturmuştur. Hastaların süperiorda C6-C7 intervertebral diskinden inferiorda aortik arkusa kadar uzanan toraks çıkımı bölgesi, çok kesitli BT cihazında, intravenöz opak madde verilmesini takiben, önce postüral manevra hemen sonrasında nötr pozisyonda tarandı. Kontrol grubuna da aynı şartlar altında yalnızca postüral manevra

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Atakan Küskün

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

Phone: +90 533 435 19 94 E-mail: atakankuskun@klu.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0001-6559-5322

Received/Geliş Tarihi: 26.12.2023 Accepted/Kabul Tarihi: 18.04.2024

*Preliminary findings including 20 patients was published as e-poster in the European Congress of Radiology (Vienna, March 2003). <https://epos.myesr.org/poster/esr/ecr2003/C-0394>

*In 2003, the study was published as doctorate thesis by Atakan Küskün from Ankara University, İbni Sina Research and Practice Hospital, Department of Radiology, Ankara, Türkiye.



sırasında çekim yapıldı. Aksiyel, sagittal reformat ve üç boyutlu "volume rendering" görüntüleri kemik anomalileri ve arter stenozu açısından değerlendirildi. Minimum kostaklaviküler mesafe ve anterior skalen kas kalınlığı ölçümleri yapıldı.

Bulgular: Altı hastada servikal kosta, on bir hastada C7 transvers proses hipertrofisi saptandı. Değerlendirilen 100 omuzdan 32'sinde postürüel manevra sonrası anlamlı derecede subklavyan arter basısı bulunurken kontrol grubundaki hiçbir omuzda anlamlı düzeye ulaşan arter basısı kaydedilmedi. Hasta grubunda postürüel manevra sonrası ortalama minimum kostaklaviküler mesafe daha düşük iken anterior skalen kas kalınlığının daha yüksek olduğu saptandı.

Sonuç: BTA'nın TOS'unda arteriyel stenozu, yerini ve eşlik eden kemik anomalilerini olduğu kadar TOS'un dinamik patofizyolojisini göstermede başarılı olduğu anlaşılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Bilgisayarlı tomografi anjiyografi, torasik çıkış sendromu, subklavyan arter, brakiyal pleksus, servikal kot

Introduction

Thoracic outlet syndrome (TOS) is a dynamic neurovascular compression syndrome seen especially with arm raising and is caused by compression of the subclavian vessels and brachial plexus in the cervicoaxillary tunnel (1-3). Acquired or congenital anomalies of the bony and soft tissue structures that form the borders of the three anatomical regions composing the thoracic outlet may cause TOS. Some of the bone anomalies that can be seen in the cervicothoracic region include accessory cervical rib, bifurcation of the 1st rib, fusion of the 1st and 2nd ribs, and hypertrophy of the C7 transverse process. Soft tissue changes that can cause TOS include congenital fibrous bands and ligaments, congenital or acquired muscle changes (hypertrophy, fibrosis, etc.) and posttraumatic soft tissue changes (3,4). These soft tissue and bone abnormalities, and some commonly used physical examination maneuvers, such as the Adson test, costoclavicular (CC) test, abduction-external rotation test, and hyperabduction test, further narrow the interscalene triangle, CC distance, or subcoracoid tunnel, subsequently causing or contributing to the symptoms of TOS (4). The clinic of TOS varies according to whether the compressed structure is a vessel or a nerve. Vascular and neurogenic compression result in symptoms of TOS in 5-15% and 85-95% of cases, respectively (4-7). Vascular TOS develops with compression of the subclavian vein or artery. If the subclavian vein is compressed, edema and venous distension are observed in the affected extremity. In advanced stages, thrombosis of the axillary and subclavian veins may develop, which is called Paget-Schroetter syndrome (6,8). In the presence of subclavian artery compression, the affected extremity has a decreased pulse and claudication. As with vein compression, thrombosis and/or poststenotic aneurysmatic enlargement may be observed in the advanced stage. In TOS of neural origin, findings differ according to whether the sympathetic system is compressed or not. If the sympathetic system is not affected, pain, paresthesia and motor weakness are noted in the ipsilateral extremity. If the sympathetic nerves are compressed, Raynaud's phenomenon is observed. Sometimes the subclavian artery is compressed along with the sympathetic nerves, in which case pain, color and temperature changes,

ischemia and trophic changes may be observed in the affected extremity (8).

Considering the difficulties in the diagnosis of TOS (9), the need for an objective diagnostic method that can reveal the location, severity and cause of the pathology is obvious. Nerve conduction tests are the most effective method when neural compression is involved. Doppler ultrasonography is the most commonly used radiological method in TOS of vascular origin. While Doppler ultrasonography can reliably demonstrate the presence of arterial compression, the site of compression may be obscured by bony structures. It is not possible to reveal the structure or structures causing compression with Doppler ultrasonography (4). The use of magnetic resonance (MR) imaging (MRI) has gained acceptance in the last decade in both neural and vascular TOS, especially for the soft tissue structures that might be causing compression. MR neurography and diffusion tensor imaging techniques, with the availability of high resolution 3.0 Tesla magnetic field strength MRI devices, can depict brachial plexus compression and neuropathy due to the TOS (8). Digital subtraction angiography (DSA), which can be considered as the gold standard in the diagnosis of vascular TOS, is an invasive method and has not been widely accepted among clinicians (3).

Studies have reported that computed tomography angiography (CTA) can show arterial and venous compression (3,5). CTA is superior to DSA because it is less invasive and superior to Doppler ultrasonography because it can reveal the site and the probable cause of compression. However, CT has some limitations in the evaluation of TOS. Fibromuscular bands cannot be shown with CT because they are thin and their X-ray attenuation is not much different from muscles and other cervical soft tissues (3,4). Although individual nerve roots can be distinguished by CT at the exit of the neural foramen, the brachial plexus is not visualized and evaluated well enough and its location can only be determined when normal anatomy is known (10).

In our study, we planned to perform CTA to a group of patients with TOS symptomatology in two postures. We tried to show the effect of postural maneuver on the cervicoaxillary tunnel and possible arterial compression site. Our aim is to find

possible relations between TOS symptoms and bony anomalies, CC distance, arterial compression and anterior scalene muscle (ASM) thickness with CTA.

Materials and Methods

Selection and Description of the Cases

The study group included 50 patients who were admitted to the physical therapy and rehabilitation outpatient clinic of Ankara University İbni Sina Research and Practice Hospital in 2002-2003 and were diagnosed with TOS based on complaints, symptoms and physical examination findings. Conventional radiographic examinations of these patients were completed before CTA. There were nine male and 41 female patients. The mean age was 42.7 years, the youngest being 18 and the oldest 70 years.

The control group consisted of 20 patients who were admitted to the Department of Radiology, Ankara University İbni Sina Research and Application Hospital for contrast-enhanced thorax CT examination for another reason unrelated to TOS and who did not show symptoms and signs of TOS. Patients with bone anomalies or soft tissue pathologies in the cervicothoracic region were not included in the control group.

Informed consents of all the participants in the study and control groups were obtained.

Technical Information

CTA examinations were performed with an 8-detector multislice helical device (Light Speed Ultra, General Electric, Wisconsin, USA). In all patients, 18-22s after intravenous administration of 75cc of nonionic iodinated contrast medium (370 mg/mL) at a rate of 3.5 cc/s, the region extending from the level of the C6-C7 intervertebral disc superiorly to the arch of aorta inferiorly was scanned with a slice thickness of 1.25 mm and a slice spacing of 0.7 mm. Other parameters were 140 kV and 150 mAs. The examination was performed both in the neutral position and during a postural maneuver involving hyperabduction ($\geq 130^\circ$) and external rotation of the arms and extension of the neck. In both positions, the patient was in deep inspiration.

In the control group, CTA examinations were performed only during the postural maneuver with the same parameters as in the patient group, encompassing the whole thorax from the level of the C6-C7 intervertebral disc.

Axial raw data were reconstructed separately for each shoulder using appropriate centering and FOV of 17-21 cm. These reconstructions were used to create sagittal reformats and three-dimensional volume rendering images for the evaluation of bony structures, subclavian artery stenosis, CC distance and ASM thickness. Bony structures were examined for the presence

of accessory cervical rib and apophyseal hypertrophy of the C7 vertebra. The diameter of the subclavian artery was evaluated on sagittal reformat and volume rendering images, and a decrease of more than 50% in the diameter of the artery was considered significant for stenosis. The CC distance was measured between the lower edge of the clavicle and the upper edge of the first rib (the upper edge of the accessory cervical rib was used in two patients) in both neutral position and during postural maneuver. The cross-sectional area of the ASM was measured at the level where the subclavian artery leaves the thoracic outlet between the anterior and middle scalene muscles in the both neutral and postural maneuver axial images.

Statistical Analysis

The symptomatic shoulders of the patient group were compared with the control group in terms of minimum CC distance and ASM thickness during postural maneuver. The t-test was used for statistical evaluation. In the patient group, shoulders with and without significant vascular compression during postural maneuver were compared in terms of CC distance and ASM measurements both in neutral position and during postural maneuver. Mann-Whitney U test was used for statistical evaluation. CC distance measurements during postural maneuver and in neutral position were compared in the patient group. Paired samples t-test was used for statistical analysis. Patients with and without bone anomalies were compared for significant subclavian artery stenosis. "Fisher's exact" test was used for statistical evaluation.

Results

Of the 100 shoulders (50 patients) evaluated in the patient group, 72 were symptomatic (bilateral in 25 patients, on the left in 12 patients and on the right in ten patients). Significant subclavian artery stenosis was detected in 32 of the 100 shoulders (bilateral in ten and unilateral in 12) after postural maneuver, 23 of which were in the symptomatic shoulders. No significant arterial stenosis was found in the patient group in the neutral position. Also, there was no significant arterial stenosis in the control group.

Accessory cervical rib was present in six patients (bilateral in five patients, one on the left) (Figure 1). All patients with accessory cervical rib were symptomatic, but three of the bilateral cervical rib patients were symptomatic only in one shoulder. Apophyseal hypertrophy of the transverse processes of the C7 vertebrae was noted unilaterally in five patients (two on the right and three on the left) and bilaterally in six patients (Figure 2). Ten of the 11 patients and 11 of the 17 shoulders with the apophyseal hypertrophy were symptomatic. One patient had fusion of the 1st and 2nd ribs on the right. None of the patients in the control group had bony abnormality.

The mean minimum CC distance during postural maneuver in the control group was 14.48 mm, while the same value was 14.70 mm in the symptomatic, 14.40 mm in the non-symptomatic shoulders of the patient group. There was no statistically significant difference between the control group and the symptomatic patients ($p=0.842$) (Table 1).

The mean ASM cross-sectional area (thickness) during the postural maneuver was 83.91 mm² in the control group and 83.26 mm² in the symptomatic and 86.11 mm² in the non-symptomatic shoulders of the patient group. There was no statistically significant difference between the control group and the symptomatic patients ($p=0.921$) (Table 1).

In patients with arterial stenosis (Figure 3), the mean minimum CC distance values were 25.47 mm and 10.52 mm in the

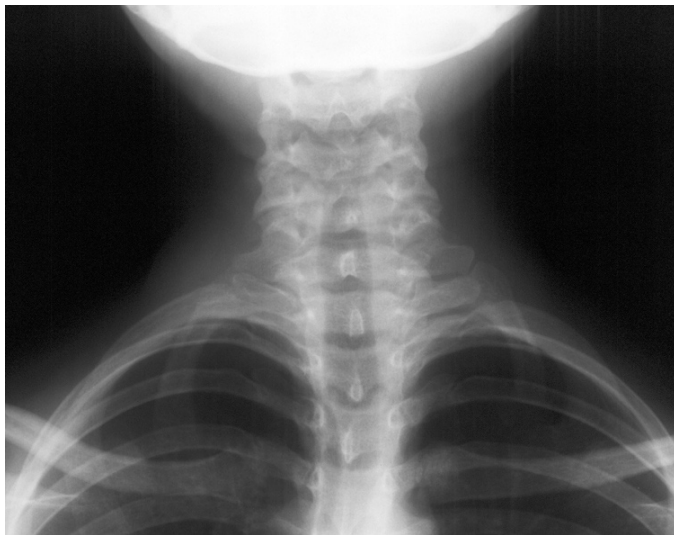


Figure 1: AP radiograph shows bilateral cervical ribs

neutral position and during the postural maneuver, respectively. In patients without significant arterial stenosis (Figure 4), these values were 27.04 mm and 16.52 mm, respectively. There was a statistically significant difference between the mean CC distance values during the postural maneuver between patients with and without arterial stenosis, but no difference was found between the values in the neutral position ($p_{\text{postural}}=0.0001$ and $p_{\text{neutral}}=0.074$) (Table 2).

The mean ASM thickness in patients with arterial stenosis was 79.69 mm² and 89.63 mm² in the neutral position and during the postural maneuver, respectively. These values were 78.66 mm² and 85.68 mm² in patients without significant stenosis, respectively. There was no statistically significant difference in

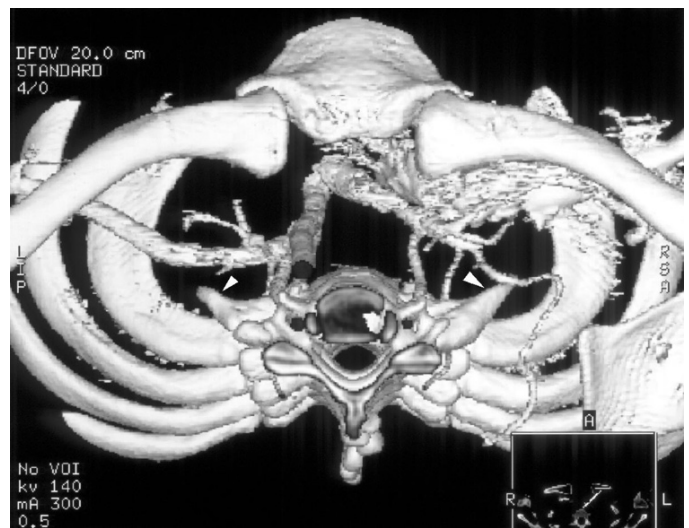


Figure 2: 3D surface shaded display (SSD) shows bilateral C7 apophyseal hypertrophy

Table 1: Comparison of control group and symptomatic shoulders of patient group in terms of CC distance and ASM thickness in the postural maneuver

	CC distance postural maneuver	ASM thickness postural maneuver
Control	14.48 mm	83.91 mm ²
Symptomatic shoulders	14.70 mm	83.26 mm ²
P-value	0.842	0.921

CC: Costoclavicular, ASM: Anterior scalene muscle

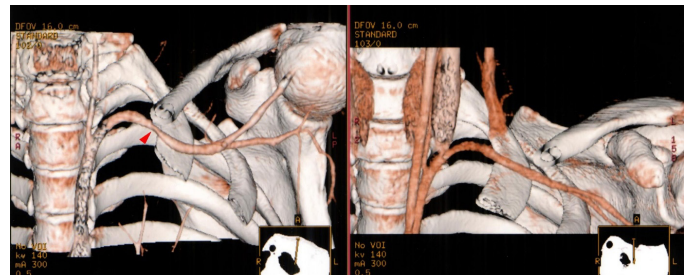


Figure 3: Volume rendering images show subclavian artery compression and stenosis with hyperabduction maneuver on the left while normal on the right with neutral position

Table 2: Comparison of patients with and without arterial stenosis in terms of CC distance and ASM thickness both in the neutral position and postural maneuver

	CC distance neutral position	CC distance postural	ASM thickness neutral position	ASM thickness postural
Patients with arterial stenosis	25.47 mm	10.52 mm	79.69 mm ²	89.63 mm ²
Patients without arterial stenosis	27.04 mm	16.52 mm	78.66 mm ²	85.68 mm ²
P-value	0.074	0.0001	0.668	0.462

CC: Costoclavicular, ASM: Anterior scalene muscle

ASM thickness between these groups. The mean minimum CC distance in the patients with arterial stenosis was significantly lower (10.52 mm) during the postural maneuver than that in the neutral position (16.52 mm) ($p=0.0001$) (Table 2).

The mean minimum CC distance in the patient group was significantly lower during the postural maneuver (14.60 mm) than that in the neutral position (26.54 mm) ($p=0.0001$). The mean ASM thickness in the patient group was significantly lower in the neutral position (78.99 mm²) than that during the postural maneuver (84.06 mm²) ($p=0.003$) (Table 3).

Patients with bone anomalies had a higher rate of arterial stenosis compared to normal patients. While arterial stenosis was found in 21.1% of patients with normal bone structure, 58.6% of patients with bone anomalies had arterial stenosis ($p=0.001$) (Table 4).

Discussion

In our study, there were bony anomalies in 18 of 50 cases in the patient group (36%). There were cervical rib in six patients (12%) and hypertrophy of C7 apophysis in 11 patients (22%). Our rate of cervical rib in the patient group is low compared to

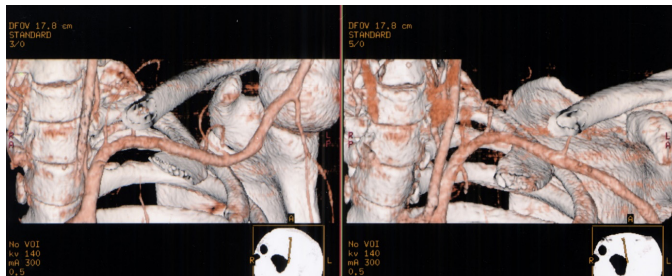


Figure 4: Volume rendering images show normal subclavian artery in neutral position on the right and with hyperabduction maneuver on the left in the control group

Table 3: Comparison of patients in the neutral position and postural maneuver in terms of CC distance and ASM thickness

	CC distance	ASM thickness
Patients in neutral position	26.54 mm	78.99 mm ²
Patients with postural maneuver	14.60 mm	84.06 mm ²
P-value	0.0001	0.003

CC: Costoclavicular, ASM: Anterior scalene muscle

Table 4: Distribution of the patients with arterial stenosis and bone anomaly

	No arterial stenosis	Arterial stenosis	Total
Normal bone structure	56 (78.9%)	15 (21.1%)	71 (71%)
With bone anomaly	12 (41.4%)	17 (58.6%)	29 (29%)
Total	68 (68%)	32 (32%)	100 (100%)

Henry et al. (11), who gives 29.5% cervical rib rate in the TOS patients in their meta-analysis. But some authors as Demondion et al. (3) found a lower prevalence of cervical rib (5-9%) in the TOS patients. So our results are in the range of the literature. As expected, we found that patients with bone anomalies had almost three times higher rate of arterial compression compared to patients with normal bone structure. Arterial TOS is known to be the most prevalent type in patients with bone anomalies (12), and our findings are consistent with the literature and reiterates that bone anomalies play an important role in the compression mechanism.

Several studies investigated the functional anatomy of the thoracic outlet and showed significant narrowing of the CC space after postural maneuver (2,10,13). In our study, we found that the mean minimum CC distance decreased significantly with hyperabduction maneuver in the patient group. Although the aforementioned studies and our study seem to be compatible, two differences between them should be taken into consideration. Matsumura et al. (13) and Remy-Jardin et al. (14) used a postural maneuver in which only the arm on the examined side was in hyperabduction, the other arm was in neutral position and the head was in extension facing the examined side. This posture is not fundamentally different from the postural maneuver we used, considering the shoulder being examined, but it should be kept in mind that rotation of the head to the examined side may cause a difference in the CC distance. In addition, unlike our study, these studies included normal subjects to examine the normal dynamic anatomy of the thoracic outlet. On the other hand, Demondion et al. (10) used MRI in their study instead of CT, and they have found CC narrowing in the patient group like us which exceeded the one in the control group. We have found significant narrowing in the patient group with postural maneuver but contrary to the study of Demondion et al. (10) there was no significant difference between the symptomatic shoulders of the patient group and the control group in terms of average minimum CC distances.

As expected, the average minimum CC distance measured after postural maneuver was lower in patients with vascular stenosis than in patients without stenosis. The CC space, which is one of the three possible compression points in the cervicoaxillary canal, narrows with hyperabduction maneuver and compresses the neurovascular bundle as we showed in our study. However, we have found no significant difference between the CC distance measurements of patients with and without compression in the neutral position. In other words, patients with vascular stenosis have a normal CC distance at rest, which however narrows more than normal and causes compression of the subclavian artery when the arm is hyperabducted with provocative tests or with some daily activities. This finding emphasizes the dynamic aspect of TOS.

Demondion et al. (10) measured anteroposterior diameter in sagittal images for ASM thickness in their study on the functional anatomy of the thoracic outlet with MRI. They have found increased muscle thickness in the TOS patients compared to normal subjects in both neutral and postural maneuvers. Although their measurements during hyperabduction were slightly higher compared to the neutral position, they found no significant increase in muscle thickness with the hyperabduction maneuver (10). In our study, we used cross-sectional area measurement on axial images to represent the thickness of the ASM. As far as we know, there is no study in the literature using cross-sectional area measurement of ASM thickness on CT for this purpose. We have found that the ASM was significantly thicker during hyperabduction compared to the neutral position. And this finding confirms that area measurement may be more sensitive than diameter measurement and shows the role of the ASM in the mechanism of TOS. The ASM thickens during hyperabduction and contributes to the compression of the neurovascular bundle.

Only 5-15% of TOS cases are of vascular origin (4-7), and not all vascular TOS cases are arterial in nature. In this study, 32 of 100 shoulders evaluated had significant subclavian artery stenosis. Of these, eight arteries in seven patients had complete occlusion. All of the patients with occlusion had symptoms in the affected side, while the patient with bilateral occlusion only had symptoms on one side. Although bilateral complete occlusion was detected in one patient, the complaint was only on the right side. If we accepted the patients with complete occlusion as arterial TOS, our arterial TOS rate was 14%. This value is still somewhat higher than the literature, and may be due to subject allocation of our study. But cases defined as vascular/arterial TOS in the literature are those with pure vascular symptoms, whereas we cannot say that there was no neural component in our 7 patients with complete occlusion because we haven't done any electrophysiological evaluation via nerve conduction and EMG in this study. And we haven't discriminated our patients into subtypes of TOS according to symptoms.

In 24 patients with significant stenosis but not complete occlusion, we did not find a relationship between symptoms and arterial stenosis. We hypothesized that a significant arterial compression or compression of the other neurovascular bundle elements (as brachial plexus and subclavian vein) due to close location to the compressed artery would cause symptoms of TOS. However, the results do not support this hypothesis. A source of error may be the inclusion of patients with clinical symptoms suggestive of TOS instead of patients with a diagnosis of TOS. This decision can be criticized, but other studies in the literature have generally been conducted in a similar manner. Demondion et al. (10) and Remy-Jardin et al. (14) used patients who were not diagnosed with TOS but whose clinical findings suggested TOS.

Matsumura et al. (13) found a diameter reduction in the subclavian artery ranging from 6-33% during postural maneuver in normal individuals. As Gillet et al. (5) reported, 30-50% cutoff points were used in the literature for subclavian artery stenosis. We have accepted 50% or more reduction in the diameter of the subclavian artery as significant stenosis, and as expected there were no arterial stenosis cases in the control group due to postural maneuver.

Study Limitations

There are some limitations of our study. First of all, referred patients in the study had clinical symptoms of TOS, there was no definite TOS diagnosis. This may have explain why we couldn't have reached significant relationship between symptomatic and stenosis patients. Also if patients had been subgrouped in the outpatient clinic according to symptoms as arterial, venous and neurogenic TOS we may have found more meaningful results.

Conclusion

Mean minimum CC distance at hyperabduction was significantly lower in patients with subclavian artery stenosis than in those without arterial stenosis. In addition, decrease in CC distance with hyperabduction was significantly higher in patients with vascular compression compared to patients without compression. Therefore, although CC spaces of patients with subclavian artery stenosis may be normal in the neutral position, they narrow with hyperabduction, confirming the dynamic nature of TOS. Our study showed that ASM thickens with the postural maneuver, thanks to the cross-sectional area measurement, and contributes to the compression of the neurovascular bundle. Subclavian artery compression was more common in patients with bone abnormalities compared to those with normal bony structure. CTA is a minimally invasive method that can guide the surgical planning, especially in patients with vascular TOS, as it objectively shows the arterial stenosis, its location and, possibly the cause of the compression.

Ethics

Ethics Committee Approval: Institutional review board or ethics committee approval was not required for non-interventional research during the study period 2002-2003.

Informed Consent: Written informed consents were obtained from every participant.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: A.K., Concept: A.K., Ç.A., C.Y., Design: A.K., Ç.A., C.Y., Data Collection and/or Processing: A.K., Analysis and/or Interpretation: A.K., Ç.A., C.Y., Literature Search: A.K., Ç.A., Writing: A.K.

Conflict of Interest: According to the authors, there are no conflicts of interest related to this study.

Financial Disclosure: This study received no financial support.

References

1. Remy-Jardin M, Doyen J, Remy J, et al. Functional Anatomy of the Thoracic Outlet: Evaluation with Spiral CT. *Radiology*. 1997;205:843-851.
2. Remy-Jardin M, Remy J, Masson P, et al. Helical CT Angiography of Thoracic Outlet Syndrome: Functional Anatomy. *Am J Roentgenol*. 2000;174:1667-1674.
3. Demondion X, Herbinet P, Van Sint Jan S, et al. Imaging assessment of thoracic outlet syndrome. *Radiographics*. 2006;26:1735-1750.
4. Panther EJ, Reintgen CD, Cueto RJ, et al. Thoracic Outlet Syndrome: A Review. *J Shoulder Elbow Surg*. 2022;31:545-561.
5. Gillet R, Teixeira P, Meyer JB, et al. Dynamic CT Angiography for the Diagnosis of Patients with Thoracic Outlet Syndrome: Correlation with Patient Symptoms. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2018;12:158-165.
6. Jones MR, Prabhakar A, Viswanath O, et al. Thoracic Outlet Syndrome: A Comprehensive Review of Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Pain Ther*. 2019;8:5-18.
7. Khalilzadeh O, Glover M, Torriani M, et al. Imaging Assessment of Thoracic Outlet Syndrome. *Thorac Surg Clin*. 2021;31:19-25.
8. Povlsen S, Povlsen B. Diagnosing Thoracic Outlet Syndrome: Current Approaches and Future Directions. *Diagnostics (Basel)*. 2018;8:21.
9. Hooper TL, Denton J, McGalliard MK, et al. Thoracic outlet syndrome: a controversial clinical condition. Part 1: anatomy, and clinical examination/diagnosis. *J Man Manip Ther*. 2010;18:74-83.
10. Demondion X, Bacqueville E, Paul C, et al. Thoracic Outlet: Assessment with MR Imaging in Asymptomatic and Symptomatic Populations. *Radiology*. 2003;227:461-468.
11. Henry BM, Vikse J, Sanna B, et al. Cervical Rib Prevalence and Its Association with Thoracic Outlet Syndrome: A Meta-Analysis of 141 Studies with Surgical Considerations. *World Neurosurg*. 2018;110:965-978.
12. Weber AE, Criado E. Relevance of bone anomalies in patients with thoracic outlet syndrome. *Ann Vasc Surg*. 2014;28:924-932.
13. Matsumura JS, Rilling WS, Pearce WH, et al. Helical Computed Tomography of the Normal Thoracic Outlet. *J Vasc Surg*. 1997;26:776-783.
14. Remy-Jardin M, Remy J, Masson P, et al. CT Angiography of Thoracic Outlet Syndrome: Evaluation of Imaging Protocols for the Detection of Arterial Stenosis. *J Comput Assist Tomogr*. 2000;24:349-361.

Clinicopathological and Prognostic Study in Patients with Crescentic Glomerulonephritis: A Thirteen Year Single Center Experience

Kresentik Glomerülonefritli Hastalarda Klinikopatolojik ve Prognostik Çalışma: On Üç Yıllık Tek Merkez Deneyimi

Şiyar Erdoğan¹, Rezzan Eren Sadioğlu², Gizem Kumru Şahin², Fatma Kaymakamtorunları³, Saba Kiremitçi⁴, Sim Kutlay², Kenan Keven², Gökhan Nergizoğlu², Kenan Ateş², Şehsuvar Ertürk², Şule Şengül²

¹Başkent University Faculty of Medicine, Department of Nephrology, Ankara, Türkiye

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

³Ankara University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Ankara, Türkiye

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

Abstract

Objectives: Various risk factors associated with crescentic glomerulonephritis (CGN) prognosis have been reported, but there is no definitive consensus for prognostic predictors of kidney outcome. We aimed to investigate the factors associated with developing end-stage kidney disease (ESKD) in CGN patients.

Materials and Methods: Over 13 years, we retrospectively evaluated kidney biopsy results, clinical, and laboratory data of patients diagnosed with CGN at our center. The relationships between potential predictors and kidney outcomes were investigated.

Results: We analyzed 91 patients diagnosed with CGN. The mean age was 46.4±17.4 years, and 59% were male. Over a median follow-up of 17 months, 34 (37%) patients resulted in ESKD, and 12 (13%) patients died. Cox regression analysis showed that the serum creatinine level was above 3 mg/dL at the time of diagnosis, requirement for dialysis, presence of more than 24% globally sclerotic glomeruli on kidney biopsy, and >25% interstitial fibrosis and tubular atrophy (IFTA) score were found to be associated with ESKD. On multivariate analysis, need for dialysis [hazard ratio (HR): 2.4, 95% confidence interval (CI): 1.06-5.40, p=0.034], the serum creatinine level >3 mg/dL (HR: 2.92, 95% CI: 1.05-8.10, p=0.040), and IFTA score >25% (HR: 2.85, 95% CI: 1.31-6.20, p=0.008) were independent risk factors for the development of ESKD.

Conclusion: Chronic changes in kidney biopsy and the severity of kidney function impairment provide helpful information for predicting kidney outcomes in patients with CGN. Early diagnosis and appropriate therapy are of the utmost importance to improve the prognosis of patients with CGN.

Keywords: Crescentic glomerulonephritis, end-stage kidney disease, kidney biopsy, risk factors

Öz

Amaç: Kresentik glomerülonefrit (KGN) prognozu ile ilişkili çeşitli risk faktörleri bildirilmiş olsa da, böbrek sağkalımı prognostik belirleyicileri için kesin bir fikir birliği yoktur. KGN hastalarında gelişen son dönem böbrek hastalığı (SDBH) ile ilişkili faktörleri araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: On üç yılı aşkın bir sürede merkezimizde KGN tanısı alan hastaların böbrek biyopsi sonuçlarını, klinik ve laboratuvar verilerini retrospektif olarak değerlendirdik. Potansiyel belirleyiciler ile böbrek sonuçları arasındaki ilişkileri araştırdık.

Bulgular: KGN tanısı alan 91 hastayı inceledik. Yaş ortalaması 46,4±17,4 yıl olup, %59'u erkekti. On yedi aylık medyan takip süresi boyunca, 34 (%37) hasta SDBH ile sonuçlandı ve 12 (%13) hasta öldü. Cox regresyon analizinde, tanı anında serum kreatinin düzeyinin 3 mg/dL'nin üzeri, diyaliz

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Şiyar Erdoğan
Başkent University Faculty of Medicine, Department of Nephrology, Ankara, Türkiye
E-mail: siyarendogmus@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3787-6754
Received/Geliş Tarihi: 20.10.2022 Accepted/Kabul Tarihi: 06.06.2024



gereksinimi varlığı, böbrek biyopsisinde global sklerotik glomerül oranının $>24\%$ ve interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi (IFTA) skorunun >25 olmasının SDBH ile ilişkili olduğu bulundu. Çok değişkenli analizde, diyaliz gereksinimi [risk oranı (HR): 2,4, %95 güven aralığı (GA): 1,06-5,40, $p=0,034$], serum kreatinin düzeyinin >3 mg/dL (HR: 2,92, %95 GA: 1,05-8,10, $p=0,040$) ve IFTA skorunun >25 (HR: 2,85, %95 GA: 1,31-6,20, $p=0,008$) olması SDBH gelişimi için bağımsız risk faktörleriydi.

Sonuç: Böbrek biyopsisindeki kronik değişiklikler ve böbrek fonksiyon bozukluğunun şiddeti, KGN'li hastalarda böbrek sonuçlarını öngörmeye yardımcı bilgiler sağlar. KGN'li hastaların prognozunu iyileştirmek için erken tanı ve uygun tedavi son derece önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Kresentik glomerülonefrit, son dönem böbrek hastalığı, böbrek biyopsisi, risk faktörleri

Introduction

Crescentic glomerulonephritis (CGN) describes a group of glomerular diseases characterized by rapid impairment of kidney function and the formation of glomerular crescents, and often referred to as rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) (1). In clinical practice, the widespread definition of CGN is the presence of crescents in more than 50% of glomeruli on kidney biopsy. However, there is no consensus on this issue and adverse kidney prognosis can occur with a lower percentage of crescents (2). In general, biopsies with less than 10 percent of crescents are not referred to as CGN.

Early diagnosis and appropriate therapy are of the utmost importance to improve the prognosis of patients with CGN, because the natural course of CGN usually results in end-stage kidney disease (ESKD) (3). Many studies have shown that various risk factors are associated with the development of ESKD in CGN patients, which include age (4), kidney function at presentation (4,5), underlying glomerular disease (1,5), arteriolar fibrinoid necrosis (6), and the percentage of glomeruli with crescents (7). Chronic histopathologic lesions including globally sclerosed glomeruli and tubulointerstitial fibrosis can also impact the prognosis (5,8-10). In recent years, neutrophil-to-lymphocyte ratio and C-reactive protein (CRP)-to-serum albumin ratio have been reported as potential new markers of systemic inflammation to predict outcomes in CGN patients (11,12). Although many clinical and histological factors have been identified to predict kidney prognosis, none of these factors alone are sufficient to predict the prognosis. Yet, to date, the prognosis largely depends on the serum creatinine level at the time of diagnosis (3).

In the present study, we assessed the clinicopathological characteristics of patients with biopsy-proven CGN in our center to determine predictors for the development of ESKD.

Materials and Methods

Study Design and Selection of Patients

Our study was performed in a university hospital and had a retrospective design. A total of 103 patients who underwent native kidney biopsy and whose crescent formation was

identified in the biopsy specimen between 2005-2018 were evaluated. Patients with a minimum of 10% crescent in a biopsy specimen, sufficient clinical and laboratory data at the time of diagnosis were included in this study. Baseline data of 12 patients were excluded from this study after the review of histological findings and medical data record. Finally, a total of 91 patients were analyzed.

Ethics Statement

This study protocol was approved by the Ankara University Faculty of Medicine Ethics Committee for Clinical Studies and was in adherence with the Declaration of Helsinki (approval no.: 07-440-18, date: 16.04.2018). Written informed consent for participation was not required for this study in accordance with the national legislation and the institutional requirements.

Clinical Characteristics and Laboratory Findings

Clinical and laboratory parameters of all patients were enrolled at the time of kidney biopsy from the hospital database. Age, gender, erythrocyte sedimentation rate, hemoglobin, hematocrit, white blood cell count, neutrophil count, lymphocyte count, neutrophil-to-lymphocyte ratio, CRP, serum albumin, CRP-to-albumin ratio, serum creatinine, estimated glomerular filtration rate (eGFR), 24-hour urine protein amount or spot urine protein/creatinine ratio, myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA), proteinase 3-ANCA, anti-glomerular basement membrane (GBM) antibody, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), lipids, presence of hematuria, edema, hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, the requirement for dialysis at presentation, extrarenal organ involvement, and kidney biopsy indications were recorded.

Definitions

The term of CGN was defined as at least 10% of total crescentic glomeruli in the kidney biopsy (7). The eGFR was calculated by using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) study equation (13).

The neutrophil-to-lymphocyte ratio is a readily available result from the complete blood count test and was defined as the ratio of neutrophil count to lymphocyte count. The CRP-to-albumin ratio was calculated by dividing the serum CRP level by the serum albumin level. Microscopic hematuria was

defined as three or more red blood cells per high-power field on urine examination. Diabetes mellitus was defined based on the criteria of the American Diabetes Association or the use of medications such as oral hypoglycemic agents and/or insulin (14). Hypertension was defined as a SBP of at least 140 mmHg, and/or a DBP of at least 90 mmHg, and/or previously diagnosed hypertension, and/or the use of antihypertensive medications (15). Dyslipidemia was defined as total serum cholesterol level greater than or equal to 200 mg/dL, or low-density lipoprotein cholesterol above 100 mg/dL, or triglycerides greater than 150 mg/dL, or taking lipid-lowering drugs (16).

Kidney biopsy indications included RPGN, nephrotic syndrome, nephritic syndrome, and asymptomatic urinary abnormalities. ESKD was defined as the need for kidney replacement therapy (dialysis, transplantation). RPGN was defined as progressive loss of kidney function (eGFR <60 mL/min/1.73 m²) over a very short period of time (days, weeks, or a few months) associated with proteinuria, hematuria (microscopic or macroscopic), decreased urine output, hypertension, and edema. Nephrotic syndrome was defined as the presence of heavy proteinuria (protein excretion greater than 3.5 g/24 hours), hypoalbuminemia (less than 3.5 g/dL), peripheral edema, and eGFR ≥60 mL/min/1.73 m². Nephritic syndrome was defined as hematuria, proteinuria (protein excretion <3.5 g/24 hours), hypertension, edema, and eGFR ≥60 mL/min/1.73 m². Asymptomatic urinary abnormalities were defined as proteinuria (protein excretion <3.5 g/24 hours) and/or hematuria, without edema, hypertension, and decreased eGFR.

Histopathologic Examination

All slides of the kidney biopsies including hematoxylin and eosin, Masson trichrome, periodic acid Schiff and Jones methenamine silver stained preparations, were reexamined for the elementary lesions of kidney compartments; glomeruli, tubules, interstitium and vascular structures. Accordingly, mesangial proliferation, endocapillary proliferation, fibrinoid necrosis, sclerosis (segmental/globally) and crescent (cellular/fibrocellular/fibrous) formation for glomerular compartment, interstitial inflammation, interstitial fibrosis and tubular atrophy (IFTA) for tubulointerstitial compartment, and arteriolar hyalinosis, arteriosclerosis and vasculitis for vascular compartment were noted. Total number of glomeruli in each biopsy were recorded. While the mesangial proliferation, endocapillary proliferation, fibrinoid necrosis and vascular changes were assessed as presence or absence, the percentage of the glomeruli with crescents (regardless of the type) was calculated. The percentages of glomeruli with cellular, fibrocellular and fibrous crescents were also calculated separately according to the relative ratio. Crescent formation was defined

as extracapillary proliferation of ≥2 cell layers composed of a variable mixture of cells, occupying >25% of the circumference of Bowman's capsule. Crescents composed of cells usually with fibrin and inflammatory cells were called as cellular crescent, whereas the crescents with mixture of cells and fibrosis, and the crescents composed of predominantly fibrous tissue called as fibrocellular and fibrous, respectively. IFTA was graded on a scale of 0 to 3; 0: nil, grade 1 (mild): <25%, grade 2 (moderate): 25-50% and grade 3 (severe): >50% of the cortical paranchyme.

Immunofluorescence findings and the histopathological diagnosis achieved by the interpretation of light microscopic and immunofluorescence findings were obtained from the pathology reports.

Follow-up and Outcomes

All therapies received by the patients, including supportive, immunosuppressive and need for dialysis at presentation were obtained from the hospital database. During the follow-up period, the patients were divided into two groups according to their kidney outcomes. Group I (Non-ESKD group) and group II (ESKD group). Patients' characteristics were compared among two groups. Finally, risk factors were assessed to identify the predictors of the development of ESKD. Throughout the entire follow-up period, patients' survival and the causes of death were also recorded.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using Statistical Package for the Social Science 15.0 software for Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). The Kolmogorov-Smirnov test was used to assess normal distribution.

Descriptive statistics for continuous variables were presented as the mean ± standard deviation or median (minimum-maximum), and categorical variables were presented as the number of cases or percentile. Categorical variables were examined using the chi-square test or the Fisher's exact test. Differences between groups were analyzed using the Student's t-test for normally distributed variables, the Mann-Whitney U test for non-normally distributed variables, or the chi-square test and Fisher's exact test for categorical variables. The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to determine the optimal cutoff values of global sclerosed glomeruli ratio and serum creatinine level for the prediction of ESKD. The Cox regression analysis was used to identify risk factors that predict ESKD. The variables for which p<0.20 was found by univariate analysis were included in the multivariate regression analysis. p values less than 0.05 were considered statistically significant.

Results

The Baseline Characteristics of the Patients and Histopathological Findings

A total of 91 patients diagnosed with CGN were analyzed. The mean age of the study population was 46.4 ± 17.4 years, 54 (59%) were males. The prevalence of hypertension, diabetes mellitus, and dyslipidemia were 45%, 11% and 65%, respectively. At the time of presentation, the mean serum creatinine was 3.5 ± 2.4 mg/dL, eGFR was 34 ± 33 mL/min/1.73 m². The vast majority of patients (90%) had microscopic hematuria, while only 10% had macroscopic hematuria. Twenty-one patients (23%) had severe impairment of kidney function requiring dialysis therapy and thirty-five patients (38.5%) had extrarenal organ involvement. The kidney biopsy indications of the patients were as follows: 74 (81%) had RPGN, nine (10%) had nephrotic syndrome, four (4.5%) had nephritic syndrome, and four (4.5%) had asymptomatic urinary abnormalities. In kidney biopsy findings, the median number of total glomeruli, crescentic glomeruli, and globally sclerotic glomeruli were 12 (2-38), 4 (1-31) and 2 (0-27), respectively.

The overall crescentic glomeruli ratio was 43%, cellular crescentic glomeruli ratio was 23%, and globally sclerotic glomeruli ratio was 25%. The underlying diseases of CGN patients were as follows: Seven (7.7%) had anti-GBM glomerulonephritis, 13 (14.3%) had lupus nephritis, 26 (28.6%) had immunoglobulin A nephropathy, four (4.4%) had infection-related glomerulonephritis, one (1%) had membranous glomerulonephritis, and 40 (44%) had ANCA-associated glomerulonephritis. The baseline characteristics of the patients and histopathological findings are shown in Tables 1 and 2.

Differences Between Patients with Non-ESKD and ESKD

Over a median follow-up of 17 months, thirty-four (37%) of the total patients resulted in ESKD and twelve (13%) patients died. The causes of death were infectious complications for six patients, cardiovascular events for four, and gastrointestinal bleeding for two. Follow-up period, SBP, DBP, hemoglobin, hematocrit, and HDL cholesterol all showed significant differences between the groups. The ESKD patients group had a significantly higher rate of prevalence of hypertension (61.7% vs. 35%, $p=0.007$) and need for dialysis at presentation (50% vs. 7%) than in non-ESKD patients group. We also observed significant differences in baseline mean serum creatinine (4.9 ± 2.6 vs. 2.7 ± 1.8 , $p<0.001$) and eGFR (18 ± 14.4 vs. 43.4 ± 37.1 , $p<0.001$) between the ESKD and non-ESKD groups, respectively. The group of patients with ESKD had a higher number of globally sclerotic glomeruli ($p=0.005$), higher percentage of globally sclerotic glomeruli ($p=0.013$), and IFTA score ($p=0.008$) compared to non-ESKD patients group. However, no significant

Table 1: Baseline demographic characteristics, clinical features, and laboratory results of patients with crescentic glomerulonephritis

Parameters	All patients (n=91)
Age (years)	46.4±17.4
Gender (male/female)	54 (59)/37 (41)
Follow-up period (months)	17 (1-160)
Sedimentation (mm/hour)	56.3±31.8
Proteinuria (mg/day)	3690±2654
Hemoglobin (g/dL)	10.1±1.8
Hematocrit (%)	30.5±5.5
Neutrophil-to-lymphocyte ratio	4.9±4
C-reactive protein (mg/L)	30.6±37.4
Albumin (g/dL)	3±0.7
C-reactive protein-to-albumin ratio	11±14.7
Creatinine (mg/dL)	3.5±2.4
eGFR (CKD-EPI) (mL/min/1.73 m ²)	34±33
Total cholesterol (mg/dL)	201±61
LDL cholesterol (mg/dL)	127±50
HDL cholesterol (mg/dL)	40±11
Triglycerides (mg/dL)	174±95
SBP at the time of kidney biopsy (mmHg)	131±13
DBP at the time of kidney biopsy (mmHg)	80±13
Requirement for dialysis at presentation	21 (23)
Presence of macroscopic hematuria	9 (10)
Presence of microscopic hematuria	82 (90)
Presence of diabetes mellitus	10 (11)
Presence of hypertension	41 (45)
Presence of dyslipidemia	59 (65)
Presence of peripheral edema	30 (33)
PR3-ANCA positivity	16 (17.5)
MPO-ANCA positivity	15 (16.5)
Anti-GBM antibody positivity	6 (6.5)
Extrarenal organ involvement	
• Lung	20 (22)
• Ear-nose-throat	4 (4.4)
• Skin	7 (7.7)
• Hematologic	1 (1.1)
• Gastrointestinal	1 (1.1)
• Pericardial	2 (2.2)
Kidney biopsy indications	
• Rapidly progressive glomerulonephritis	74 (81)
• Nephrotic syndrome	9 (10)
• Nephritic syndrome	4 (4.5)
• Asymptomatic urinary abnormalities	4 (4.5)
Data are presented as number (%), mean ± standard deviation, median (minimum-maximum), or number only eGFR: Estimated glomerular filtration rate, CKD-EPI: Chronic kidney disease epidemiology collaboration, LDL: Low-density lipoprotein, HDL: High-density lipoprotein, SBP: Systolic blood pressure, DBP: Diastolic blood pressure, PR3-ANCA: Proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibody, MPO-ANCA: Myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody, GBM: Glomerular basement membrane	

difference was observed in total crescentic glomeruli ratio between the non-ESKD group and the ESKD group (39.4 ± 25.8 vs. 49.5 ± 30.9 , $p=0.129$, respectively). The characteristics and comparisons of the two groups are shown in Tables 3 and 4.

Treatment and Risk Factors Assessment

Of the 91 patients diagnosed with CGN, 76 (83.5%) and 58 (63.7%) received steroids and cyclophosphamide, respectively. Fifty-eight percent of the patients were additionally treated by azathioprine ($n=36$), mycophenolate mofetil ($n=14$), and rituximab ($n=3$). Fourteen patients received therapeutic plasma exchange at the time of diagnosis according to the underlying disease. The treatment protocols were given according to the Kidney Disease Improving Global Outcomes 2012 glomerulonephritis guidelines (17).

For the estimation of ESKD, on ROC analysis the optimal cut-off values for serum creatinine level was 3 mg/dL

Table 2: Histopathological characteristics of patients with crescentic glomerulonephritis

Parameters	All patients (n=91)
Total number of glomeruli	12 (2-38)
Total number of crescentic glomeruli	4 (1-31)
Number of globally sclerotic glomeruli	2 (0-27)
Cellular crescentic glomeruli ratio (%)	23.3 ± 25.7
Total crescentic glomeruli ratio (%)	43 ± 28
Global sclerotic glomeruli ratio (%)	25 ± 24.7
Presence of fibrinoid necrosis	38 (41.8)
Presence of endocapillary proliferation	33 (36.3)
Presence of mesangial proliferation	45 (49.5)
Presence of arteriolar hyalinosis	8 (8.8)
Presence of arteriosclerosis	27 (29.7)
Presence of interstitial inflammation	89 (97.8)
Interstitial fibrosis and tubular atrophy score	
• 0	17 (18.6)
• <25%	44 (48.4)
• 25-50%	23 (25.3)
• >50%	7 (7.7)
Histopathologic diagnosis	
• Anti-GBM glomerulonephritis	7 (7.7)
• Lupus nephritis	13 (14.3)
• IgA nephropathy	26 (28.6)
• Infection-related glomerulonephritis	4 (4.4)
• Membranous glomerulonephritis	1 (1)
• ANCA-associated glomerulonephritis	40 (44)
Data are presented as number (%), mean \pm standard deviation, median (minimum-maximum), or number only GBM: Glomerular basement membrane, IgA: Immunoglobulin A, ANCA: Antineutrophil cytoplasmic antibody	

Table 3: Comparison of the patients' characteristics between the non-ESKD and ESKD groups

Parameters	Non-ESKD (n=57, 63%)	ESKD (n=34, 37%)	p value
Age (years)	46.3 ± 17	46.6 ± 18.3	0.993
Gender			
• Male	32 (56)	22 (65)	0.281
• Female	25 (44)	12 (35)	
Follow-up period (months)	25 (1-160)	8.5 (1-60)	0.001
SBP (mmHg)	127 ± 15	138 ± 20	0.007
DBP (mmHg)	77 ± 11	84 ± 14	0.016
Proteinuria (mg/day)	3720 ± 2848	3640 ± 2334	0.863
Hemoglobin (g/dL)	10.4 ± 1.6	9.6 ± 2.1	0.018
Hematocrit (%)	31.6 ± 4.9	28.5 ± 5.9	0.012
Sedimentation (mm/hour)	54.6 ± 30.3	59.3 ± 34.5	0.653
Neutrophil-to-lymphocyte ratio	4.8 ± 3.7	5.1 ± 4.6	0.682
C-reactive protein (mg/L)	29.1 ± 39.5	33.1 ± 33.8	0.253
Albumin (g/dL)	3 ± 0.7	3 ± 0.6	0.883
C-reactive protein to albumin ratio	10.9 ± 16.2	11.1 ± 11.8	0.267
Creatinine (mg/dL)	2.7 ± 1.8	4.9 ± 2.6	<0.001
GFR (CKD-EPI) (mL/min/1.73 m ²)	43.4 ± 37.1	18 ± 14.4	<0.001
Total cholesterol (mg/dL)	205 ± 64	194 ± 55	0.462
LDL cholesterol (mg/dL)	129 ± 53	123 ± 43	0.674
HDL cholesterol (mg/dL)	42 ± 12	36 ± 8	0.008
Triglycerides (mg/dL)	170 ± 99	181 ± 90	0.523
Need for dialysis at presentation			
• Yes	4 (7)	17 (50)	<0.001
• No	53 (93)	17 (50)	
Presence of macroscopic hematuria	4 (7)	5 (15)	0.189
Presence of microscopic hematuria	53 (93)	29 (85)	0.281
Presence of diabetes mellitus	5 (8.7)	5 (14.7)	0.281
Presence of hypertension	20 (35)	21 (61.7)	0.007
Presence of dyslipidemia	36 (63)	23 (67.6)	0.318
Presence of peripheral edema	16 (28)	14 (41)	0.161
ANCA positivity			
• PR3-ANCA	8 (14)	8 (23.5)	0.168
• MPO-ANCA	11 (19.2)	4 (11.7)	
Patient survival			
• Alive	52 (91)	27 (80)	0.1
• Died	5 (9)	7 (20)	

Data are presented as number (%), mean \pm standard deviation, median (minimum-maximum), or number only

ESKD: End-stage kidney disease, SBP: Systolic blood pressure, DBP: Diastolic blood pressure, eGFR: Estimated glomerular filtration rate, CKD-EPI: Chronic kidney disease epidemiology collaboration, LDL: Low-density lipoprotein, HDL: High-density lipoprotein, ANCA: Antineutrophil cytoplasmic antibody, PR3-ANCA: Proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibody, MPO-ANCA: Myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody

[area under the curve (AUC): 0.76, 95% confidence interval (CI): 0.671–0.866, $p < 0.001$] and for global sclerotic glomeruli ratio was 24% (AUC: 0.65, 95% CI: 0.536–0.770, $p = 0.015$). The ROC curves of serum creatinine level and global sclerotic glomeruli ratio are shown in Figure 1. The Cox regression analysis was used to identify risk factors that predict ESKD. The variables for which $p < 0.20$ was found by univariate analysis were included in the multivariate regression analysis. According to the univariate Cox regression analysis results, gender, global sclerotic glomeruli ratio, total crescentic glomeruli ratio, baseline serum creatinine level, IFTA score and need for dialysis on admission were taken as a candidate variable in multivariate analysis. On multivariate analysis, the requirement for dialysis [hazard ratio (HR): 2.4, 95% CI: 1.06–5.40, $p = 0.034$], the serum creatinine level > 3 mg/dL (HR: 2.92, 95% CI: 1.05–8.10, $p = 0.040$), and IFTA score $> 25\%$ (HR: 2.85, 95% CI: 1.31–6.20, $p = 0.008$) were independent risk factors for the development of ESKD. Risk factors for the development of ESKD are shown in Table 5.

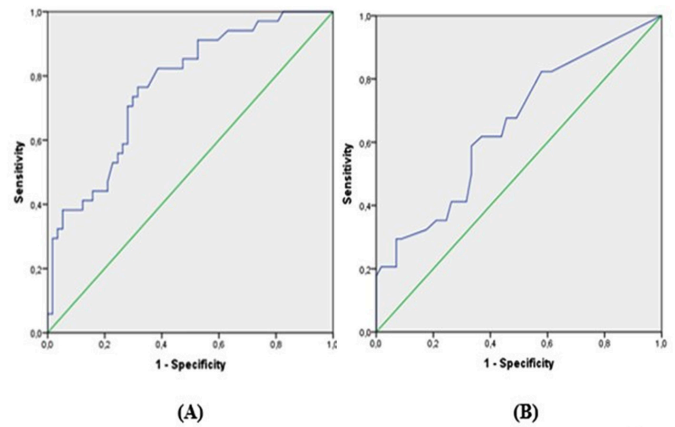


Figure 1: The ROC curve of serum creatinine level and global sclerotic glomeruli ratio for predicting kidney outcome. A) The serum creatinine level of 3 mg/dL was determined to be a cut-off value with a sensitivity of 76% and a specificity of 68%, and the AUC was 0.76. B) The global sclerotic glomeruli ratio of 24% was determined to be a cut-off value with a sensitivity of 62% and a specificity of 63%, and the AUC was 0.65.

Table 4: Comparison of the patients' histopathological findings between the non-ESKD and ESKD groups

Parameters	Non-ESKD	ESKD	p value
	(n=57, 62.7%)	(n=34, 37.3%)	
Total number of glomeruli	12 (2-37)	13 (3-18)	0.340
Total number of crescentic glomeruli	4 (1-24)	5 (1-31)	0.082
Number of globally sclerotic glomeruli	1 (0-10)	4 (0-27)	0.005
Cellular crescentic glomeruli ratio (%)	23.5±24.9	23±27	0.670
Total crescentic glomeruli ratio (%)	39.4±25.8	49.5±30.9	0.129
Globally sclerotic glomeruli ratio (%)	19.9±21.4	33.8±27.5	0.013
Presence of fibrinoid necrosis	25 (43.9)	13 (38.2)	0.381
Presence of endocapillary proliferation	23 (40.4)	10 (29.4)	0.205
Presence of mesangial proliferation	29 (50.9)	16 (47.1)	0.446
Presence of arteriolar hyalinosis	3 (5.3)	5 (14.7)	0.125
Presence of arteriosclerosis	16 (28.1)	11 (32.4)	0.420
Presence of interstitial inflammation	55 (96.5)	34 (100)	0.912
Interstitial fibrosis and tubular atrophy score			0.008
• <25%	44 (77.2)	17 (50)	
• >25%	13 (22.8)	17 (50)	

Data are presented as number (%), mean ± standard deviation, median (minimum-maximum), or number only
 ESKD: End-stage kidney disease

Discussion

In the present study, the results showed that the ESKD group had a high prevalence of hypertension, high levels of SBP and DBP, more advanced kidney failure, and high rate of need for dialysis therapy. Moreover, patients in the ESKD group also had a higher global sclerotic glomeruli ratio, IFTA score, and lower levels of hemoglobin and hematocrit compared with non-ESKD group. In multivariate analysis, we found that the serum creatinine level above 3 mg/dL, need for dialysis treatment, and presence of more than 25% IFTA at the time of diagnosis in CGN patients were independent risk factors for ESKD.

RPGN is a clinical syndrome characterized by a rapid decline in kidney function that typically accompanies CGN and often causes ESKD. Quick action is important here, timely and accurate clinical and pathological diagnosis are essential. Rapid initiation of appropriate therapy is crucial in efforts to reverse irreversible organ damage (18).

As kidney failure advances, especially the presence of need for dialysis therapy at presentation determines the prognosis with regard to mortality and kidney survival. However, it is unclear which cut-off value of serum creatinine level could be indicative of poor kidney outcome (3).

Histologically, a low percentage of normal glomeruli and large extent of IFTA, and extent of interstitial infiltrate are associated with poor kidney outcomes (9,10,19). In a recent study, researchers demonstrated that the specific histopathologic findings, such as histopathologic classification, the severity of arteriosclerosis, and tertiary lymphoid organ formation provide additional information in predicting kidney outcomes among CGN patients.

Table 5: Cox regression analysis: risk factors associated with end stage kidney disease in patients with crescentic glomerulonephritis

Parameters	HR	Univariate			p value	HR	Multivariate		p value
		95% CI		95% CI			p value		
		Low	Up					Low	
Gender (male)	1.62	0.80	3.28	0.181	-	-	-	-	
Globally sclerotic glomeruli ratio (>24%)	2.76	1.37	5.55	0.004	-	-	-	-	
Need for dialysis at presentation	5.18	2.59	10.36	<0.001	2.40	1.06	5.40	0.034	
Creatinine (>3 mg/dL)	6.37	2.80	14.51	<0.001	2.92	1.05	8.10	0.040	
Total crescentic glomeruli ratio	1.01	0.99	1.02	0.190	-	-	-	-	
Interstitial fibrosis and tubular atrophy score (>25%)	4.30	2.03	9.11	<0.001	2.85	1.31	6.20	0.008	

HR: Hazard ratio, CI: Confidence interval

Also, clinical parameters such as age and kidney function at the time of diagnosis were identified as independent predictors of kidney outcomes (20). In a new study reported from the Mayo Clinic, investigators defined a chronicity score on kidney biopsy including chronic changes such as glomerulosclerosis, interstitial fibrosis, tubular atrophy and arteriosclerosis. The chronicity score grades were correlated with the severity of kidney function impairment at presentation. Higher degrees of involvement of each component was correlated with lower eGFR at diagnosis and increased risk of kidney disease progression in patients with ANCA-associated glomerulonephritis (21). The findings of the present study were similar to the findings of the above mentioned studies. We observed that 37% of the patients resulted in ESKD during a median follow-up of 17 months. The degree of decline in kidney function at presentation, need for dialysis therapy, and the presence of IFTA on kidney biopsy were independent prognostic predictors of kidney outcomes in our study.

Recently, the Turkish Society of Nephrology Glomerular Diseases Working Group has published an article regarding the epidemiologic data of patients with RPGN in Türkiye (22). This study's results are consistent with our study results. However, the present study is separated from this study by determining the predictor factors of ESKD in CGN patients. Also, our data were reflected from a tertiary referral center. Thus, we think that our study report can provide detailed information about patient characteristics and risk factors affecting kidney prognosis in CGN patient population from our country.

The kidney prognosis of CGN patients depends on many factors, including the underlying cause, serum creatinine level at presentation, percentage of glomerular involvement, treatment delay, and several specific histopathologic findings. The histopathologic severity, activity, and chronicity of glomerular and tubulointerstitial compartments can predict the prognosis. Although CGN is defined commonly as the presence of >50% crescent in a kidney biopsy, there is no consensus about the term of CGN among pathologists. Also depending on the clinical condition, there may be major diagnostic and clinical

significance in the finding of one fresh crescent formation in the kidney biopsy specimen (2). In this study, our biopsy specimens had various percentages of total crescentic glomeruli, ranging between 10-100%. The mean total crescentic glomeruli ratio was 43% (cellular crescent 23%, fibrocellular crescent 14.5%, and fibrous crescent 5.5%). Approximately one-third of the patients had crescent $\geq 50\%$. When we examined the patients based on different crescent percentages, the group of patients with $\geq 50\%$ crescents had more severe renal insufficiency at presentation and more frequent dialysis requirement. However, total crescentic glomeruli ratio was not a prognostic factor for ESKD in our study. This may be related to relatively small sample size, short duration of follow-up period in our center.

Patients with advanced chronic histopathological findings must be balanced against the possibility of immunosuppressive-related adverse effects. There's no established simple prognostic marker for accurately predicting kidney outcome. Still, the best prognostic marker for all CGN patients is the severity of kidney function impairment at the time of diagnosis (3,18). For this reason, early diagnosis and treatment, increasing awareness of the disease among clinicians and multidisciplinary management of the complex disease are very important for preventing irreversible organ damage and increasing kidney survival in CGN patients.

Study Limitations

The present study had several limitations. This was a single-center retrospective study including a relatively small number of patients with various glomerular disease entities. Therefore, the data of the present study could not be analyzed in a standardized fashion. A large-scale, longer follow-up and multicentre study based on national data are needed to evaluate risk factors for the development of ESKD.

Conclusions

This study demonstrated that the kidney function at the time of diagnosis, need for dialysis therapy, and the presence of IFTA

on kidney biopsy are predictive factors for kidney outcomes in CGN patients. Treatment plans must be individualized according to chronic changes on kidney biopsy and in patients whose kidney function is unlikely to recover. Further studies are needed to define which risk factors are best suited for CGN patients.

Ethics

Ethics Committee Approval: This study protocol was approved by the Ankara University Faculty of Medicine Ethics Committee for Clinical Studies and was in adherence with the Declaration of Helsinki (approval no.: 07-440-18, date: 16.04.2018).

Informed Consent: Written informed consent for participation was not required for this study in accordance with the national legislation and the institutional requirements.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: Ş.E., R.E.S., G.K.Ş., F.K., S.K., Concept: Ş.E., Ş.Ş., Design: Ş.E., Ş.Ş., Data Collection and/or Processing: Ş.E., R.E.S., G.K.Ş., Analysis and/or Interpretation: Ş.E., F.K., S.K., S.Ku., K.K., G.N., K.A., Ş.Ert., Ş.Ş., Literature Search: Ş.E., R.E.S., G.K.Ş., Writing: Ş.E.

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Financial Disclosure: This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public.

References

- Jennette JC, Thomas DB. Crescentic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(Suppl 6):80-82.
- Greenhall GH, Salama AD. What is new in the management of rapidly progressive glomerulonephritis? *Clin Kidney J.* 2015;8:143-150.
- Moroni G, Ponticelli C. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis: Early treatment is a must. *Autoimmun Rev.* 2014;13:723-729.
- Koyama A, Yamagata K, Makino H, et al. Japan RPGN Registry Group. A nationwide survey of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan: etiology, prognosis and treatment diversity. *Clin Exp Nephrol.* 2009;13:633-650.
- Chen S, Tang Z, Xiang H, et al. Etiology and Outcome of Crescentic Glomerulonephritis From a Single Center in China: A 10-Year Review. *Am J Kidney Dis.* 2016;67:376-383.
- Gupta R, Singh L, Sharma A, et al. Crescentic glomerulonephritis: a clinical and histomorphological analysis of 46 cases. *Indian J Pathol Microbiol.* 2011;54:497-500.
- Baldwin DS, Neugarten J, Feiner HD, et al. The existence of a protracted course in crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1987;31:790-794.
- Oudah N, Al Duhailib Z, Alsaad K, et al. Glomerulonephritis with crescents among adult Saudi patients outcome and its predictors. *Clin Exp Med.* 2012;12:121-125.
- Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, et al. Histopathologic classification of ANCA associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:1628-1636.
- Tanna A, Guarino L, Tam FW, et al. Long-term outcome of anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated glomerulonephritis: evaluation of the international histological classification and other prognostic factors. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30:1185-1192.
- Mae Y, Takata T, Ida A, et al. Prognostic Value of Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio and Platelet-To-Lymphocyte Ratio for Renal Outcomes in Patients with Rapidly Progressive Glomerulonephritis. *J Clin Med.* 2020;9:1128.
- Moon JS, Ahn SS, Park YB, et al. C-Reactive Protein to Serum Albumin Ratio Is an Independent Predictor of All-Cause Mortality in Patients with ANCA-Associated Vasculitis. *Yonsei Med J.* 2018;59:865-871.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150:604-612.
- American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care.* 2019;42(Suppl 1):S13-S28.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: *J Hypertens.* 2018;36:1953-2041.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Working Group. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:263-305.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:139-274.
- Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2003;63:1164-1177.
- van Daalen EE, Jennette JC, McAdoo SP, et al. Predicting Outcome in Patients with Anti-GBM Glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13:63-72.
- Lim JH, Han MH, Kim YJ, et al. Novel histopathologic predictors for renal outcomes in crescentic glomerulonephritis. *PLoS One.* 2020;15:e0236051.
- Moura MC, Fervenza FC, Specks U, et al. Kidney Biopsy Chronicity Grading in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody Associated Vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37:1710-1721.
- Aydin Z, Turkmen K, Dede F, et al. Demographic, clinical and laboratory characteristics of rapidly progressive glomerulonephritis in Turkey: Turkish Society of Nephrology-Glomerular Diseases (TSN-GOLD) Working Group. *Clin Exp Nephrol.* 2021;25:173-183.

Evaluating the Utility of L1 Level Measurement as an Alternative to L3 in Assessing Myosteatosi on Computed Tomography

Bilgisayarlı Tomografide Miyosteatozun Değerlendirilmesinde L3'e Alternatif Olarak L1 Seviye Ölçümünün Değerlendirilmesi

Atiye Cenay Karabörk Kılıç, Sümeyra Çayıröz, Sevcihan Kesen Özbek, Mustafa Kaya, Hüseyin Koray Kılıç, Gonca Erbaş

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

Abstract

Objectives: Myosteatosi is a pathology characterized by the accumulation of fat within muscle tissue and serves as a significant indicator for monitoring various medical conditions. Computed tomography (CT) is a useful method for objectively assessing myosteatosi, but exploring alternative anatomical levels for evaluation is necessary. The objective of our study is to investigate the possibility of using the lumbar 1 (L1) level as an alternative to lumbar 3 (L3) level for myosteatosi measurements in CT scans.

Materials and Methods: This retrospective study included 135 participants who underwent abdominopelvic CT scans without contrast. CT scans were performed using a Siemens Somatom Force scanner, and myosteatosi was quantified at the L1 and L3 levels. The abdominal skeletal muscles' cross-sectional area (SMA) and skeletal muscle radiation attenuation (SMRA) values in Hounsfield units (HU) were measured. Statistical analysis included paired t-tests and Pearson correlation coefficients.

Results: SMA at the level of L3 vertebra was statistically significantly higher than that of L1 vertebra ($143.5 \pm 31.4 \text{ cm}^2$; $128.8 \text{ cm}^2 \pm 27.7 \text{ cm}^2$, respectively, $p < 0.001$) We found a significant correlation between SMA of L3 and L1 ($p \leq 0.001$, $r = 0.93$). The difference in SMRA at L3 and L1 vertebrae was small but significant ($37.6 \pm 6.6 \text{ HU}$; $36.5 \pm 6.7 \text{ HU}$, respectively, $p < 0.001$) We also found a significant correlation between the SMRA of L3 and L1 ($p \leq 0.001$, $r = 0.85$).

Conclusion: This study demonstrates a strong correlation between muscle density and area at the L1 and L3 levels. The results of the study support the use of measurements at the L1 level as an alternative to L3 level measurements for evaluating myosteatosi. Future studies could investigate the variations in CT scanners and techniques and explore the reliability and applicability of the results.

Keywords: Myosteatosi, sarcopenia, body composition, computed tomography

Öz

Amaç: Miyosteatoz, kas dokusu içinde yağ birikimi ile karakterize bir patoloji olup, çeşitli tıbbi durumların izlenmesi için önemli bir göstergedir. Bilgisayarlı tomografi (BT), miyosteatozu öznel olarak değerlendirmek için yararlı bir yöntemdir, ancak değerlendirme için alternatif anatomik seviyelerin araştırılması gereklidir. Çalışmamızın amacı, BT taramalarında miyosteatoz ölçümleri için lomber 3 (L3) seviyesine alternatif olarak lomber 1 (L1) seviyesinin kullanılma olasılığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışma, kontrastsız abdominopelvik BT taramaları yapılan 135 katılımcıyı içermektedir. BT taramaları, Siemens Somatom Force tarayıcısı kullanılarak gerçekleştirilmiştir ve miyosteatoz, L1 ve L3 seviyelerinde değerlendirilmiştir. Abdomen iskelet kaslarının kesitsel alanı (SMA) ve Hounsfield birimleri (HU) cinsinden atenuasyon (SMRA) değerleri ölçülmüştür. İstatistiksel analiz, eşleştirilmiş t-testleri ve Pearson korelasyon katsayılarını içermektedir.

Bulgular: L3 omuru seviyesindeki SMA, L1 omuru seviyesine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (sırasıyla $143,5 \pm 31,4 \text{ cm}^2$; $128,8 \text{ cm}^2 \pm 27,7 \text{ mm}^2$, $p < 0,001$). L3 ve L1'in SMA'ları arasında önemli bir korelasyon saptanmıştır ($p \leq 0,001$, $r = 0,93$). L3 ve L1 omurları arasındaki HU

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Atiye Cenay Karabörk Kılıç
Gazi University Faculty of Medicine, Department of Radiology Ankara, Türkiye
Phone: +90 532 733 85 13 E-mail: cenaykili@yaho.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9980-8397
Received/Geliş Tarihi: 11.04.2024 Accepted/Kabul Tarihi: 06.06.2024



cinsinden SMRA değerleri farkı küçük ancak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $37,6\pm 6,6$ HU; $36,5\pm 6,7$ HU, $p<0,001$). L3 ve L1'in SMRA değerleri arasında da önemli bir korelasyon izlenmiştir ($p\leq 0,001$, $r=0,85$).

Sonuç: Bu çalışma, L1 ve L3 seviyelerinde ölçülen SMRA değerlerinde ve SMA sonuçlarında güçlü bir korelasyon olduğunu göstermektedir. Çalışmanın sonuçları, miyosteatoz değerlendirmesi için L3 seviyesi ölçümlerine alternatif olarak L1 seviyesindeki ölçümlerin kullanımını desteklemektedir. Gelecekteki çalışmalar, BT tarayıcıları ve tekniklerindeki varyasyonlarını, sonuçların güvenilirliği ve uygulanabilirliğini araştırabilir.

Anahtar Kelimeler: Miyosteatoz, sarkopeni, vücut kompozisyonu, bilgisayarlı tomografi

Introduction

Myosteatosıs, a condition characterized by the accumulation of fat within muscle tissue, serves as an important marker for monitoring disease progression and predicting survival in various pathological conditions. Sarcopenia, a disorder characterized by both muscle mass and quality decline, is intimately linked to it, along with a decrease in physical function (1). Myosteatosıs and sarcopenia are strong indicators of disease progression and survival in a variety of medical disorders, including different types of cancer, cardiovascular surgery, rheumatologic diseases, infectious infections like coronavirus disease-2019, and other chronic illnesses (2-6). These disorders are associated with various negative outcomes, such as a higher likelihood of falls, physical disability, major complications after surgery, longer hospital admissions, and greater healthcare costs (7).

Several techniques are used to evaluate muscle mass and quality, such as bioelectrical impedance analysis (BIA), dual-X-ray absorptiometry, ultrasound, magnetic resonance imaging (MRI), and computed tomography (CT). While DEXA is effective for measuring muscle mass in the limbs, it may not yield precise measurements for the muscles in the trunk area (8). BIA can also be used, but several factors can impact analysis, such as hydration status and food intake, potentially making it less accurate than other methods (9). US is a widely used technique for quantifying muscle mass and identifying muscle wasting; however, it is operator-dependent and may be influenced by the experience and skill of the operator, leading to inconsistencies in measurements and affecting reliability (10). Although MRI can provide objective measurements of muscle mass and quality, it is a time-consuming and expensive imaging modality that may not be practical for routine clinical use in measuring sarcopenia (11).

CT is a useful method for objectively assessing myosteatosıs. CT has been widely employed as a research instrument to investigate adipose tissue proliferation. CT scans can differentiate between fat and muscle by quantifying tissue attenuation. Within this framework, the observed average decline in muscle tissue indicates the existence of lipids. CT is widely employed as an imaging method to evaluate many acute and chronic medical disorders, including infections, cancer, and rheumatologic diseases. Using CT to measure myosteatosıs

enhances the significance of the initial diagnosis and provides additional value opportunistically (12,13).

In existing literature, several anatomical regions have been explored for measuring myosteatosıs and sarcopenia, with the most commonly used anatomical level being lumbar 3 (L3) (14). Typically, L3 measurements are conducted during abdominal tomography examinations, but they are not part of thoracic tomography scans. However, in certain medical conditions like infectious diseases, lung carcinoma, and interstitial lung disease, sarcopenia relevance may extend to thoracic CT scans, making it an essential consideration (6,15-19). Sarcopenia screening at thorax CT may be considerably managed if the lumbar 1 (L1) level measurement for sarcopenia is shown to be correlated with the L3 level. The aim of this study is to evaluate the possibility of using the lumbar L1 level as an alternative to the lumbar L3 level for measuring myosteatosıs on CT scans when the L3 level is not included in the scan range.

Materials and Methods

The study complied with the Declaration of Helsinki, and was approved by the Ethics Committee and the Institutional Review Board of Gazi University Faculty of Medicine (approval no: 548; date: 04.07.2022).

Since the study was retrospective, the requirement for informed consent was waived.

Patients

This is a retrospective study consisted of a sample of 150 consecutive participants, all of whom were 18 years of age or older and had received abdominopelvic CT scans with non-contrast series as part of CT urography examination for a hematuria workup between January 2018 and June 2022. This examination was chosen because they all had non-contrast series with a standard scanning protocol. To address the potential confounding effect of tissue enhancement on evaluations of muscle attenuation measurements, the study incorporates participants who have received unenhanced CT scans of the abdomen. Injecting intravenous contrast during imaging might impact the accuracy of the results, posing a risk to the dependability of such imaging methods (20). Fifteen subjects were excluded from the study because of metallic hardware artifacts induced by prostheses, as well as motion

artifacts. These variables possess the capacity to influence the precision of the measurements.

CT Scanning Parameters and Evaluation of the Measurements

The CT imaging was conducted using a Somatom Force, a third-generation 192-section dual-source CT scanner by Siemens Healthcare. This scanner undergoes daily calibration with phantoms provided by the manufacturer, ensuring consistent and accurate attenuation measurements. During the non-contrast phase, series were taken of the entire abdomen, including the L1 and L3 levels. The acquisition parameters were: tube voltage 90-kVp, current modulation (4D care dose[®]) with reference 120 mAs, detector configuration 192x0.6 mm, gantry rotation time 0.5 s and a spiral pitch factor of 0.35. An iterative reconstruction algorithm was used with a strength of 3 over 5 (ADMIRE[®]). Images were reconstructed with a slice thickness of 1 mm and a kernel of Br40. Examinations were transferred on a server (syngo.via; Siemens Healthcare, Erlangen Germany). ImageJ, a public domain Java image processing program (version 1.54h) was utilized to quantify myosteatosiz at the L1 and L3 levels in the non-contrast series. An expert radiologist, with a background of twenty years in CT scan analysis selected the areas of interest on axial images. The subcutaneous area above abdominal muscles is first excluded, then rectus abdominis muscles, transverse abdominis muscles, oblique muscles, paraspinal muscles, psoas muscles are drawn manually. In accordance with prior research, we measured the skeletal muscle area (SMA) and skeletal muscle radiation attenuation (SMRA) of the muscles at the L1 and L3 pedicle levels (Figure 1).

The SMRA thresholds are set between -29 Hounsfield units (HU) and 150 HU in the image processing program (21). The ImageJ software enables the identification and distinction of these tissues by utilizing these particular thresholds. In our study, we did not calculate the skeletal muscle index as typically used in sarcopenia studies, which is derived by dividing the limb skeletal muscle mass (SMM) (kg) by the square of the height in meters (m²). This is because our analysis focuses on comparing the L1 and L3 level measurements within the same individual.

Statistical Analysis

Continuous variables in the study were expressed as mean values along with their associated standard deviations. The assessment of data normality was conducted using the Shapiro-Wilk test. To compare measurement values between the L1 and L3 levels within the same subjects, a paired t-test was employed. To evaluate the strength and direction of linear associations between two variables, we computed the Pearson correlation coefficient, which can range from -1 (indicating a complete negative correlation) to +1 (indicating a complete

positive correlation), with 0 signifying no correlation. This statistical analysis was carried out using IBM SPSS software (version 23).

Results

The study included a total of 135 participants, 92 males and 43 females with examinations of unenhanced CT series. The participants ranged in age from 19 to 88 years old, with a mean age of 60.4 ± 13.7 years.

In our study we observed that SMA at the level of L3 vertebra was significantly higher than that of L1 vertebra (143.5 ± 31.4 cm²; 128.8 cm² ± 27.7 mm² respectively, $p < 0.001$) (Figure 2). We found a significant correlation between SMA of L3 and L1 ($p \leq 0.001$, $r = 0.93$). The difference in SMRA at L3 and L1 vertebra was small but significant (37.6 ± 6.6 HU; 36.5 ± 6.7 HU respectively, $p < 0.001$) (Figure 3). We found a significant correlation between SMRA of L3 and L1 ($p \leq 0.001$, $r = 0.85$).

The results are summarized in Table 1.

Discussion

In our study, we found a significant positive correlation between the levels of L1 and L3 in terms of muscle density and muscle area. This suggests that measurements of muscle

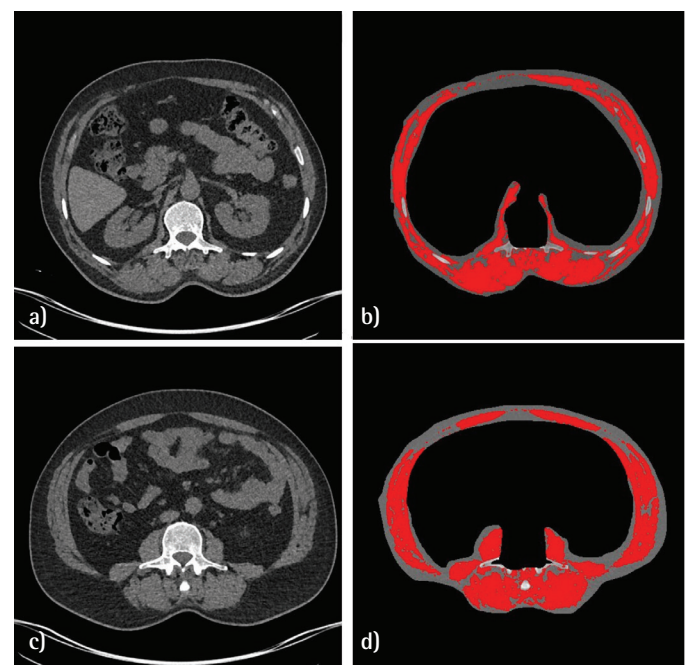


Figure 1: The L1 and L3 pedicle levels are shown in images a) and c), respectively. After excluding the subcutaneous area above the abdominal muscles, the rectus abdominis muscles, paraspinal muscles, oblique muscles, and psoas muscles are manually drawn. The image processing program then identifies and distinguishes muscle attenuation thresholds between -29 and +150 Hounsfield units, which are displayed in red (b) and d)

L1: Lumbar 1, L3: Lumbar 3

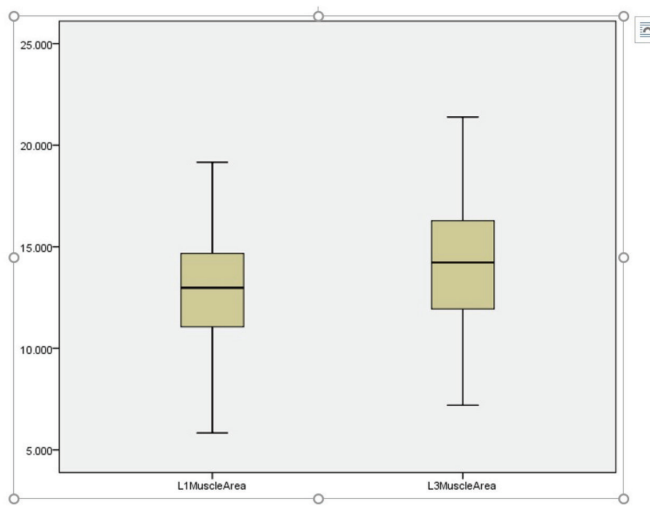


Figure 2: The box plots show skeletal muscle area values at vertebral levels L1 and L3 for the study population, aiding in comparing muscle areas at different spinal levels. This comparison explores the potential of using L1 as an alternative to L3 for detecting sarcopenia

L1: Lumbar 1, L3: Lumbar 3

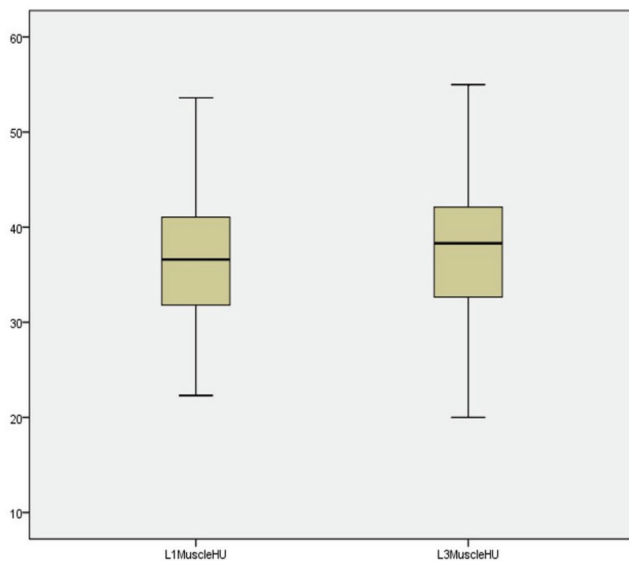


Figure 3: The box plots display skeletal muscle radiation attenuation values at vertebral levels L1 and L3 in the study population, facilitating the comparison of muscle attenuation at different spinal levels

L1: Lumbar 1, L3: Lumbar 3

attenuation and cross-sectional area at L1 could be reliable for detecting sarcopenia, providing comparability to the results from CT scans at L3.

A recent systematic review investigates the potential of using vertebral levels other than the commonly utilized L3 in CT scans for measuring SMM and identifying sarcopenia in individuals with cancer. It notes that not every diagnostic scan covers the L3 level, prompting a search in five databases for studies that measure SMM at higher vertebral slices in cancer patients. However, due to methodological discrepancies, varied sarcopenia thresholds, and a general lack of agreement, the findings do not strongly endorse any vertebral level as a definitive alternative to L3. This underscores the need for further research to provide a standardized technique for evaluating SMM when L3 data is unavailable. This approach aligns with the primary objective of our investigation (14).

Liu et al. (22) investigated the possibility of utilizing L1 level chest CT images to evaluate SMM in a Chinese population. The study shows a significant association between L1 and L3 measurements, similar to our research. This suggests that chest CT scans may have the potential to replace abdomen CT scans for assessing muscle mass, particularly when the L3 level is not included in the scan field (22).

Patients undergo only thorax CT scans in various scenarios, systemic sclerosis is one of these conditions. A study was conducted to analyze muscle mass in patients with systemic sclerosis (16). The researchers used chest CT scans at the L1 level to examine myopenia and myosteatosıs. The findings indicate that measurements taken at the L1 level can effectively detect myopenia and show a strong correlation with clinical outcomes. The study's results have important implications for the diagnosis and treatment of sarcopenia in systemic sclerosis. They show that using chest CT scans to measure skeletal muscle at the L1 level is an effective method as we hypothesize in our study.

The work conducted by Pickhardt (13) examines the efficacy of a completely automated deep learning algorithm in evaluating sarcopenia through the analysis of CT scans. The method involves comparing muscle measurements taken at the L1 and L3 vertebral levels to make predictions about the likelihood of future hip fractures and mortality. The results indicate that measurements taken at the L1 level are similar to those taken at the L3 level, which is widely employed for assessing sarcopenia.

Table 1: The results of statistical analysis exploring the relationship between skeletal muscle area and skeletal muscle radiation attenuation at two different vertebral levels: L1 and L3				
	L1 vertebra level	L3 vertebra level	*p value	^a r
Skeletal muscle area ± SD (cm ²)	128.8±27.7	143.5±31.4	0.001	0.93
Skeletal muscle radiation attenuation ± SD (HU)	36.5±6.7	37.6±6.6	0.001	0.85
*Significance level is set at <0.05, ^a Pearson correlation coefficient SD: Standard deviation L1: Lumbar 1, L3: Lumbar 3, HU: Hounsfield units				

The study's findings suggest that incorporating L1-level assessments can enhance the effectiveness of opportunistic CT screening for sarcopenia by enabling the utilization of both chest and abdomen CT scans. The study emphasizes the usefulness of automated CT-based muscle attenuation assessments in predicting important health outcomes. Although we could not automatically measure muscle attenuation using CT in our study, it is still feasible to utilize thorax CT to assess myosteatosıs and provide additional information to the main objective of the examination in situations where automated measurement is not available (13).

Study Limitations

The study possesses certain limitations, including a rather modest sample size and the inclusion of patients who underwent unenhanced series of abdominal CT scans for a limited diagnosis of hematuria as part of CT urography examination. We chose this examination to examine a non-contrast series with a standard protocol and dose. Nevertheless, a correlation analysis within the same patient was conducted, hence enhancing the reliability of the obtained data. Although numerous studies have previously affirmed the effectiveness of the measurement style, the selection of locations for evaluating SMA and attenuation values was performed manually, potentially resulting in decreased measurement precision. And measurements are made by a single observer in a single institution. Additionally, it should be noted that the study did not incorporate thoracic CT scan data, a crucial component for demonstrating the applicability of the findings to a broader population. If we had chosen non contrast thorax CT examination, it would not be possible to compare levels L1 and L3 measurements, since L3 level is not included in thorax CT examinations. Therefore, additional research must be conducted to validate the findings of this study across various practice contexts, thereby establishing their generalizability.

Conclusion

In conclusion, there exists a correlation between the measures of mass and quality of psoas muscles at the L1 level and those conducted at the L3 level. These measurements have the potential to be utilized in future research to assess the correlation between sarcopenia and can serve as an additional benefit to CT scans without the need for supplementary imaging techniques. Nevertheless, it is imperative to acknowledge the limits of the study, which indicate the necessity for additional research to ascertain the dependability and applicability of the results. Future research fields can study the examination of variations in CT scanners and techniques, as well as the inclusion of more diverse patient populations and examination types.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study complied with the Declaration of Helsinki, and was approved by the Ethics Committee and the Institutional Review Board of Gazi University Faculty of Medicine (approval no: 548; date: 04.07.2022).

Informed Consent: Since the study was retrospective, the requirement for informed consent was waived.

Authorship Contributions

Concept A.C.K.K, H.K.K., G.E., Design A.C.K.K., S.K.Ö., Data Collection or Processing: A.C.K.K, S.Ç., Analysis or Interpretation: A.C.K.K, M.K., H.K.K., Literature Search: A.C.K.K., Writing: A.C.K.K.

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

Financial Disclosure: This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

References

1. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48:16-31.
2. Bir Yucel K, Karabörk Kılıç AC, Sutcuoglu O, et al. Effects of Sarcopenia, Myosteatosıs, and the Prognostic Nutritional Index on Survival in Stage 2 and 3 Gastric Cancer Patients. *Nutr Cancer*. 2023;75:368-375.
3. Aslan V, Kılıç ACK, Sütcüoğlu O, et al. Cachexia index in predicting outcomes among patients receiving immune checkpoint inhibitor treatment for metastatic renal cell carcinoma. *Urol Oncol*. 2022;40:494.e1-494.e10.
4. Furukawa H. Current Clinical Implications of Frailty and Sarcopenia in Vascular Surgery: A Comprehensive Review of the Literature and Consideration of Perioperative Management. *Ann Vasc Dis*. 2022;15:165-174.
5. Manzano W, Lenchik L, Chaudhari AS, et al. Sarcopenia in rheumatic disorders: what the radiologist and rheumatologist should know. *Skeletal Radiol*. 2022;51:513-524.
6. Ahmadiani ES, Ariyanfar S, Soroush M, et al. Role of sarcopenia risk in predicting COVID-19 severity and length of hospital stay in older adults: a prospective cohort study. *Br J Nutr*. 2023;129:1888-1896.
7. Lewis R, Gómez Álvarez CB, Rayman M, et al. Strategies for optimising musculoskeletal health in the 21st century. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019;20:164.
8. Lee K, Shin Y, Huh J, et al. Recent Issues on Body Composition Imaging for Sarcopenia Evaluation. *Korean J Radiol*. 2019;20:205-217.
9. Ugras S. Evaluating of altered hydration status on effectiveness of body composition analysis using bioelectric impedance analysis. *Libyan J Med*. 2020;15:1741904.
10. Perkisas S, Bastijns S, Baudry S, et al. Application of ultrasound for muscle assessment in sarcopenia: 2020 SARCUS update. *Eur Geriatr Med*. 2021;12:45-59.
11. Voegelé D, Otto S, Sollmann N, et al. Sarcopenia - Definition, Radiological Diagnosis, Clinical Significance. *Rofo*. 2023;195:393-405.
12. Amini B, Boyle SP, Boutin RD, et al. Approaches to Assessment of Muscle Mass and Myosteatosıs on Computed Tomography: A Systematic Review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019;74:1671-1678.
13. Pickhardt PJ. Value-added Opportunistic CT Screening: State of the Art. *Radiology*. 2022;303:E41.

14. Vangelov B, Bauer J, Kotevski D, et al. The use of alternate vertebral levels to L3 in computed tomography scans for skeletal muscle mass evaluation and sarcopenia assessment in patients with cancer: a systematic review. *Br J Nutr.* 2022;127:722-735.
15. Recio-Boiles A, Galeas JN, Goldwasser B, et al. Enhancing evaluation of sarcopenia in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) by assessing skeletal muscle index (SMI) at the first lumbar (L1) level on routine chest computed tomography (CT). *Support Care Cancer.* 2018;26:2353-2359.
16. da Rocha DS, Tessari JA, Mainardi NB, et al. Assessment of muscle mass using chest computed tomography-based quantitative and qualitative measurements in patients with systemic sclerosis: A retrospective study with cross-sectional and longitudinal analyses. *Semin Arthritis Rheum.* 2023;59:152168.
17. Kim EY, Kim YS, Park I, et al. Evaluation of sarcopenia in small-cell lung cancer patients by routine chest CT. *Support Care Cancer.* 2016;24:4721-4726.
18. Sanders KJC, Degens JHRJ, Dingemans AC, et al. Cross-sectional and longitudinal assessment of muscle from regular chest computed tomography scans: L1 and pectoralis muscle compared to L3 as reference in non-small cell lung cancer. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:781-789.
19. Derstine BA, Holcombe SA, Ross BE, et al. Skeletal muscle cutoff values for sarcopenia diagnosis using T10 to L5 measurements in a healthy US population. *Sci Rep.* 2018;8:11369.
20. Feng Z, Rong P, Luo M, et al. Influence of Methods Used to Establish Sarcopenia Cutoff Values for Skeletal Muscle Measures Using Unenhanced and Contrast-Enhanced Computed Tomography Images. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2019;43:1028-1036.
21. Gomez-Perez SL, Haus JM, Sheean P, et al. Measuring Abdominal Circumference and Skeletal Muscle From a Single Cross-Sectional Computed Tomography Image: A Step-by-Step Guide for Clinicians Using National Institutes of Health ImageJ. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016;40:308-318.
22. Liu S, Han X, Li J, et al. Feasibility of using chest computed tomography (CT) imaging at the first lumbar vertebra (L1) level to assess skeletal muscle mass: a retrospective study. *PeerJ.* 2023;11:e16652.

Erişkin Non-Kardiyotorasik Cerrahide Preoperatif Göğüs Hastalıkları Konsültasyonlarının İncelenmesi ve Risk Modifikasyonu: Retrospektif Bir Kohort Çalışma

Examination of Preoperative Pulmonology Consultations and Risk Modification in Adult Non-Cardiothoracic Surgery: A Retrospective Cohort Study

Elas Erten¹, Nesrin Öcal², İlnur Oral¹, Deniz Doğan², Fatih Şimşek¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Preoperatif değerlendirme esnasında anestezi doktoru perioperatif süreçte riskli olabileceğini düşündüğü ve/veya semptomları bulunan hastaların tanı ve tedavisi için farklı branşlardan görüş isteyebilmektedir. En sık konsültasyon istenen branşlardan biri de göğüs hastalıkları kliniğidir. Bu çalışmada anestezi polikliniğinde non-kardiyotorasik cerrahi geçirecek hastalardan istenen Göğüs Hastalıkları Konsültasyonu (GHK) nedenlerini ve perioperatif sürece etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada üçüncü basamak bir hastanede Ocak 2022-Temmuz 2022 tarihleri arasında nonkardiyotorasik cerrahi geçirecek 18 yaş üzeri 321 hastadan preoperatif değerlendirme amaçlı istenen GHK'ye ait kayıtlar hastane bilgi kayıt sistemi üzerinden retrospektif olarak incelendi. Hastaların genel özellikleri, planlanan cerrahi tipi, GHK istenme nedenleri, varsa istenen ek tetkikler ve konsültasyon sonucunda verilen risk değerleri ile Postoperatif Pulmoner Komplikasyon (PPK) gelişmiş olanlar incelenip kayıt altına alındı.

Bulgular: Anestezi polikliniğine preoperatif değerlendirme amaçlı gelen 13.342 hastanın 321'inden GHK istenmişti. Bu hastaların 146'sı (%45,5) erkek ve 65,3±12,7 yaş aralığında, 175'i (%54,5) kadın ve 62,7±14,7 yaş aralığındaydı. En sık genel cerrahi kliniğince opere edilecek hastalardan konsültasyon istenmişti. En sık konsültasyon isteme nedeni tanısız pulmoner semptom/bulgu saptanmasıydı (%52,95). GHK tamamlayan hastaların %2,32'sinde PPK geliştiği ve göğüs hastalıkları doktoru tarafından verilen risk ile PPK arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edildi (p=0,146). Bununla Amerikan Anestezistler Derneği skoru ile PPK arasında anlamlı ilişki olduğu tespit edildi (p=0,048).

Sonuç: Hastaların doğru risk sınıflandırması ve eğer gerekiyorsa ilgili branşlardan alınan konsültasyonlar ile multidisipliner bir yaklaşımla dikkatli şekilde hazırlanması postoperatif komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Konsültasyon, göğüs hastalıkları, preoperatif, değerlendirme

Abstract

Objectives: During the preoperative evaluation, the anesthesiologist may request opinions from different branches for the diagnosis and treatment of patients who may be risky in the perioperative process and/or have symptoms. One of the most frequently consulted branches is the chest diseases clinic. In this study, we aimed to investigate the causes of Chest Disease Consultation (CDC) requested from patients who will undergo non-cardiothoracic surgery in anesthesia outpatient clinic and their effects on perioperative process.

Materials and Methods: In this study, the records of CDC requested for preoperative evaluation from 321 patients over the age of 18 who underwent non-cardiothoracic surgery in a tertiary care hospital between January 2022 and July 2022 were retrospectively examined through the hospital information record system. The general characteristics of the patients, the type of surgery planned, the reasons for requesting CDC, the additional examinations requested if any, the risk values given as a result of the consultation and those who developed Postoperative Pulmonary Complication (PPC) were examined and recorded.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ela Erten

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 533 812 03 65 E-posta: drelacaliskan@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-2820-5625

Geliş Tarihi/Received: 02.10.2023 Kabul Tarihi/Accepted: 07.06.2024



Results: Of the 13,342 patients who came to the anesthesia outpatient clinic for preoperative evaluation, 321 patients were asked for CDC. Of these patients, 146 (45.5%) were male and 65.3±12.7 years old and 175 (54.5%) were female and 62.7±14.7 years old. Consultation was requested from the patients to be operated by the General Surgery Clinic most frequently. The most common reason for requesting consultation was the detection of undiagnosed pulmonary symptoms/signs (52.95%). It was found that 2.32% of the patients who completed CDC developed PPC and there was no significant relationship between the risk given by the CD doctor and PPC (p=0.146). However, there was a significant relationship between American Society of Anesthesiologists score and PPC (p=0.048).

Conclusion: Accurate risk stratification and, if necessary, careful preparation of patients with a multidisciplinary approach with consultations from related branches are important for the prevention of postoperative complications.

Keywords: Consultation, pulmonology, preoperative, evaluation

Giriş

Preoperatif değerlendirmenin amacı, intraoperatif veya postoperatif dönemde oluşabilecek komplikasyonlara aday olan hastaları belirlemek ve gerekli hazırlıkları yapmaktır. Risk taşıyan hastaların erken belirlenmesi, postoperatif görülebilecek komplikasyonların azaltılması açısından önemlidir (1). Konsültasyonlar, preoperatif değerlendirme sırasında hastanın primer tanısı ile açıklanamayan veya komorbidite oluşturan hastalıklar ve/veya semptomlar için tanı ve tedavi desteği sağlanması amaçlı farklı branşlardan alınan görüşlerdir (2). Diğer yandan konsültasyon istem endikasyonlarının iyi belirlenmesi ise gereksiz tetkik ve iş gücü kaybının önlenmesi açısından son derece önemlidir.

Pulmoner yakınması bulunan veya herhangi bir yakınması olmaksızın operasyon sonrası pulmoner komplikasyonlar yönünden riskli hastaları belirlemek ve perioperatif süreç boyunca hastayı dikkatli izlemek son derece önemlidir. Postoperatif pulmoner komplikasyonlar (PPK) ciddi morbidite ve mortalite nedenleri arasındadır. Ayrıca hastanede kalış süresini artırarak iş gücü ve maddi kayba neden olmaktadır (3,4). Literatürde PPK insidansının %2 ile 40 arasında değiştiği belirtilmiştir (5). Preoperatif pulmoner değerlendirmede anamnez, fizik muayene en önemli basamaklar olup hastanın şikayetlerine ve bulgularına göre akciğer grafisi, solunum fonksiyon testleri (SFT'ler), kardiyopulmoner egzersiz testi, arter kan gazı analizi ve ileri görüntüleme yöntemleri de istenebilir (6). Preoperatif pulmoner değerlendirme sürecinde anestezi uzmanları daha ileri değerlendirme ve/veya tedavi desteği amaçlı göğüs hastalıkları konsültasyonuna (GHK) başvurabilmektedirler.

Çalışmamızın primer amacı non-kardiyotorasik cerrahi geçirecek erişkin hastalardan preoperatif anestezi değerlendirme esnasında istenilen GHK'nin perioperatif süreçteki etki ve katkısının gösterilmesidir. İkincil amacı ise göğüs hastalıkları uzmanınca verilen preoperatif risk değeri ile PPK arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma non-kardiyotorasik cerrahi nedeniyle anestezi polikliniğine ameliyat öncesi tıbbi değerlendirme için başvuru,

anestezi uzmanı tarafından GHK istene erişkin hastaların verilerinin analiz edildiği, tek merkezli, retrospektif bir kohort çalışmadır. Çalışmamız, yerel etik kurulu tarafından onaylandı ve Helsinki Bildirgesi'nde belirtilen etik ilkelere uygun olarak yürütüldü. Retrospektif bir çalışma olduğundan, hastalardan gönüllü aydınlatılmış onam formu alınmadı. Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (karar no.: 2023/71, tarih: 12.04.2023).

Hastanemiz üçüncü basamak hastane olup, elektif cerrahi planlanan tüm hastalar anamnez ve fizik muayene, işleme göre değişen kan sonuçları, elektrokardiyografi, akciğer grafisi gibi verilerle birlikte anestezi uzmanı tarafından değerlendirilmektedir. Preoperatif tıbbi değerlendirme için Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği'nin Preoperatif Değerlendirme Anestezi Uygulama Rehberi kullanılmaktadır (7). Anestezi uzmanı tarafından aktif şikayeti olan, ek hastalıkları bulunan ve/veya yaş, kilo, cerrahi işlem tipi gibi değişkenlere bağlı olarak ileri tetkik ve değerlendirmeye ihtiyaç duyulan hastalara ilgili branşlardan konsültasyon istenmektedir. Konsültasyon sonucundaki ek öneriler ve/veya verilen riskler hem bilgisayar kayıt sistemine hem de anestezi preoperatif değerlendirme formuna işlenmektedir. Hastanemiz göğüs hastalıkları kliniğinde preoperatif dönemde konsültasyon istene hastaların değerlendirilmesinde Assess Respiratory Risk in Surgical Patients in Catalonia (ARISCAT) risk skorlamasından faydalanılmaktadır. ARISCAT risk skorlamasında hasta ile ilgili; yaş, preoperatif SPO₂ değeri, önceki aydaki akut solunum yolu enfeksiyonu öyküsü, preoperatif anemi, cerrahi insizyon yeri, cerrahi işlem süresi ve acil cerrahiler olmak üzere yedi bağımsız risk faktörü olmak üzere yedi parametre değerlendirildi (Tablo 1) (1).

Çalışmada; hastanemiz anestezi polikliniğine 1 Ocak 2022-1 Temmuz 2022 (6 ay) tarihleri arasında başvuran non-kardiyotorasik cerrahi geçirecek, hastane kayıt sisteminde verileri tam olan, 18 yaş ve üstü hastalar tarandı. Hastane bilgi sisteminden bu hastaların yaş (yıl), cinsiyet (kadın/erkek), boy (cm), ağırlık (kg), vücut kitle indeksi (kg/m²), Amerikan Anestezistler Derneği (ASA) skoru (I/II/III/IV), tanıları ve planlanan cerrahi tipi, cerrahi girişim riski (düşük/orta/yüksek), GHK sonuçları incelenerek kayıt altına alındı. Ayrıca hastaların GHK endikasyonu, göğüs hastalıkları uzmanı tarafından

belirlenen risk grubu (düşük/düşük-orta/orta/orta-yüksek/yüksek), varsa göğüs hastalıkları uzmanı tarafından istenen ek tetkikleri, GHK talebinin anestezi onay sürecini geciktirdiği gün sayısı ve değerlendirme sonrası yapılan öneriler ile PPK gelişip gelişmediği hastane bilgi sistemi üzerinden incelenip, kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışma sonunda elde edilen verilerin istatistiksel analizinde SPSS for Mac Version 20.00 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket program kullanıldı. Sürekli değişkenler minimum, maksimum, ortalama \pm standart sapma; kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadıkları Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin analizi ki-kare testi ile yapıldı. Gruplar arasında normal dağılım gösteren ortalamalar Student's t-testi ile, normal dağılım göstermeyenler Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ esas alındı.

Bulgular

Bu altı aylık süreçte anestezi polikliniğinde 13.342 hasta değerlendirildi. Bu hastaların non-kardiyotorasik cerrahi geçirecek olan 321'inden GHK istenmiş olup bunların 146'sı (%45,5) erkek, 175'i (%54,5) kadın hastaydı. Bu hastaların erkek ve kadınlarda yaş ortalaması sırası ile $65,3 \pm 12,7$ 'ye karşılık $62,7 \pm 14,7$ idi ($p=0,089$). GHK istenen hastaların %17,75'i sigara kullanıyorken, %49,22'si hiç sigara kullanmamış ve %33,2'si sigarayı bırakmışlardı. Konsültasyon istenen hastaların ASA skorlamaları en sık ASA II (%52,95) idi (Tablo 2).

Tablo 1: ARISCAT risk skalası		
Risk faktörleri		Risk skoru
Yaş, yıl	≤ 50	0
	51-80	3
	> 80	16
Preoperatif O ₂ satürasyonu	≥ 96	0
	%96-95	8
	\leq %90	24
Son 1 ayda akciğer enfeksiyonu varlığı		17
Preoperatif anemi, hemoglobin ≤ 10 g dL ⁻¹		11
Cerrahi kesi	Üst abdominal	15
	İntratorasik	24
Ameliyat süresi	≤ 2 saat	0
	2-3 saat	16
	> 3 saat	23
Acil ameliyat		8
Risk sınıfı (%)	Düşük	< 26 (1,6)
	Orta	26-44 (13,3)
	Yüksek	> 44 (42,1)

ARISCAT: Assess Respiratory Risk in Surgical Patients in Catalonia

En sık genel cerrahide, sonra sırasıyla gastroenteroloji ve ürolojide anestezi altında işlem planlanan hastalardan GHK istenmişti (Tablo 3). Operasyon alanına göre GHK istenme sebeplerinin dağılımı gruplar arasında anlamlı fark göstermiyordu ($p=0,062$). Operasyon alanına göre ASA skorlarının dağılımı da gruplar arasında anlamlı fark göstermiyordu ($p=0,261$).

Hastalardan GHK istenmesinin en sık nedenleri 170 (%52,95) hastada tanısız pulmoner semptom/bulgu saptanması, 76 (%23,67) hastada tanılı havayolu hastalığı varlığı/öyküsü, 56 (%17,44) hastada tanısız radyolojik bulgu saptanması şeklindeydi (Tablo 4).

Göğüs hastalıkları hekimi tarafından incelenen postero-anterior akciğer (PAAC) filmlerinde en sık %39,2 segmenter değişiklikler görülmüşken, %30,56'sı normal olarak değerlendirilmişti. Göğüs hastalıkları doktoru tarafından

Tablo 2: Preoperatif GHK istenen hastaların ASA skorları ve demografik özellikleri

		Hasta sayısı (n)	%
Cinsiyet	Erkek	146	45,5
	Kadın	175	54,5
VKİ (kg/m ²)		26,8	
Yaş, yıl	Erkek	$65,3 \pm 12,7$	$p=0,089^*$
	Kadın	$62,7 \pm 14,7$	
Sigara	Kullanıyor	57	17,8
	Kullanmamış	158	49,2
	Bırakmış	106	33
ASA skoru	I	30	9,34
	II	170	52,95
	III	116	36,13
	IV	5	1,55

*Ki-kare

GHK: Göğüs hastalıkları konsültasyonu, ASA: Amerikan Anestezistler Derneği, n: Hasta sayısı, VKİ: Vücut kitle indeksi

Tablo 3: Preoperatif GHK istenen hastaları opere edilecek klinikler

Opere edilecek klinik	n	%
Genel cerrahi	77	23,98
Gastroenteroloji	73	22,74
Üroloji	37	11,52
Kadın hastalıkları ve doğum	36	11,21
Göz	30	9,34
Ortopedi	20	6,23
Beyin cerrahisi	18	5,60
KBB	13	4,04
Plastik cerrahi	12	3,73
KVC (Periferik vasküler cerrahi)	5	1,55

*Tanımlayıcı istatistik

GHK: Göğüs hastalıkları konsültasyonu, KBB: Kulak Burun Boğaz, KVC: Kalp ve Damar Cerrahisi, n: Hasta sayısı

%33,76'sına ek tetkik istenmiş olup en sık istenen tetkikler toraks bilgisayarlı tomografi (BT) (41 hasta), SFT (27 hasta) ve yüksek çözünürlüklü BT (18 hasta) şeklindeydi.

GHK sonrası hastaların %17,27'sine herhangi bir öneride bulunulmamışken, %76,74'üne tedavi planlanmıştı (Tablo 5). Anestezi doktoru tarafından GHK istenen hastaların 20'si konsültasyona gitmezken, 30 hastada operasyonunun ertelenmesine karar verildi. GHK alınan hastaların yedisinde (%2,32) postoperatif dönemde solunumsal komplikasyon geliştiği tespit edildi.

ASA ve GHK sonucunda önerilen risk gruplarının ilişkisi incelendi (Tablo 6). Bu sonuçlara göre ASA ve GHK risk grubu arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,150$).

GHK sonucunda önerilen risk grubu ile PPK arasındaki ilişkiler de incelendi (Tablo 7). GHK sonucu ile PPK gelişme riski arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü ($p=0,146$).

Bununla birlikte ASA skoru ile PPK gelişme durumu arasındaki

GHK istenme nedeni	n	%
Tanımsız pulmoner semptom/bulgu saptanması	170	52,95
Tanımlı havayolu hastalığı varlığı/öyküsü	76	23,67
Tanımsız radyolojik bulgu saptanması	56	17,44
Tanımlı akciğer parankimal hastalık varlığı/öyküsü	10	3,11
Tanımlı pulmoner vasküler hastalık varlığı/öyküsü	9	2,80

*Tanımlayıcı istatistik
GHK: Göğüs hastalıkları konsültasyonu, n: Hasta sayısı

GH önerisi	n	%
Preoperatif tedavi	112	37,20
Yeni ilaç tedavisi	83	27,57
Öneri yok	52	17,27
Yeni ilaç tedavisi + Preoperatif tedavi	36	11,96
Diğer öneriler	18	5,98

*Tanımlayıcı istatistik
GHK: Göğüs hastalıkları konsültasyonu, GH önerisi: Göğüs hastalıkları önerisi, n: Hasta sayısı

Risk düzeyi	ASA I, n (%)	ASA II, n (%)	ASA III, n (%)	ASA IV, n (%)
Düşük	18 (60)	63 (39,4)	30 (28)	2 (50)
Düşük-orta	1 (3,3)	12 (7,5)	8 (7,5)	1 (25)
Orta	5 (16,7)	30 (18,8)	23 (21,5)	-
Orta-yüksek	-	15 (9,4)	16 (15)	-
Yüksek	6 (20)	40 (25)	30 (28)	1 (25)

* $p=0,150$ (Ki-kare testi)
GHK: Göğüs hastalıkları konsültasyonu, ASA: Amerikan Anestezistler Derneği, n: Hasta sayısı

ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak sınırdan anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ($p=0,048$). Bu anlamlılık ASA skoru II ve III olan hasta grubunda PPK gelişme oranının daha yüksek olmasından kaynaklanıyordu (Tablo 8).

Tartışma

Preoperatif değerlendirme esnasında risk taşıyan hastaların belirlenmesi, perioperatif süreçte görülebilecek komplikasyonların azaltılması açısından son derece önemlidir. Preoperatif değerlendirmede gerekli görülen durumlarda hastalar diğer kliniklere konsülte edilerek komorbidite oluşturan ek hastalıklar için tanı ve tedavi desteğinin sağlanması amaçlanmaktadır. Bu amaçla en sık istenen konsültasyonlardan birisi GHK'dir.

Çalışmada cerrahi planlanan hastalarda preoperatif değerlendirme esnasında GHK istenen hastalar değerlendirildi. Cerrahi öncesi preanestezik değerlendirme için anestezi polikliniğine başvuran hastaların %2,40'ından GHK istendiği ve konsültasyonu sonuçlandıranların %9,96'sında solunumsal problemler nedeniyle işlemi erteleme kararı verildiği saptandı. GHK sırasında ek tetkik istenen hastaların %57,57'sinde anestezi onamı alma sürecinin uzadığı, bununla birlikte çoğunlukla (%77,74) GHK'lerin aynı gün içerisinde tamamlanarak anestezi onamı alma sürecinin uzamadığı tespit edildi. Bu sonuçtan yola çıkarak hastanemizde preoperatif hasta değerlendirme sürecinde GHK'nin anestezi onamı alma sürecini uzatmadığı kanaatindeyiz.

Risk düzeyi	PPK	
	Evet, n (%)	Hayır, n (%)
Düşük	-	-
Düşük-orta	1 (4,5)	21 (95,5)
Orta	3 (5,2)	55 (94,8)
Orta-yüksek	-	31 (100)
Yüksek	3 (3,9)	74 (96,1)

* $p=0,146$ (Ki-kare testi)
PPK: Postoperatif pulmoner komplikasyon, n: Hasta sayısı

ASA	PPK, n (%)	
	Evet	Hayır
I	0	30 (100)
II	1 (0,6)	159 (99,4)
III	6 (5,6)	101 (94,4)
IV	0	4 (100)

* $p=0,048$ (Ki-kare testi)
PPK: Postoperatif pulmoner komplikasyon, ASA: Amerikan Anestezistler Derneği, n: Hasta sayısı

Literatür incelendiğinde GHK ile ilgili çalışmalar sıklıkla tüm branşlardan istenen konsültasyonların incelendiği tek merkezli çalışmalardır (3,8-11). Yapılan çalışmalar incelendiğinde bizden farklı olarak araştırmaların hepsinin göğüs hastalıkları kliniğince yapıldığını görmekteyiz. Çalışmamız GHK'lerin anestezi doktorları tarafından nasıl yorumlandığı hakkında bir ilktir.

Annakkaya ve ark. (3), Öztürk ve ark. (8), Balbay ve ark. (9), Uluorman ve ark. (10) ve Arslan ve ark. (11) yaptıkları çalışmalarda sırasıyla toplam 510, 398, 152, 285 ve 130 olgu incelemiştir. Bu çalışmalardan Uluorman ve ark. (10) çalışmamıza benzer şekilde sadece preoperatif istenen GHK'leri değerlendirmiştir. Annakkaya ve ark. (3), Öztürk ve ark. (8), Balbay ve ark. (9) ve Arslan ve ark. (11) ise hastane genelinde tüm kliniklerce istenen içinde preoperatif değerlendirmelerin de dahil olduğu GHK'leri incelemişler ve preoperatif olarak pulmoner değerlendirme yapılan olguların sıklığını sırasıyla %8, %31,1, %47 ve %40,8 oranında bulmuşlardır. Bu çalışmalardan da görüldüğü üzere göğüs hastalıkları kliniklerinden istenen konsültasyonlarda preoperatif değerlendirme önemli bir yüzdeye sahiptir. Annakkaya ve ark. (3) çalışmalarında preoperatif GHK isteğinin daha düşük olma nedeni olarak hastanelerinde preoperatif değerlendirmenin poliklinikte sıklıkla yapıldığını ve kendilerinin sadece yatan hastalardan istenen GHK'leri incelemeleri olduğunu belirtmişlerdir. Uluorman ve ark. (10) bizim çalışmamıza benzer şekilde üçüncü basamak hastanede ama bizden farklı olarak sadece yatan hastalardan istenen preoperatif GHK'leri retrospektif olarak değerlendirmişlerdir. Üç aylık bir dönemde 936 hastayı tarayıp 285'inden preoperatif GHK konsültasyonu istendiğini (%30,4) saptamışlardır (10). Çalışmamızda altı aylık süreçte anestezi polikliniğine gelen 13.342 hastanın değerlendirilip 321'inden preoperatif GHK istendiği ve bu oranın da %2,40 olduğu tespit edildi. Uluorman ve ark.'nın (10) yaptığı çalışmada preoperatif konsültasyonların %88'i onay alırken, çalışmamızda bu oran %91,58 idi.

Preoperatif akciğer grafilerinin PPK'leri öngörmede hasta öyküsüne ve fizik muayeneye önemli bir değer katmadığı, bununla birlikte anormal radyografik bulguların PPK'lerle sıklıkla ilişkilendirildiği belirtilmektedir (4,12). Asemptomatik hastalarda preoperatif solunum sistemini değerlendirmede rutin olarak PAAC grafisine gerek olmadığı belirtilmektedir (13). American College of Physicians bilinen kardiyopulmoner hastalığı olanlar ile 50 yaş üstü abdominal ve/veya torasik aort anevrizması cerrahisi geçirecek hastaların preoperatif değerlendirmesinde PAAC grafisi çekilmesini önermektedir (14). Joo ve ark. (15) yaptıkları araştırma sonucunda preoperatif akciğer grafisi çekilen hastalarla çekilmeyen hastaların PPK oranları arasında bir fark olmadığını tespit etmişlerdir. Bununla birlikte hastanemizde 18 yaş altı hastalar ve gebeler hariç preanestezik değerlendirmede PAAC grafisi rutin olarak istenilmektedir. Yapılacak yeni çalışmalar ile preoperatif akciğer filmi istenmesinin perioperatif

döneme katkısı ve gerekliliği araştırılarak rutin preoperatif dönemde istenilmeli mi sorusuna cevap bulunmasının faydalı olacağını düşünüyoruz. Çalışmada preoperatif GHK istenme nedenleri incelendiğinde PAAC'nin şüpheli değerlendirilmesi üzerine istenme oranı %17,44 olarak tespit edildi. Bununla birlikte anestezi doktoru tarafından şüpheli görülen PAAC grafilerinin %17,85'inin göğüs hastalıkları doktorları tarafından normal olarak değerlendirildiği görüldü. Anestezi ve göğüs hastalıkları kliniklerinin beraber yapacakları ortak çalışmalar ve eğitimlerle PAAC grafisini doğru değerlendirme oranlarının daha da artacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda GHK istenen hastaların %29,56'sından ek tetkik istendiğini ve en sık toraks BT (%13,95) istendiğini saptadık. Çalışmalarda BT'nin aşırı kullanımının hastaya getirdiği radyasyonun tetiklediği malignensi riskine ve yüksek maliyete dikkat çekilmektedir (16). Hastalarımıza preanestezik değerlendirmede PAAC grafisi istenip bunların göğüs hastalıkları doktoru tarafından değerlendirildikten sonra gerekli olan hastalardan toraks BT istendiği için gereksiz istek yapılmadığını düşünüyoruz. Arslan ve ark. (11) ve Balbay ve ark.'nın (9) yaptıkları çalışmalarda en sık istenen ek tetkikler sırasıyla %66 ve %28,9 oranında SFT idi. Uluorman ve ark. (10) ve Özgür ve ark. (8) çalışmalarında göğüs hastalıkları tarafından en sık istenen tetkikleri belirtmemekle beraber hastaların çoğunda PAAC grafilerinin bulunduğunu belirtmişlerdir. Araştırmamızda hastaların %7,97'sinden göğüs hastalıkları doktoru tarafından SFT isteği yapıldığı saptandı. Türk Toraks Derneği'nin 2014 Preoperatif Değerlendirme Uzlaşma Raporu'na göre yılda 20 paket veya daha fazla sigara kullanımı olan, bilinen bir akciğer hastalığı olan, solunum sistemine ait semptomları olan, 60 yaş üzerinde sigara kullanımıyla birlikte nefes darlığı şikayeti olup, kardiyak, üst batin veya uzun sürecek alt batin cerrahisi planlanan tüm hastalarda spirometri endikasyonu olduğu belirtilmiştir (17). Çalışmada SFT istenen hastaların da bu endikasyonlardan en az birini içerdiği tespit edildi.

PPK'ler solunum sistemini etkileyen; atelektazi, trakeobronşit, postoperatif pnömoni, akut solunum sıkıntısı sendromu, plevral effüzyon, pnömotaraks, pulmoner emboli, solunum yetmezliği gibi değişik şiddetlerde görülebilen, buna bağlı olarak da morbidite ve mortaliteye yol açıp hastanede yatış süresini arttıran cerrahi komplikasyonlar olarak tanımlanabilir (3,18). Yapılan çalışmalarda PPK oranının %2'den %40'a varan sıklıklarda olduğu bildirilmiştir (4,19). PPK riskini önceden tespit edebilmek morbitite ve mortalite açısından son derece önemlidir. ASA skorlaması anestezi uzmanları tarafından hastanın fiziksel durumunu değerlendirmek ve ameliyattan önce sağlık durumları hakkında sübjektif bir tanım yapmak ve son zamanlarda perioperatif riski tahmin etmek içinde kullanılan klinik bir sınıflandırmadır (20,21). ASA ile PPK arasında anlamlı bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (1,22). ASA sınıf ≥ 2 olan hastalarda,

PPK'lerin daha sık görüldüğü bildirilmiştir (4). Uluorman ve ark.'nın (10) yaptığı çalışmada GHK istenen hastaların %3,8'inde solunumsal komplikasyon geliştiği ve bunların göğüs hastalıkları doktorlarının preoperatif değerlendirmeleriyle uyumlu olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte göğüs hastalıkları kliniğince hangi skorlama sisteminin kullanıldığıyla ilgili herhangi bir bilgi verilmemiştir. Çalışmamızda GHK sonuçlandıran hastaların %2,32'sinde PPK geliştiğini ve ASA skoru yüksek olanlarda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha fazla görüldüğü tespit edildi ($p=0,048$). Bununla birlikte GHK sonucunda verilen risk değeri ile PPK arasında anlamlı bir ilişki olmadığı ($p=0,146$) ve hastaların GHK risk değerlendirmesi ile ASA skorlaması arasında da anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edildi ($p=0,150$).

Hastanemiz göğüs hastalıkları kliniğince preoperatif pulmoner değerlendirmede her ne kadar ARISCAT risk skorlama sisteminden faydalanılsa da ARISCAT risk skorlamasının Türkiye validasyon çalışması henüz yapılmamıştır. Erbesler (23) ortopedik cerrahi geçiren hastalarda PPK riskini belirlemede ASA ve ARISCAT skorlamalarını karşılaştırmış ve anlamlı bir fark bulamamıştır. Küpeli ve ark. (24) ise renal transplant sonrası pulmoner komplikasyon riskini belirlemede ARISCAT risk indeksinin ASA skorlama sistemine göre daha güvenilir olduğunu belirtmişlerdir. Kara ve ark. (25) da majör abdominal cerrahi geçiren hastalarda ARISCAT risk skorunun PPK'yi belirlemede etkili olurken ASA sınıflamasıyla PPK arasında anlamlı bir ilişki bulamadıklarını belirtmişlerdir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın bazı limitasyonları mevcuttu. Çalışmanın ilk limitasyonu retrospektif olarak tasarlanması kabul edilebilir. Ayrıca çalışmanın tek merkezli olması ve hasta sayısının az olması da birer limitasyon olarak değerlendirilebilir. Göğüs hastalıkları kliniğince preoperatif dönemde henüz validasyonu yapılmamış olmasına rağmen ARISCAT risk indeksinden faydalanılıyor olması da başka bir limitasyondur. Sonuçların daha büyük bir örneklem testi ile doğrulanması gerekebilir. Ayrıca, çalışmamızın yapısı gereği preoperatif GHK'ye gerek olup olmadığı konusunda kesin yargılara varılamaz.

Sonuç

Preoperatif değerlendirme esnasında uygun endikasyon ile istenen konsültasyonların perioperatif süreçte morbidite ve mortalite üzerine olan katkısı çok önemlidir. Ancak gereksiz istenen konsültasyon ciddi iş gücü ve zaman kaybına neden olmaktadır. Preoperatif süreçte konsültasyon talebinde bulunmadan önce ilgili branşa ait risk skorlamaları ve tedavi stratejileri mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. PPK riski yüksek değerlendirilen hastaların perioperatif süreçte multidisipliner bir yaklaşımla anesteziyoloji, göğüs hastalıkları ve cerrahi yapacak ilgili klinik tarafından ortak takip edilmesi olası

komplikasyon riskini azaltacaktır. PPK riski taşıyan hastaların değerlendirilmesiyle ilgili göğüs hastalıkları ve anesteziyoloji kliniklerinin beraber yapacakları eğitimlerin de faydalı olacağını düşünüyoruz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (karar no.: 2023/71, tarih: 12.04.2023).

Hasta Onayı: Retrospektif bir çalışma olduğundan, hastalardan gönüllü aydınlatılmış onam formu alınmadı.

Yazarlık Katkıları

Konsept: E.E., N.Ö., İ.O., D.D., F.Ş., Dizayn: E.E., N.Ö., İ.O., D.D., F.Ş., Veri Toplama veya İşleme: E.E., N.Ö., İ.O., D.D., F.Ş., Analiz veya Yorumlama: E.E., N.Ö., İ.O., D.D., F.Ş., Literatür Arama: E.E., N.Ö., İ.O., D.D., F.Ş., Yazan: E.E., N.Ö., İ.O., D.D., F.Ş.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

- Canet J, Gallart L, Gomar C, et al. ARISCAT Group. Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort. *Anesthesiology*. 2010;113:1338-1350.
- Wiener-Kronish JP, Albert RK. Preoperative evaluation. In: Murray JF, Nadel JA, W.B, eds. *Textbook of Respiratory Medicine*, Volume one, Philadelphia: Saunders Company; 2000, pp. 883-894.
- Annakkaya AN, Tozkoparan E, Deniz Ö, ve ark. Yatağında göğüs hastalıkları konsültasyonu sonuçları. *Gülhane Tıp Dergisi*. 2005;6.
- Sameed M, Choi H, Auron M, et al. Preoperative Pulmonary Risk Assessment. *Respir Care*. 2021;66:1150-1166.
- Gupta S, Fernandes RJ, Rao JS, et al. Perioperative risk factors for pulmonary complications after non-cardiac surgery. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2020;36:88-93.
- Menteş O. Preoperatif Pulmoner Riskin Değerlendirilmesi. In: Gül VO, Şahin M, Babayiğit M, Turhan VB, editörler. *Peroperatif Hasta Yönetimi*. 1st ed. Ankara: Beritan Yayınevi; 2021, ss. 1-9.
- Preoperative Evaluation (2015). Turkish Society of Anesthesiology and Reanimation Anesthesia Practice Guidelines.
- Öztürk Ö, Ünlü A, Bircan H, ve ark. Göğüs hastalıkları konsültasyonu yapılan olguların değerlendirilmesi. *SDU Tıp Fak Derg*. 2005;12:27-31.
- Balbay E.G, Soğukpınar Ö, Tanrıverdi E ve ark. Devlet hastanesinde yatağında istenen göğüs hastalıkları konsültasyonları. *Konuralp Tıp Dergisi*. 2013;5:34-37.
- Uluorman F, Dalı A, Ayık SÖ, ve ark. Göğüs hastalıkları pre-operatif konsültasyonu yapılan hastaların değerlendirilmesi. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi*. 2015;29:139-143.
- Arslan S, Berk S, Bulut G, ve ark. Üniversite hastanesinde yatağında istenen göğüs hastalıkları konsültasyonlarının değerlendirilmesi. *Cumhuriyet Tıp Derg*. 2010;32:199-204.
- Lawrence VA, Dhanda R, Hilsenbeck SG, et al. Risk of pulmonary complications after elective abdominal surgery. *Chest*. 1996;110:744-750.

13. Bierle DM, Raslau D, Regan DW, et al. Preoperative evaluation before noncardiac surgery. *Mayo Clin Proc.* 2020;95:807-822.
14. Smetana GW, Lawrence VA, Cornell JE. Preoperative pulmonary risk stratification for noncardiothoracic surgery: systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2006;144:581-595.
15. Joo HS, Wong J, Naik VN, et al. The value of screening preoperative chest x-rays: a systematic review. *Can J Anaesth.* 2005;52:568-574.
16. Balbay EG, Safçı S, Çakıroğlu EB, et al. Do we request thorax computed tomography much more than required? *Abant Med J.* 2015;41:6-10.
17. Türk Toraks Derneği Preoperatif Değerlendirme Uzlaşi Raporu Ekim 2014
18. Miskovic A, Lumb AB. Postoperative pulmonary complications. *Br J Anaesth.* 2017;118:317-334.
19. Fernandez-Bustamante A, Frenzl G, Sprung J, et al. Postoperative pulmonary complications, early mortality, and hospital stay following noncardiothoracic surgery: a multicenter study by the Perioperative Research Network Investigators. *JAMA Surg.* 2017;152:157-166.
20. Vogt AW, Henson LC. Unindicated preoperative testing: ASA physical status and financial implications. *J Clin Anesth.* 1997;9:437-441.
21. Hightower CE, Riedel BJ, Feig BW, et al. A pilot study evaluating predictors of postoperative outcomes after major abdominal surgery: physiological capacity compared with the ASA physical status classification system. *Br J Anaesth.* 2010;104:465-471.
22. Saraçoğlu A, Yavru A, Küçüköncü S, et al. Predictive factors involved in development of postoperative pulmonary complications. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2014;42:313-331.
23. Erbesler ZA. Comparison of Markers for Prediction of Postoperative Pulmonary Complications; Asa and Ariscat. *Ahi Evran Med J.* 2021;5:50-54.
24. Kupeli E, Er Dedekarginoglu B, Ulubay G, et al. American society of anesthesiologists classification versus ARISCAT risk index: Predicting pulmonary complications following renal transplant. *Exp Clin Transplant.* 2017;15:208-213.
25. Kara S, Küpeli E, Yılmaz HEB, ve ark. Predicting pulmonary complications following upper and lower abdominal surgery: ASA vs. ARISCAT risk index. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2020;48:96-101.

Acute Dystonic Reaction Following Methylphenidate Discontinuation During Combination Therapy with Risperidone: A Case Study

Risperidon Tedavisi ile Kombinasyon Kullanımında Metilfenidat Tedavisinin Kesilmesine Bağlı Gelişen Akut Distonik Reaksiyon: Bir Olgu Sunumu

Ümmühan Büyükkal¹, Rahime Duygu Temeltürk^{1,2}, Deniz Tekin³

¹Ankara University Faculty of Medicine, Department of Child and Adolescent Psychiatry, Ankara, Türkiye

²Ankara University Institute of Health Sciences, Department of Interdisciplinary Neuroscience, Ankara, Türkiye

³Ankara University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Emergency, Ankara, Türkiye

Abstract

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), a prevalent neurodevelopmental disorder, is characterized by attention deficit, hyperactivity, and impulsivity. It frequently accompanies psychiatric disorders, such as oppositional-defiant disorder, anxiety, and mood disorders in children. Current studies indicate a rising use of atypical antipsychotics in conjunction with psychostimulants to treat ADHD and co-occurring disorders. However, the combination therapy may heighten the risk of adverse effects due to drug-drug interactions. One of these side effects is acute dystonic reaction (ADR), an extrapyramidal symptom characterized by involuntary muscle contractions, particularly in the head and neck region. In this case report, a 6-year-old male patient with ADHD who was initially treated with risperidone and later started on methylphenidate is presented. After discontinuing methylphenidate, the child developed ADR, involuntary contractions in his face and neck. The abrupt cessation of methylphenidate in combination therapy with risperidone resulted in the occurrence of dystonia as an extrapyramidal system side effect. Symptomatic improvement was observed with the biperiden treatment. Pharmacodynamic interactions between methylphenidate and risperidone, particularly involving dopamine pathways, were implicated in the development of ADR. This case report emphasizes the importance of recognizing and managing potential side effects, such as dystonia, when altering combinations of psychostimulant and antipsychotic medications. It also highlights the need for cautious dose adjustments and gradual tapering of medications to mitigate the risk of movement disorders. Additionally, the case underscores the significance of considering individual risk factors, medical history, and genetic predispositions in treatment decision-making.

Keywords: Acute dystonic reaction, attention-deficit hyperactivity disorder, child, methylphenidate, risperidone

Öz

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), yaygın bir nörogelişimsel bozukluk olup dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik ve dürtüsellikle karakterizedir. Bu bozukluk genellikle, çocuklarda, karşıt olma karşıt gelme bozukluğu, anksiyete ve duygudurum bozuklukları gibi psikiyatrik bozukluklarla birlikte görülmektedir. Güncel çalışmalar, DEHB ve eşlik eden bozuklukları tedavi etmede atipik antipsikotiklerin psikostimulanlarla birlikte kullanımında artış olduğunu göstermektedir. Ancak, bu kombinasyon tedavisi, ilaç-ilâç etkileşimleri nedeniyle yan etki riskini artırabilmektedir. Bu yan etkilerden biri, özellikle baş ve boyun bölgesinde istemsiz kas kasılmaları ile karakterize bir ekstrapiramidal semptom olan akut distonik reaksiyondur (ADR). Bu olgu raporunda, başlangıçta risperidon ile tedavi edilen ve daha sonra metilfenidat tedavisine başlanan 6 yaşındaki dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) tanılı bir erkek hasta sunulmaktadır. Metilfenidatın kesilmesinin ardından, çocukta, ağız ve boyun bölgesindeki istemsiz kas kasılmaları-ADR- gelişmiştir. Metilfenidatın risperidon ile kombinasyon tedavisi sırasında aniden kesilmesi, bir ekstrapiramidal yan etki olan distoniye neden olmuştur. Biperiden tedavisi ile belirtilerde iyileşme gözlemlenmiştir. Metilfenidat ve risperidon arasındaki özellikle dopamin yolaklarını içeren farmakodinamik etkileşimler, ADR gelişiminde rol oynamaktadır. Bu olgu sunumu, psikostimulan ve antipsikotik ilaç kombinasyon değişikliklerinde distoni gibi potansiyel yan etkilerin tanınması ve yönetilmesinin önemini vurgulamaktadır. Ayrıca, hareket bozuklukları riskini azaltmak için ilaçların dikkatli doz ayarlamaları yapılması ve kademeli olarak azaltılması gerekliliğine dikkat çekmektedir. Ek olarak, bu olgu ile birlikte, tedavi kararlarında bireysel risk faktörleri, tıbbi geçmiş ve genetik yatkınlıkların dikkate alınmasının önemi vurgulanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Akut distonik reaksiyon, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, çocuk, metilfenidat, risperidon

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Rahime Duygu Temeltürk

Ankara University Faculty of Medicine, Department of Child and Adolescent Psychiatry, Ankara, Türkiye

Phone: +90 312 595 71 97 E-mail: rduygukaydok@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9303-5944

Received/Geliş Tarihi: 25.03.2024 Accepted/Kabul Tarihi: 14.05.2024



Copyright© 2024 The Author. Published by Galenos Publishing House on behalf of Ankara University Faculty of Medicine. This is an open access article under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) License.

Introduction

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a neurodevelopmental disorder characterized by attention deficit and/or hyperactivity and/or impulsivity, with symptoms often persisting throughout life (1). Psychiatric diagnoses such as oppositional defiant disorder (ODD), conduct disorder, anxiety disorder, and mood disorders are commonly associated with ADHD in 50-70% of children and adolescents (2). As our understanding of comorbidity in ADHD improves, the concurrent use of atypical antipsychotics with psychostimulant drugs is increasingly prevalent, in line with the current literature (3). On the other hand, drug combination therapies may increase the incidence of some side effects because of drug-drug interactions (3,4).

Acute dystonic reaction (ADR) is an extrapyramidal system side effect that occurs mostly due to antipsychotic and antiemetic drugs. It is typically characterized by involuntary, persistent, or spasmodic muscle contractions in the head and neck region (5). Although it usually affects the eye (oculogyric crisis), jaw, tongue (dysarthria) and neck muscles (torticollis), it may also affect the trunk muscles (opisthotonus, Pisa syndrome). Oculogyric crisis, a specific form of ADR, refers to deviation of the eyes, usually upwards and sometimes laterally, for a certain period of time due to contraction of the extraocular eye muscles (6).

In clinical practice, it is crucial to recognize ADR, an emergent and potentially life-threatening side effect that can arise from the use of a combination of psychostimulant and antipsychotic drugs. In this case report, we describe the clinical presentation and management of ADR that occurred after discontinuation of methylphenidate (MPH) administered concurrently with risperidone.

Case Presentation

A male child who had been followed up in Ankara University Faculty of Medicine, child and adolescent psychiatry outpatient clinic for two years, was first referred to our clinic in December 2021. The case was 4 years old at the time, and he underwent psychiatric evaluations in infant mental health unit and was diagnosed with Global Developmental Delay, Speech-Sound Disorder and ADHD with autistic traits. Subsequently, he was referred to special education by providing psychoeducation to the family, and risperidone 0.25 mg/day was started for ADHD symptoms.

During prenatal inquiries, it was revealed that the mother had experienced two miscarriages before the current pregnancy, and during this pregnancy, she underwent antibiotic treatment for a urinary tract infection. Regarding the delivery history, it was

disclosed that she delivered via cesarean section at 36 weeks of gestation, with bradycardia noted on NST, but no complications arose during or after delivery. Postnatal early developmental milestones were a bit delayed. For example, speaking the first word at 1.5 years, walking at 1.5 years, and pointing at 1.5 years.

Upon inquiry into the child's current psychiatric complaints and functioning in home and school settings, it was revealed that he lacked adequate social interactions, refrained from engaging with peer groups at school, was easily distracted during lessons, and had difficulty following instructions. Comorbid medical conditions involved thinness of the pituitary gland and pectus carinatum, and the patient was followed up in the pediatrics endocrinology and pediatric pulmonology departments without any prescribed medication.

Upon reviewing the family history, it was found that his mother had bipolar disorder, and her grandmother had depression. His brother received a genetic diagnosis (Linked 20 deletion) and was followed up with intellectual disability (ID) and ADHD. Although there was no confirmed genetic diagnosis for the father, it was noteworthy that he displayed a dysmorphic facial feature during the psychiatric interview.

After the initial diagnostic interview, follow-up appointments were scheduled every 2 months. At the age of 4 years and 3 months, the IQ score on the Stanford-Binet intelligence scale was 63, indicating mild ID. Following psychiatric evaluations at our outpatient clinic, the child was diagnosed with mild ID, ADHD, Speech-Sound Disorder, and Social (Pragmatic) Communication Disorder. During the follow-up visits, in May 2022, immediate-release MPH at a dose of 10 mg/day was initiated, and in June 2022, the dose was increased to 20 mg/day. In August 2022, the risperidone 0.5 mg/day was added. Because of increased hyperactivity in September 2022, immediate-release MPH treatment was discontinued, and extended-release MPH at a dose of 10 mg/day was initiated. The patient, who partially benefited from the treatment, had the extended-release MPH dose increased to 20 mg/day in May 2023, with the addition of short-acting MPH at a dose of 10 mg/day to be used if necessary in the afternoon. Throughout the follow-up period, the patient responded positively to this treatment and did not report any side effects.

In October 2023, when he was 6 years old, a comprehensive psychiatric evaluation was conducted. The patient appeared younger than his chronological age in terms of physical development and had a dysmorphic appearance. He responded when called by name, maintained eye contact, and demonstrated joint attention skills and social reciprocity. However, his social interaction was limited and of poor quality. During the interview, his attention span was shorter than expected for his age and developmental level, and he displayed hyperactivity. The patient exhibited limited speech content, articulation difficulties, and

prosodic errors. While his receptive language skills were in line with those of his peers, the child had a flat affect with minimal use of gestures and facial expressions, and did not engage in spontaneous conversation initiation. There were no concurrent repetitive motor behaviors (stereotypy), insistence on sameness or highly restricted, fixated interests, or sensory hypo- or hyper-sensitivities. His current psychiatric diagnoses was established as "Mild ID, ADHD, Speech-Sound Disorder, and Social (Pragmatic) Communication Disorder".

In the last referral to our clinic (October 2023), psychiatric scales, including the Conners Rating scale, Atilla Turgay DSM-IV-Based Screening and Evaluation scale, and Child Behavior Check List/6-18 years for parents and teachers were completed. These rating scales also confirmed the diagnoses of ADHD accompanied by subclinical ODD. To determine autism characteristics, the Autism Spectrum Screening Questionnaire scale score filled out by the parent for the child was 22, above the clinical cut-off value (7), supporting the diagnosis of ADHD with autistic traits of the case. Due to the persistence of hyperactivity symptoms, the dose of long-acting MPH was increased to 30 mg/day in combination with risperidone (0.5 mg/day).

Approximately two weeks after this psychiatric appointment, he presented to paediatric emergency department with the complaints of inability to close his mouth, throwing his head back, upward deviation of eye, involuntary neck spasms and unsteady walking. At around 11.00 a.m. in the morning, contractions in the neck started, he could not close his mouth, could not eat, and these symptoms did not go away and continued, and he was admitted to the emergency department. He was conscious and had no urinary/fecal incontinence at the time of emergency presentation. When the pediatric was examined, there were no contractions in the rest of the body or signs of epileptic seizure or postictal confusion. There was no fever, infection history, or rash present. In the pediatric emergency department, with a prediagnosis of acute dystonia, current medications were discontinued, and 5 mg/mL intramuscular biperiden was administered. A few hours later, the symptoms resolved and there was no recurrence.

The child applied to our outpatient clinic the next day accompanied by her mother, who reported that the contractions did not recur. Upon further inquiry into the medication history, it was discovered that on the day of the incident, the mother had skipped his morning dose of MPH after the dose had been increased, and had taken the prescribed risperidone treatment the previous evening. Additionally, the mother reported that during a follow-up visit in June 2023, approximately 2-3 weeks after the long-acting MPH dose was increased from 10 mg/day to 20 mg/day, the patient experienced similar contractions and difficulty closing his mouth. However, these episodes were briefer and less severe; therefore, they did not warrant a

hospital visit. As a result of psychiatric evaluation and medical history, a prediagnosis of ADR due to MPH withdrawal during the combination use of risperidone was made. Antipsychotic medication (risperidone) was discontinued, and the patient was switched to the long-acting MPH 12-h form. During subsequent follow-ups, there were no signs of dystonia recurrence in the patient, who demonstrated improvement with the treatment. The current MPH dose remains at 27 mg/day, with no reported adverse effects.

Discussion

In this case report, it was indicated that the abrupt discontinuation of MPH during combination therapy with risperidone resulted in the rare occurrence of dystonia. Similar cases of experiencing ADR when the stimulant component is removed from a treatment regimen consisting of antipsychotic and stimulant combination have been previously reported (3,4,8,9).

ADR is an extrapyramidal symptom (EPS) marked by involuntary, transient, or enduring muscular contractions, notably affecting the head, neck, and face. ADR, as a psychiatric emergency, commonly emerges shortly after the initiation of an antipsychotic medication regimen and antiemetic pharmacotherapies. In the literature, there have been a few reports of rebound dystonia upon cessation of MPH treatment, particularly during concurrent use of antipsychotics (5,10). ADR presentations have also been reported following the administration of MPH in the absence of antipsychotic usage (11,12). Another case developed acute focal dystonia with MPH following an increase in dosage (13). In our case, a possible explanation for the development of dystonia could be the first scenario, the cessation of MPH during concurrent usage with risperidone and MPH.

The effects induced by psychostimulants, exemplified by MPHs, are intricately associated with the dopamine transporter. This association stems from the binding of these stimulants to the dopamine transporter, which consequently precipitates escalated dopamine levels within the synaptic cleft (14). Dystonic reactions may manifest as a withdrawal symptom following chronic MPH use due to dopaminergic neurotoxicity, which leads to the downregulation and sensitization of dopamine pathways at the striatal level and the destruction of axon terminals in the striatum and caudate nucleus, resulting in permanent sensitivity (15,16). Risperidone is a selective monoaminergic antagonist with high affinity for serotonin (5-HT-2) and dopamine D2 receptors. It can be argued that MPH indirectly increases synaptic dopamine levels in the striatum and, upon withdrawal, leads to a significant decrease in dopamine, thereby potentially augmenting antipsychotic activity and consequently increasing the risk of EPS. Intentional or accidental abrupt discontinuation

of MPH during combination therapy (with risperidone) may disrupt the established dopaminergic balance, precipitating movement disorders (3,17). Additionally, psychostimulants, as evidenced by their ability to reduce D2 antagonist binding, may decrease risperidone binding to D2 receptors within the striatum. In other words, stimulants may competitively inhibit risperidone, increasing risperidone binding upon stimulant withdrawal, resulting in EPS (18). In conclusion, the use of MPHs during antipsychotic treatment is a risk factor for dystonia; thus, clinicians should be aware of these potential EPS side effects and exercise caution when combining psychostimulants with any antipsychotic medications (3).

The established risk factors for ADR include young age, male gender, primary psychotic disorder, and previous episodes of dystonic reactions (19). In this case, the presence of male gender, school-age child, and previous history of dystonic reaction aligns with possible risk factors. Moreover, considering the medical and psychiatric comorbidities in the case, as well as the increased genetic risk burden within the family, it is conceivable that our patient harbors a genetic disorder predisposing him to neurodevelopmental disorders and drug interactions, resulting in susceptibility to dystonic symptoms (20,21). Therefore, advanced genomic testing, such as microarray analysis and/or exome sequencing, is warranted for further assessment.

Another explanation of the vulnerability of side effects in this case might be the presence of comorbidities such as ID and ASD, which have been emphasized to potentially lower the effectiveness of MPH (22), and increase the likelihood of side effects beyond expectations (23). In our case, there were also comorbidities accompanying ADHD, including ID, ODD, and autistic traits, which could have made the patient more susceptible to adverse effects.

It has been announced that biperiden has shown efficacy for treating dystonia due to MPH withdrawal (9). Similarly, in our case, dystonia improved following this treatment and did not recur thereafter.

This case report informs clinicians about potential side effects, such as dystonia, that may arise when altering combinations of psychostimulant and antipsychotic medications, and suggests that abrupt cessation of stimulants may lead to the development of movement disorders. Therefore, appropriate caution should be exercised when adjusting medication doses or discontinuing a medication from a psychostimulant and antipsychotic combination. Clinicians should be aware of potential side effects, including dystonia, when the stimulant component of a psychostimulant and antipsychotic medication combination regimen is altered (4). To mitigate the complex pharmacodynamic drug-drug interaction risk between MPH and risperidone, it may be necessary to implement slower

dose reduction or titration for both agents before cessation or initiation, or to initiate a prolonged washout period when transitioning between agents (24).

The precise underlying mechanisms of ADR side effects of MPH and risperidone combination therapy remain uncertain. However, the findings of this case study suggest that initiating stimulant therapy at a low dose and gradually tapering doses, especially when used concomitantly with antipsychotics in children and adolescents, may be beneficial.

Ethics

Informed Consent: Informed consent was obtained from the child and his parents.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: R.D.T., Ü.B., D.T., Concept: R.D.T., Ü.B., Design: R.D.T., Ü.B., Data Collection: Ü.B., D.T., Literature Search: R.D.T., Ü.B., Writing: R.D.T., Ü.B.

Conflict of Interest: The authors declare that there were no conflicts 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

- Köroğlu E. Ruhsal bozuklukların tanıs ve sayımsal el kitabı. Beşinci Baskı (DSM-5), Tanı Ölçütleri Başvuru El kitabı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2013:129-131.
- Inci SB, İpeç M, Akyol Ardiç U, et al. Psychiatric comorbidity and demographic characteristics of 1,000 children and adolescents with ADHD in Turkey. *J Atten Disord.* 2019;23:1356-1367.
- Benjamin E, Salek S. Stimulant-atypical antipsychotic interaction and acute dystonia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2005;6:510-512.
- Guler G, Yıldırım V, Kutuk MO, et al. Dystonia in an adolescent on risperidone following the discontinuation of methylphenidate: a case report. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2015;13:115-117.
- Doğan Y, Bilaç Ö, Kavurma C. Metilfenidat tedavisinin kesilmesine bağlı gelişen akut distoni: Bir olgu. *Anadolu Psikiyatr Derg.* 2016;17(Özel Sayı 4):46.
- Mehta SH, Morgan JC, Sethi KD. Drug-induced movement disorders. *Neurol Clin.* 2015;33:153-174.
- Köse S, Özbaran B, Yazgan Y, et al. The psychometric properties of Turkish version of autism spectrum screening questionnaire in children aged 6-18 years. *Turk Psikiyatri Derg.* 2017;28:268-277.
- Keshen A, Carandang C. Acute dystonic reaction in an adolescent on risperidone when a concomitant stimulant medication is discontinued. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2007;17:867-870.
- Grau-López L, Daigre C, Mercado N, et al. Dystonia in methylphenidate withdrawal: A case report. *J Addict Med.* 2017;11:154-156.
- McLaren JL, Cauble S, Barnett RJ. Aripiprazole induced acute dystonia after discontinuation of a stimulant medication. *J Clin Psychopharmacol.* 2013;49:58-60.
- Yılmaz AE, Donmez A, Orun E, et al. Methylphenidate-induced acute orofacial and extremity dyskinesia. *J Child Neurol.* 2013;28:781-783.

13. Tekin U, Soyata AZ, Oflaz S. Acute focal dystonic reaction after acute methylphenidate treatment in an adolescent patient. *J Clin Psychopharmacol.* 2015;35:209-211.
14. Ding Y, Fowler JS, Volkow ND, et al. Pharmacokinetics and in vivo specificity of [¹¹C] dl-threo-methylphenidate for the presynaptic dopaminergic neuron. *Synapse.* 1994;18:152-160.
15. Rusyniak DE. Neurologic manifestations of chronic methamphetamine abuse. *Psychiatr Clin Nort Am.* 2013;36:261-275.
16. Lundh H, Tunving K. An extrapyramidal choreiform syndrome caused by amphetamine addiction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1981;44:728-730.
17. Stämpfli D, Weiler S, Burden AM. Movement disorders and use of risperidone and methylphenidate: a review of case reports and an analysis of the WHO database in pharmacovigilance. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2021;30:1047-1058.
18. Park MH, Park EH. Synaptic concentration of dopamine in rat striatal slices in relationship to [³H] raclopride binding to the dopamine D2 receptor. *Arch Pharm Res.* 2000;23:360-366.
19. Rodnitzky RL, Groth CL. Movement disorder emergencies. *Emerg Neurol.* 2021;279-303.
20. Levy F, Wimalaweera S, Moul C, et al. Dopamine receptors and the pharmacogenetics of side-effects of stimulant treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2013;23:423-425.
21. Soria-Chacartegui P, Villapalos-García G, Zubiaur P, et al. Genetic polymorphisms associated with the pharmacokinetics, pharmacodynamics and adverse effects of olanzapine, aripiprazole and risperidone. *Front Pharmacol.* 2021;12:711940.
22. Tarrant N, Roy M, Deb S, et al. The effectiveness of methylphenidate in the management of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in people with intellectual disabilities: A systematic review. *Res Dev Disabil.* 2018;83:217-232.
23. Reichow B, Volkmar FR, Bloch MH. Systematic review and meta-analysis of pharmacological treatment of the symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in children with pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord.* 2013;43:2435-2441.
24. Mohamoud M, Chen Q, Croteau D, et al. Acute hyperkinetic movement disorders as a multifactorial pharmacodynamic drug interaction between methylphenidate and risperidone in children and adolescents. *J Clin Psychopharmacol.* 2022;42:238-246.

Primary Muscular Cystic Echinococcosis Disease: A Case Report and Review of the Literature

Primer Musküler Kistik Ekinokokkoz Hastalığı: Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Arda Özdemir¹, Mert Ersan², Savaş Serel³

¹Siirt Training and Research Hospital, Clinic of Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery, Siirt, Türkiye

²Yeditepe University Faculty of Medicine, Department of Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery, İstanbul, Türkiye

³Ankara University Faculty of Medicine, Department of Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery, Ankara, Türkiye

Abstract

Cystic echinococcosis is a zoonotic disease that arises from the parasite called *Echinococcus granulosus*, which has an isolated primary muscle involvement. The clinical presentation of the disease is very similar to that of lipomas. In endemic regions, such as Türkiye, even if the physical examination findings are consistent with lipoma, primary muscular cystic echinococcosis disease should be considered in the differential diagnosis of soft tissue masses. In this case report, we present a rare case of primary muscular cystic echinococcosis that was diagnosed by histopathological examination who was admitted to our clinic with a mass in the left arm which was diagnosed as lipoma preoperatively, and which caused strong suspicion of cytic echinococcosis during the operation under general anesthesia.

Keywords: Echinococcosis, lipoma, parasite, soft tissue mass

Öz

Kistik ekinokokkoz, *Echinococcus granulosus* adlı parazitin neden olduğu zoonotik bir hastalık olup, bu hastalığın izole primer kas tutulumu ile giden bir formu da mevcuttur. Bu hastalığın kliniği yumuşak doku kitlelerinden özellikle lipomlar ile oldukça benzerdir. Fizik muayene bulguları lipomla uyumlu olsa bile Türkiye gibi ekinokokkoz hastalığının endemik olduğu bölgelerde yumuşak doku kitlelerinin ayırıcı tanısında mutlaka primer musküler kistik ekinokokkoz akla gelmelidir. Bu olgu sunumunda kliniğimize sol kolda kitle ile başvuran ve lipom ön tanısı ile genel anestezi ile eksizyon yapılırken, kistik ekinokokkozdan şüphelenilmesi üzerine yapılan histopatolojik incelemede primer musküler kistik ekinokokkoz tanısı konulmuş nadir görülen bir olgu sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Ekinokokkoz, lipom, parazit, yumuşak doku kitlesi

Introduction

Cystic echinococcosis is a parasitic disease arising from *Echinococcus* tapeworms (1). *Echinococcus granulosus* is responsible for approximately 99% and *Echinococcus multilocularis* is responsible for approximately 1% of the total number of echinococcosis (2). Adult parasites are mainly located in the small intestines of carnivorous animals. Parasitic eggs from the feces of these animals are transmitted to humans by

the fecal-oral route (2). Cysts can localize in virtually any organ and structure, such as abdominal or pleural cavities, kidney, spleen, bone, brain, eye, ovary, testis, and pancreas (3).

Case Presentation

A 32-year-old female patient was admitted to our clinic with a complaint of a mass in her left arm that was noticed eight months before. The patient's medical history revealed that she was living in Ankara, Türkiye. Physical examination revealed

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Arda Özdemir

Siirt Training and Research Hospital, Clinic of Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery, Siirt, Türkiye

Phone: +90 555 976 81 00 E-mail: arda.ozd@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9959-7315

Received/Geliş Tarihi: 25.03.2023 Accepted/Kabul Tarihi: 24.06.2024



a 3x2 cm mass in the posterior aspect of the left arm between the musculus deltoideus and musculus triceps brachii. There was no erythema or change in skin secondary to inflammation. The palpation revealed a soft, painless, non-fluctuating mass that was fixed to subcutaneous tissues. The preoperative appearance of the patient is shown in Figure 1.

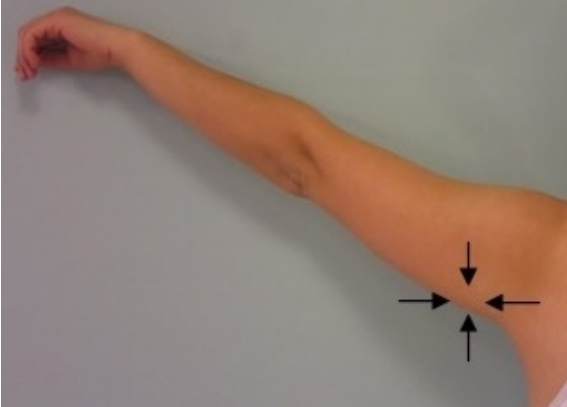


Figure 1: Image of the mass lesion at the time of application

Lipoma was considered as a preoperative diagnosis due to the ovoid shape of the mass, localization at the extremity, more common incidence of lipomas in women and absence of signs, such as aggressive growth and homogeneity loss, which suggests liposarcoma. Since most of the lipomas are located subcutaneously and do not require diagnostic imaging, the patient was prepared for excision under general anesthesia with the preliminary diagnosis of lipoma.

A 3 cm incision on the posterior aspect of the left arm was made to reach the mass. The mass was dissected from the surrounding tissues. When the mass was reached, it was seen that it was not a subcutaneous lipoma, rather a lesion located between the muscles and separated from the surrounding tissues by a fibrous capsule. The capsule was opened, and a white membranous structure was encountered. The lesion was thought to be germinative membrane because of the white and firm appearance, and the lesion was approached as a hydatid cyst. The intramembranous transparent colored viscous fluid was aspirated. The capsule structure and the white-colored germinative membrane were excised without contact with surrounding tissues free of complications. The pouch was washed with a protoscolocidal hypertonic saline solution. Albendazole 400 mg 2x1, per oral was added empirically to the patient's postoperative medication. The structures encountered during excision of the patient's mass are shown in Figure 2. Radiological imaging was performed on the patient to investigate the primary focus, and no other organs were affected.

The pathological examination was reported as hydatid cuticle and cyst wall. No complication was observed during follow-up. The pathological material is shown in Figure 3.

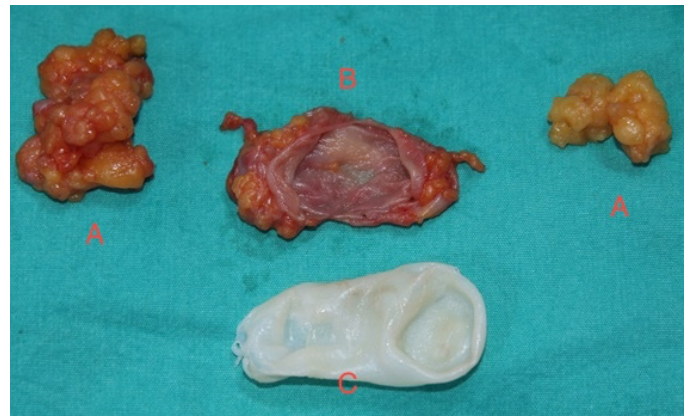


Figure 2: Intraoperative view of pericapsular adipose tissue, fibrous capsule and white germinative membrane. A) Pericapsular adipose tissue, B) Capsule structure, C) Germinative membrane

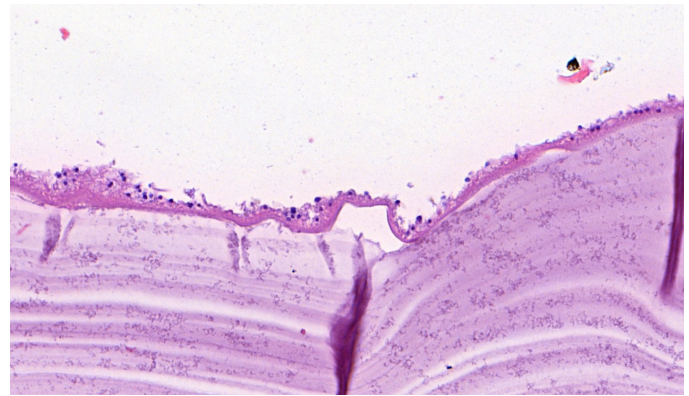


Figure 3: The eosinophilic lamellar hydatid cyst cuticle and superficially located germinative membrane, H-Ex30

Discussion

To perform a review of the literature about the intramuscular hydatid cysts, we used the keywords "hydatid cyst" and "intramuscular" on PubMed, without a time limit. Fifty-six articles were composed of 36 case reports, four case reports and the review of the literature, 12 experimental studies, four clinical trials in a period from 1970 to 2018. Forty-one articles mention about the localization of the hydatid cysts. More details are given in Figure 4.

There are fifteen cases from Türkiye, nine from India, five from Russia, three from the USA and Italy, two from Lebanon and Iraq, and one from Israel, Austria, England, China, Saudi Arabia, Albania, Brazil, Tunisia, Greece, Spain and Nigeria. The geographical distribution of the intramuscular hydatid cysts is given in Figure 5. The sex distribution of 39 intramuscular hydatid cysts cases were 21 (53.8%) female and 18 (46.2%) male. Of nine cases in the literature, four patients were farmers, two were housewives, two were construction workers, and one was a medical student.

ARTICLES

TOTAL:56

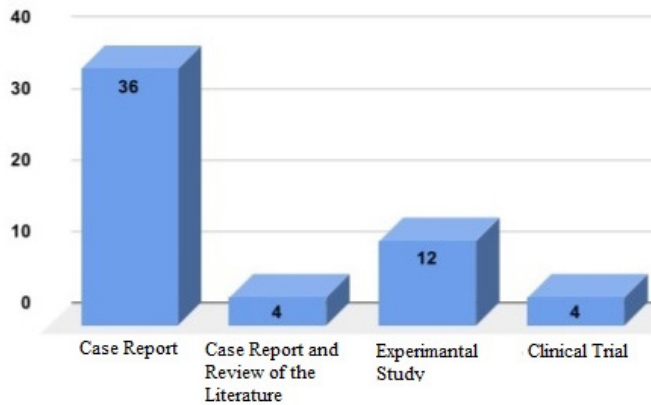


Figure 4: Forty-one articles mentioned about the localization of the hydatid cysts

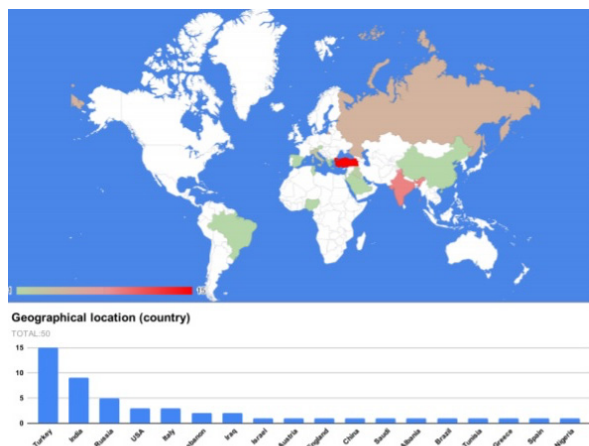


Figure 5: The geographical distribution of the intramuscular hydatid cyst cases

When the preoperative imaging was inspected, the most frequent used radiological imaging was magnetic resonance imaging (MRI) with 26 cases which are followed by detailed ultrasound (USG) in 23 cases and X-ray imaging in 22 cases. Computed tomography was used less frequently in 12 cases and fine needle aspiration biopsy was used only in three cases.

The symptoms of the patients seem to be in a wide range of the spectrum. While the majority of the patients with 18 cases had only pain, there was no pain in 13 patients. Five patients complained with limitation of movement, four patients with erythema, two patients with pruritus, two patients with pyrexia, and one patient with paresthesia. Present symptoms are given in Figure 6.

Humans are the intermediate host of the parasitic life cycle of the disease (1). The most common organs that the disease is seen in human are liver with a ratio of 50-70%, lung with a ratio of

Symptoms

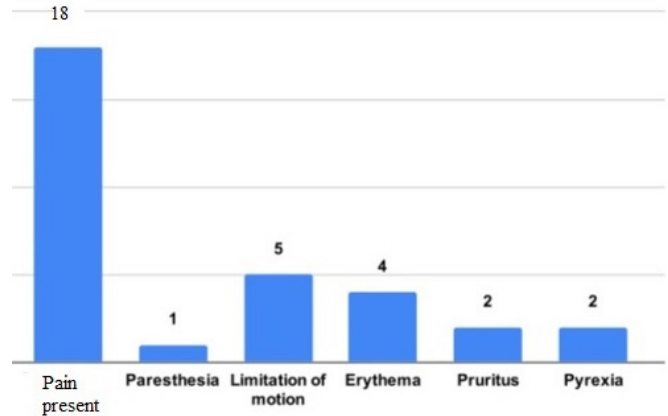


Figure 6: The most common symptoms of the patients

11-17%, soft tissues with a ratio of 2.4-5.3%, and subcutaneous tissues with a ratio of 0.5-4.7% (2). When the literature is reviewed, it is seen that, between 1991 and 2014, 242 of the 282 articles mentioning soft tissue involvement of hydatid cysts have muscle or bone involvement. In the remaining 40 articles, there are cases of hydatid disease of the skin and subcutaneous cyst without muscle or bone involvement (4). Rarely, cysts are in striated muscles, resulting in a primary muscular hydatid cyst. The reason why the primary muscular disease is as rare as 3% is thought to be the lactic acid in striated muscles, which makes the environment inappropriate to strive for larvae (1,2). The most commonly involved muscles are supraspinatus, biceps brachii, gracilis, and quadriceps femoris (5). Hydatid cysts mostly present in the proximal area of the extremities due to the higher blood supply of the proximal muscles (6). Figure 7 reveals the localization of the disease. Although the hydatid cyst can be seen at any age, the disease peaks in the 30-50 age (1). The most common endemic areas of hydatid disease are the Mediterranean, Middle East, Central Asian countries, New Zealand and Australia (7,8). Especially in the eastern parts of Türkiye, echinococcosis is still commonly encountered, and the disease is regarded as a public health problem (6). The study conducted by Gun et al. (6) with 329 echinococcosis cases, revealed that the disease presents in females more than males. The hydatid cyst may be

Localization

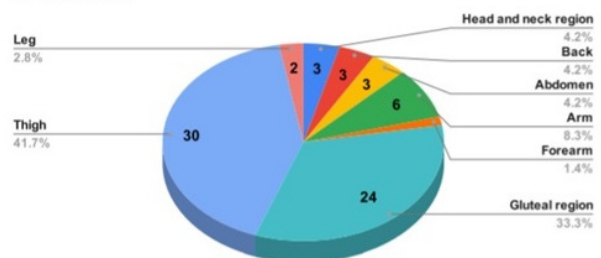


Figure 7: The number and the percentage of the localizations of the intramuscular hydatid cysts

associated with the patient's occupation and history of contact with animals in endemic areas (5). In the patient's history, which was reevaluated postoperatively, it was found out that the patient was housewife and had cattle and had been feeding a dog at home. Although the primary muscular hydatid cyst is usually asymptomatic, it reveals itself as a painless mass in most patients. Therefore, radiological imaging should be used for diagnosis. Because calcification can be seen in only 38% of plain radiographs, utilizing USG and MRI is more efficient in diagnosis (1). The daughter cysts that appear on imaging and constitute the living form of cysts are pathognomic for the disease and show the viability of cystic structures (1). Lipoma, sebaceous cyst, calcified hematoma, abscess, and soft tissue tumors must be thought in the differential diagnosis of hydatid cyst (9). Lipomas are usually round or ovoid, usually located subcutaneously and do not require imaging (10). Considering that lipomas are the most common benign tumor of soft tissues and have the most important place in the differential diagnosis of hydatid cysts, the incidence of lipomas is higher among female patients and may increase up to 16% (10), whereas the incidence of echinococcosis varies between 1-220 in 100,000 patients even in the endemic areas (11,12).

Indirect hemagglutination test, which is one of the serological diagnostic methods, has a 90% sensitivity for hydatid cyst in the liver (13). However, and it can give false-negative results up to 50% in patients with solitary lung cyst (14). In this manner, the importance of utility of radiological and serological tests together in the diagnosis of echinococcosis should be kept in mind (13). The sensitivity and specificity of serological tests in with soft-tissue involvement reduce to 25% (15). The postoperative indirect hemagglutination test was negative for the patient mentioned in this case report. In 18 cases in the literature, indirect hemagglutination tests were used to diagnose intramuscular hydatid cysts. Eleven positive and seven negative results were obtained.

Treatment of hydatid cyst disease is the total excision of cysts without allowing the rupture of cysts and dissolution of cyst contents (1). The rupture of cysts during surgery causes the discharge of antigenic and toxic cyst contents and may cause local or systemic spread and anaphylactic reaction (5,14). The patient's mass was dissected completely from the surrounding tissues and excised without any tearing or shedding. It is recommended that medical antihelminthic treatment should be added to surgical treatment for 1-2 weeks preoperatively and 3-6 weeks postoperatively (2). The patient in the case report was not suspected to have echinococcosis preoperatively, hence preoperative treatment was not started, but in the postoperative period, 2 weeks of medical treatment was arranged.

Conclusion

In this case report, a patient with isolated muscle involvement without systemic hydatid cysts findings is

presented. Given the rarity of intramuscular cyst hydatid disease, it is crucial for clinicians to consider it in differential diagnoses, as early detection and appropriate treatment are essential for preventing complications.

Ethics

Informed Consent: Oral and written informed consent were obtained.

Authorship Contributions

Concept: M.E., Design: M.E., Data Collection or Processing: A.Ö., Analysis and/or Interpretation: S.S., Literature Search: A.Ö., Writing: A.Ö.

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

- Alatassi R, Koaban S, Alshayie M, et al. Solitary hydatid cyst in the forearm: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2018;51:419-424.
- Boyaci N, Boyaci A, Karakas E, et al. Primer hydatid cyst of the deltoid muscle. *BMJ Case Rep.* 2013;2013:bcr2013200209.
- Agudelo Higueta NI, Brunetti E, McCloskey C. Cystic echinococcosis. *J Clin Microbiol.* 2016;54:518-523.
- Salamone G, Licari L, Randisi B, et al. Uncommon localizations of hydatid cyst. Review of the literature. *G Chir.* 2016;37:180-185.
- Hekmatnia F, Motiffard M, Yazdi HA, et al. A Large Primary Subcutaneous Hydatid Cyst in Proximal Thigh: An Unusual Localization. *Adv Biomed Res.* 2018;7:50.
- Gun E, Etit D, Buyuktalanci DO, et al. Unusual locations of hydatid disease: A 10-year experience from a tertiary reference center in Western Turkey. *Ann Diagn Pathol.* 2017;29:37-40.
- Tanagho EA, McAninch JW, Smith DR. *Smith's general urology.* (No Title). 2004.
- Smith J. Parasitic diseases of the genitourinary system. *Cambell's urology.* 1992:883-927.
- Kayaalp C, Dirican A, Aydin C. Primary subcutaneous hydatid cysts: a review of 22 cases. *Int J Surg.* 2011;9:117-21.
- Lahrach K, el Kadi KI, Mezzani A, Marzouki A, Boutayeb F. An unusual case of an intramuscular lipoma of the biceps brachii. *Pan Afr Med J.* 2013;15:40.
- Al-Obaidi SM, Akool MA, Hussein HF, Hizam AR. Prevalence of helicobacter pylori in patients with hepatic hydatid cyst. *IASJ.* 2014;13:243-247.
- Woolsey ID, Miller AL. *Echinococcus granulosus sensu lato and Echinococcus multilocularis: A review.* *Res Vet Sci.* 2021;135:517-522.
- Govindasamy A, Bhattarai PR, John J. Liver cystic echinococcosis: a parasitic review. *Ther Adv Infect Dis.* 2023;10:20499361231171478.
- Ates M, Karakaplan M. Hydatid cyst in the biceps and gluteus muscles: case report. *Surgical infections.* 2007;8:475-478.
- Bal N, Kocer NE, Arpacı R, Ezer A, Kayaselcuk F. Uncommon locations of hydatid cyst. *Saudi Med J.* 2008;29:1004-1008.