

E-ISSN: 2980-3861

# Europeanatolia Health Sciences Journal

EuropeAnatolia

✓ Web: <https://europeanatolia.com>

✓ E-mail: [editor@europeanatolia.com](mailto:editor@europeanatolia.com)



# **Europeanatolia Health Sciences Journal**

**ISSN: 2980-3861**

**Cilt/Vol: 1 Sayı/Issue: 1**

**Eylül/September 2023**

**<https://europeanatolia.com>**

**e-mail: europeanatolia.com**

**Yayımcı/İmtiyaz Sahibi (Publisher/Privilege Owner):** Bişar Amaç Publishing (BİŞAR AMAÇ YAYINCILIK  
BASIM ORGANİZASYON TİCARET İTHALAT VE İHRACAT ANONİM ŞİRKETİ)

**Yayınevi Sertifika No/Publisher Certificate Number:** 72941

**Yayınevi Adresi/Publisher Address:** Seyrantepe District. 8076 St. No: 14/22 Karaköprü / Şanlıurfa, Türkiye.

Post code: 63320 E-mail: bisaramacpublishing@gmail.com

### Araştırma Makaleleri

- **İnsülin Direnci Ve Diyabette Eser Element Ve Minerallerin Rolü** Araştırma Makalesi  
Şükran Erdoğan  
Sayfa: 1-5
- **Kardiyovasküler Cerrahi Ve Yoğun Bakım Ünitesinde Kurtarma Başarısızlığının Rolü** Araştırma Makalesi  
Berent Sayar  
Sayfa: 6-17
- **Kalp Cerrahisinde Del Nido, Kan Kardiyoplejisi, Histidin-Triptofan Ketoglutarat Ve St. Thomas Kardiyopleji Türlerinin Karşılaştırmalı Etkileri: Meta Analiz** Araştırma Makalesi  
Bişar Amaç, Murat Ziya Bağış, Ertuğrul Ertuğrul  
Sayfa: 18-28
- **Açık Kalp Cerrahisinde Preoperatif Albümin Değerinin Renal Fonksiyonlar Üzerine Etkisi** Araştırma Makalesi  
Murat Ziya Bağış  
Sayfa: 29-34
- **Troid Bozuklukları İle Eser Elementler Arasındaki İlişki: Sistemik Analiz** Araştırma Makalesi  
Fatmanur Zeytindal  
Sayfa: 35-49

## İnsülin Direnci Ve Diyabette Eser Element Ve Minerallerin Rolü The Role of Trace Elements and Minerals in Insulin Resistance and Diabetes

 Şükran Erdoğan<sup>1</sup>  
1 Özel Sağlık Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Özet

Mineraller ve eser elementler insan vücudu için gerekli olan ancak yalnızca izlenebilir miktarlarda bulunan mikro besinlerdir. Bununla birlikte, iyi tanımlanmış biyokimyasal işlevler sergilerler. Bu mikro besinlerdeki eksiklikler yaygın insan sağlığı sorunlarıyla ilişkilidir. Bu makale, bu mineral ve eser element eksikliklerinden bazılarını ve bunların diyabet ve insülin direncindeki sonuçlarına odaklanmaktadır. Beslenmede selenyum, çinko, bakır, demir, krom ve iyot açısından yerel farklılıklar hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde ortaya çıkmaktadır. Bu genel eksiklikler ve birkaç vakada esansiyel eser elementlerin fazlalığı, glikoz homeostazisinde ve insülin direncinde dengesizliklere yol açabilir. Dünya çapında bir milyar veya daha fazla insanı etkileyen en kapsamlı sorunlar, aralarında iyot (I), selenyum (Se), çinko (Zn), kalsiyum (Ca), krom (Cr), kobalt (Co), demir (Fe), bor (B) ve magnezyumun (Mg) da bulunduğu bir dizi mineral ve eser elementin yetersiz tedarikiyle ilişkilidir. Bu makale; bazı insan popülasyonundaki diyabet ve insülin direnci üzerindeki mikro besin eksikliklerinin önemli sonuçlarını gösteren çeşitli randomize kontrollü çalışmaları, kohort ve vaka kontrollü çalışmaları ve gözlemsel-laboratuvar bazlı çalışmaları içermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** İnsülin, Diyabet, Eser Elementler, Mineraller.

### Abstract

Minerals and trace elements are micronutrients essential to the human body but only in traceable amounts. However, they exhibit well-defined biochemical functions. Deficiencies in these micronutrients are associated with common human health problems. This article focuses on some of these mineral and trace element deficiencies and their consequences in diabetes and insulin resistance. Local differences in dietary selenium, zinc, copper, iron, chromium and iodine occur in both developed and developing countries. These general deficiencies and, in a few cases, excess of essential trace elements can lead to imbalances in glucose homeostasis and insulin resistance. The most extensive problems affecting one billion or more people worldwide, among them iodine (I), selenium (Se), zinc (Zn), calcium (Ca), chromium (Cr), cobalt (Co), iron (Fe), boron It is associated with an inadequate supply of a number of minerals and trace elements, including (B) and magnesium (Mg). This article; includes several randomized controlled trials, cohort and case-control studies, and observational-laboratory-based studies that show significant consequences of micronutrient deficiencies on diabetes and insulin resistance in some human populations.

**Keywords:** Insulin, Diabetes, Trace Elements, Minerals.

**Sorumlu Yazar:** Şükran Erdoğan, e-mail: [sukranerdogdu.343400@gmail.com](mailto:sukranerdogdu.343400@gmail.com)

**Geliş Tarihi:** 13.05.2023, **Kabul Tarihi:** 20.07.2023, **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 30.08.2023

**Atf:** Erdoğan Ş. İnsülin Direnci Ve Diyabette Eser Element Ve Minerallerin Rolü. Europeanatolia Health Sciences Journal. 2023;1(1):1-5. <https://doi.org/10.5281/zenodo.8321078>



## GİRİŞ

Mineraller ve eser elementler vücudun normal işleyişi için gerekli olan temel mikro besinlerdir. Bu elementler özellikle fizyolojik işlevler için faydalıdır (1). Mineraller ve eser elementler birçok biyokimyasal reaksiyon için gereklidir, enzimlerin ve proteinlerin stabilize edici bileşenleri olarak bulunur ve birçok enzim için kofaktör olarak işlev görür. Bazı eser elementler, hücre zarının reseptör bölgesine bağlanarak veya belirli moleküllerin hücreye girişini önlemek için reseptörün şeklini değiştirerek önemli biyolojik süreçleri düzenler (2). Mikro besinler ikili bir rol üstlenirler; hücre yapısının stabilizasyonunu optimal seviyelerde tutarlar, ancak yetersizlikleri bazı hastalıklara neden olabilir (3). Bu temel mikro besinlerin önemli fizyolojik etkileri vardır ve diyabetle doğrudan ilişkiler sergilerler. Müdahaleler ve araştırmalardaki ilerleme nedeniyle, geriatric popülasyondaki genel artışla birlikte diyabetik bireylerin yaşam beklentisi de arttı. Eser elementle ilişkili antioksidan enzimler diyabette değişmektedir (4). Birçok kohort çalışması, eser elementlerin homeostazisinin diyabetle değişebileceğini göstermiştir (5). Belirli elementlerdeki erken dengesizlikler insülin metabolizmasının bozulmasında önemli bir rol oynayabilir (6). Kohort çalışmalarının çoğunluğu ya tek bir öğeye ya da yalnızca sınırlı sayıda öğe kombinasyonuna odaklanır. Mikro besinler homeostaz, enzim regülasyonu ve işleyişi için eser miktarlarda gerekli olan hayati besinler olarak tanımlanmaktadır (7). Makro elementler, vitaminler, eser elementler ve organik asitler mikro besinlerin dört ana sınıfıdır. Makro elementler öncelikle klorür, kalsiyum, fosfor, magnezyum, sodyum, potasyum ve demiri içerirken kobalt, bor, krom, bakır, kükürt, iyot, çinko ve molibden gibi bazı eser elementler insülin reseptör bölgelerini aktive ederek insülin etkisini artırır (8). Bu eser elementler, tip 2 diyabetin (T2DM) patogenezi ve ilerlemesinde spesifik roller oynar ve T2DM'de bir dizi makro ve eser elementin etki şekli değişir (9). Bu makale, çeşitli randomize kontrollü çalışmaları, kohort ve vaka kontrollü çalışmaları ve önemli sonuçları olan gözlemsel ve bazı laboratuvar bazlı çalışmaları içermektedir. Bu inceleme, eser element eksikliklerinin doğrudan veya dolaylı olarak insülin direnci veya diyabetten önce gelen oksidatif stresle ilişkili olabileceğini doğrulamaktadır.

## Bor

Bazı gıdalarda bulunan, önemli ancak çoğunlukla az kullanılan bir eser mikro besin maddesi olan bor, metabolizmada çok çeşitli ve oldukça önemli bir rol oynar. Bazı çalışmalar normal ve diyabetik gebeliklerde borun annedeki durumunun lipidler ve bor düzeyleri ile ilişkili olmadığını doğrulamıştır (10, 11). Gestasyonel olmayan 15 diyabetik ve 19 gestasyonel diyabetik kadında serum lipitleri ve bor düzeyleri, bor düzeylerinde anlamlı bir değişiklik göstermedi (12). Başka bir çalışma, borik asit ve sodyum pentaborat pentahidratın (NaB), bir hücre modelinde adipogenez üzerinde inhibitör aktiviteler gösterdiğini gösterdi. Bor tedavisi, kritik büyüme faktörleri, katenin, AKT ve hücre dışı sinyal düzenlenmiş kinaz sinyal yollarını düzenleyerek adipogenezle ilişkili genlerin ve proteinlerin ekspresyonunu baskıladı. Bor tedavisi ayrıca diyabetik hayvanlarda oksidatif streste bir azalma olduğunu ve dolayısıyla pankreatik beta hücresinin korunmasıyla birlikte bir antioksidan etki gösterdiğini belirlenmiştir (13).

## Kalsiyum

Kalsiyum homeostazisi insülin direncinde ve salgılanmasında önemli rol oynar. Diyabette kalsiyum homeostazisi bozulur ve eritrositler, kalp kasları, trombositler ve iskelet kaslarındaki hücre regülasyonunun kusurlu olmasına katkıda bulunur. Bozulmuş homeostaz endişe vericidir çünkü uygun insülin sekresyonunun ve etkisinin düzenlenmesinde önemli bir katkıda bulunan faktör olabilir ve ayrıca çeşitli vasküler komplikasyonları bağımsız olarak etkileyebilir (14). Hindistan'da yapılan bir çalışmada, diyabetik olmayan kontrollerle karşılaştırıldığında diyabetik hastalarda serum kalsiyum düzeylerinin önemli ölçüde azaldığı bildirildi. Artan plazma kan şekeri seviyeleri, serum kalsiyum seviyeleri ile negatif korelasyon göstermiştir (15). Bir çalışmada, metabolik sendrom ve diyabet prevalansını daha yüksek serum kalsiyum seviyeleriyle doğruladı (16). Bir çalışmada, kalsiyum seviyeleri ile diyabetin patogenezi arasında karmaşık bir ilişki olduğunu göstermiştir. Azalan  $\beta$ - hücre fonksiyonu, bozulmuş glukoz homeostazisi ve oksidatif stresle daha da bağlantılı olabilecek anormal kalsiyum regülasyonu ile ilişkiliydi (17).

### Kobalt

Bir dizi çalışma, kobaltın tipik serum değerlerinin  $0.5 \mu\text{g L}^{-1}$ 'den az olduğunu bildirmiştir. Kobalt klorürün ( $\text{CoCl}_2$ ) glikoz düşürücü etkisi yoluyla diyabetik sıçanlarda glukoneogenezi azalttığı belirlenmiştir (18). Kobalt tek başına veya askorbatla birlikte diyabetik sıçanların iç organlarındaki lipid peroksidasyonunu azaltır. Diyabetik olmayanlara kıyasla T2D'de serum kobalt seviyesi azaldı ve kobalt tedavisi aynı zamanda tip 2 diyabetli bir sıçan modelinde oksidatif stresi hafifleterek nefropatinin yanı sıra kalp fonksiyonunda da iyileşme gösterdi (19). Diyabetik hastalarda ve ilgili kontrollerde kobalt düzeylerini değerlendirmek için insan denekler üzerinde yapılan çalışmalar yetersizdir. Pakistan merkezli bir çalışma, beş yaş grubundaki diyabetik ve diyabetik olmayan erkeklerde, çok elementli serum analizinde, diyabetik hastalarda ortalama kobalt konsantrasyonunun daha yüksek olduğunu rapor ettiler; bu, streptozotosin (STZ) ile tedavi edilen Tip 1 diyabetik sıçanlar üzerinde yapılan önceki çalışmalarla çelişmektedir (20). Flores ve ark. sağlıklı deneklerle karşılaştırıldığında diyabetik hastalarda serum Al, Cd, Cu, Mn, Hg ve Ni konsantrasyonlarının anlamlı derecede yüksek, Cr ve Co'nun ise daha düşük olduğunu bildirmiştir (21).

### Krom

Çin merkezli bir çalışma, Cr takviyesinin T2DM hastalarının kan şekeri, insülin, kolesterol ve HbA1C düzeylerini doza bağlı bir şekilde iyileştirdiğini gösterdi (22). Doğru krom beslenmesi kan lipid profilini ve insülin etkisini iyileştirir. Çoğu diyet, Cr için önerilen 50 mg alımını karşılayamaz. Yetersiz Cr, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklardakine benzer belirti ve semptomlara yol açar (23). Krom, hipoglisemi, hiperglisemi, diyabet ve hiperlipidemisi olan kişilerde glikoz/insülin seviyelerini iyileştirirken, kontrol deneklerinde tespit edilebilir bir etki yaratmaz. Krom ayrıca insülin duyarlılığını,  $\beta$  hücre duyarlılığını ve insülin içselleştirmesini artırarak insülin bağlanmasını, reseptör sayısını ve insülin reseptör enzimlerini geliştirir (24).

### İyot

İyot eksikliği tiroid hormonu sentezinin azalmasına yol açar, bu da tiroid uyarıcı hormon (TSH) salgısının artmasına ve tiroid bezi büyümesinin artmasına neden olur. Yakın zamanda yapılan bir çalışma, aşırı iyotun hücre canlılığını azalttığını ve endoplazmik retikulum stresi ve (proapoptotik) proteinleri indükleyerek aracılık edebilen Adacık  $\beta$  hücrelerinde insülin salgılama fonksiyonunu tehlikeye attığını gösterdi (25). Tiroid fonksiyonu enerji metabolizmasının düzenlenmesi için gereklidir ve anormal tiroid fonksiyonunun diyabette kan şekeri kontrolü üzerinde önemli etkileri olabilir. Diyabetli hastalarda tiroid hastalığı riski yüksektir. İnsülin direnci, bozulmuş glukoz metabolizmasının patogenezinin neden olan bir ajandır ve metabolik sendromlu hastalarda artan tiroid hacmi ve nodül prevalansı ile ilişkilidir (26).

### Demir

Demir glikoz metabolizmasını etkiler. Glikoz homeostazisi ile demir metabolizması arasındaki çift yönlü ilişki giderek daha fazla kabul edilmektedir. T2DM hastalarında serum ferritin konsantrasyonu insülin duyarlılığını, vasküler direnci, viskoziteyi ve oksidatif hasarı etkileyebilir. Hem serum ferritin düzeyleri hem de BMI, glukoz tolerans testinde bağımsız belirleyiciler olarak hareket edebilir (27). Bir kesitsel çalışmada, diyabetik olmayan hastalarla karşılaştırıldığında diyabetik hastalarda üç ila dört kat daha yüksek transferrin saturasyonunun ( $>35\%$ ) arttığını gösteren plazma demir endeksleri değerlendirilerek, aynı zamanda artan transferrin doygunluk düzeylerinin, erkek hastalarda daha sık görülen düşük C-reaktif protein ve yüksek açlık plazma glukoz düzeyleri ile ilişkili olduğunu da göstermiştir. Tip 1DM hastalarında yüksek demir indekslerinin varlığı ile diyabetik komplikasyonların varlığı arasında olası bir ilişki bulunamamıştır (28). Prospektif iç içe geçmiş bir vaka kontrol çalışmasında, plazma ferritin düzeyi araştırılmış ve ferritinin transferrin reseptörlerine oranı T2DM gelişme olasılığı ile ilişkili olarak tahmin edilmiştir. Artan ferritin düzeyleri, sağlıklı kadınlarda (diyabet için bilinen risk faktörlerinden bağımsız olarak) T2DM riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir; bu da ayrıca transferrin reseptörlerinin ferritine oranının düşük olmasıyla ilişkilendirilmiştir (29).

## Magnezyum

Magnezyum, glikozun hücreye taşınması ve karbonhidrat metabolizması için gerekli bir kofaktördür. İnsülinin hücrel aktivitesinde rol oynar. Düşük magnezyum alımı diyabet için bir risk faktörüdür. Magnezyum eksikliği, oksidasyon hasarına karşı hücrel savunmayı engeller, bu da diyabetin neden olduğu oksidatif strese karşı direncin azalmasına neden olur ve böylece diyabetle ilişkili komplikasyonların ilerlemesini hızlandırır. Bu nedenle, hipomagnezemi T2DM'yi şiddetlendirebilir, ancak çalışmalar aynı zamanda magnezyum alımının insülin direncini hafifleterek T2DM ve metabolik sendrom riskini azalttığını da göstermiştir (30). Magnezyumun diyabet ve hipertansiyonla güçlü bir ilişkisi vardır. Diyabetik hastalarda sitozolik serbest Mg sıklıkla düşüktür. Magnezyum eksikliği insülin direncini artırır. Bu nedenle, diyabetik kişiler daha yüksek kardiyovasküler hastalık riski altındadır (31).

## SONUÇ

Diyabet, eser elementlerin konsantrasyonunu değiştirebilir ve bu da bireyin beslenme durumunda değişikliklere yol açabilir. Bazı mikro besinlerin diyabetin patogeneğinde ve ilerlemesinde rol oynadığı bilinmesine rağmen, diğerleri yalnızca karbonhidrat intoleransının ve insülin direncinin azalması veya değişiminin bir sonucu olabilir. Çalışmalar sıklıkla çelişkili sonuçlar bildirmektedir. Bakır, demir ve kalsiyum gibi belirli elementlerin serum veya doku içeriği, diyabetik hastalarda diyabetik olmayan kontrollere göre daha yüksek olabilir. Diyabetik hastaların çoğunda mikro besin eksiklikleri olmamasına rağmen, bir alt grup hastada çinko, krom ve magnezyum eksiklikleri tespit edilmiştir. Diabetes Mellitus'ta mikro besin eksikliklerini belirlemek için daha fazla kohort çalışmasına ihtiyaç vardır. Bu inceleme, eser element eksikliklerinin doğrudan veya dolaylı olarak insülin direncine veya diyabete yol açan oksidatif stresle ilişkili olduğunu göstermektedir.

**Finansman:** Bu araştırmayla ilgili özel bir finansman bulunmamaktadır.

**Çıkar Çatışması:** Bu makalenin yazımında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

### Yazar Katkıları

<b>Çalışma Konsepti / Tasarımı</b>	: ŞE
<b>Veri toplama</b>	: ŞE
<b>Veri Analizi/Yorumlanması</b>	: ŞE
<b>Taslak Yazımı</b>	: ŞE
<b>Teknik Destek / Malzeme Desteği</b>	: ŞE
<b>İçeriğin eleştirel incelemesi</b>	: ŞE
<b>Literatür Taraması</b>	: ŞE

## KAYNAKLAR

1. Calabrese EJ, Canada AT, Sacco C. Trace Elements and Public Health. Annu. Rev., Public Health.1985;6:131–146.
2. Young VR. Trace element biology: The knowledge base and its application for the nutrition of individuals and populations. J. Nutr. 2003;133:1581S–1587S.
3. Nordberg M, Nordberg GF. Trace element research-historical and future aspects. J. Trace Elements Med. Boil. 2016;38:46–52.
4. Badran M, Morsy R, Soliman H, et al. Assessment of trace elements levels in patients with Type 2 diabetes using multivariate statistical analysis. J. Trace Elements Med. Boil. 2016;33:114–119.
5. Wolide AD, Zawdie B, Alemayehu T, et al. Association of trace metal elements with lipid profiles in type 2 diabetes mellitus patients: A cross sectional study. BMC Endocr.Disord. 2017;17:64.
6. Sun W, Yang J, Wang W, et al. The beneficial effects of Zn on Akt-mediated insulin and cell survival signaling pathways in diabetes. J. Trace Elements Med. Boil. 2018;46:117–127.
7. Kashiv Y, Austin JR, Lai B, et al. Imaging trace element distributions in single organelles and subcellular features. Sci. Rep. 2016;6:21437.
8. Derakhshanian H, Javanbakht M, Zarei M, et al. Vitamin D increases IGF-I and insülin levels in experimental diabetic rats. Growth Horm.IGF Res. 2017;36:57–59.

9. Sujatha P. Trace Elements in Diabetes Mellitus. *J. Clin. Diagn. Res.* 2013;7:1863–1865.
10. Zofkova I, Nemcikova P, Matucha P. Trace elements and bone health. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2013;51:1–7.
11. Bakken NA, Hunt CD. Dietary Boron Decreases Peak Pancreatic In Situ Insulin Release in Chicks and Plasma Insulin Concentrations in Rats Regardless of Vitamin D or Magnesium Status. *J. Nutr.* 2003;133:3577–3583.
12. Caglar GS, Çakal GÖ, Yüce E, et al. Evaluation of serum boron levels and lipid profile in pregnancies with or without gestational diabetes. *J. Périnat. Med.* 2012;40.
13. Coban FK, Ince S, Kucukkurt I, et al. Boron attenuates malathion-induced oxidative stress and acetylcholinesterase inhibition in rats. *Drug Chem. Toxicol.* 2014;38:391–399.
14. Chen C, Jiang W, Zhong N, et al. Impaired processing speed and attention in first-episode drug naive schizophrenia with deficit syndrome. *Schizophr. Res.* 2014;159:478–484.
15. Kanchana N, Saikumar P. Serum Calcium Levels In Type 2 Diabetes Mellitus. *IOSR J. Dent. Med. Sci.* 2014;13:1–3.
16. Kim MK, Kim G, Jang EH, et al. Altered calcium homeostasis is correlated with the presence of metabolic syndrome and diabetes in middle-aged and elderly Korean subjects: The Chungju Metabolic Disease Cohort study (CMC study). *Atherosclerosis.* 2010;212:674–681.
17. Sun G, Vasdev S, Martin G, et al. Altered Calcium Homeostasis Is Correlated With Abnormalities of Fasting Serum Glucose, Insulin Resistance, and -Cell Function in the Newfoundland Population. *Diabetes.* 2005;54:3336–3339.
18. Saker F, Ybarra J, Leahy P, et al. Glycemia-lowering effect of cobalt chloride in the diabetic rat: Role of decreased gluconeogenesis. *Am. J. Physiol. Content.* 1998;274:E984–E991.
19. Cao J, Vecoli C, Neglia D, et al. Cobalt-Protoporphyrin Improves Heart Function by Blunting Oxidative Stress and Restoring NO Synthase Equilibrium in an Animal Model of Experimental Diabetes. *Front. Physiol.* 2012;3.
20. Anjum A. Comparative study on calcium, magnesium and cobalt in diabetic and non diabetic patients (males) in Punjab, Pakistan. *Afr. J. Biotechnol.* 2012;11:7258–7262.
21. Flores CR, Puga MP, Wrobel K, et al. Trace elements status in diabetes mellitus type 2: Possible role of the interaction between molybdenum and copper in the progress of typical complications. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2011;91:333–341.
22. Mertz W, Schwarz K. Impaired intravenous glucose tolerance as an early sign of dietary necrotic liver degeneration. *Arch. Biochem. Biophys.* 1955;58:504–506.
23. Anderson RA, Polansky MM, Bryden NA, et al. Chromium supplementation of human subjects: Effects on glucose, insulin, and lipid variables. *Metabolism.* 1983;32:894–899.
24. Cheng Y, Ma W, Li X, et al. Polyamines stimulate hyphal branching and infection in the early stage of *Glomus setiformis* colonization. *World J. Microbiol. Biotechnol.* 2011;28: 1615–1621.
25. Anderson RA. Nutritional factors influencing the glucose/insulin system: Chromium. *J. Am. Coll. Nutr.* 1997;16:404–410.
26. Sun Z, Wang X, Chen J, et al. Effects of iodine excess on islet beta cells (beta-TC-6) function and the mechanism. *J. Hyg. Res.* 2017;46:610–614.
27. Al-Attas OS, Al-Daghri N, Alkharfy KM, et al. Urinary Iodine is Associated with Insulin Resistance in Subjects with Diabetes Mellitus Type 2. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2012;120:618–622.
28. Gierach M, Gierach J, Junik R. Insulinooporność a choroby tarczycy. *Endokrynol. Polska.* 2014;65:70–76.
29. Fernandez-Real JM, López-Bermejo A, Ricart-Engel W. Cross-talk between iron metabolism and diabetes. *Diabetes.* 2002;51:2348–2354.
30. Thomas M, MacIsaac RJ, Tsalamandris C, et al. Elevated iron indices in patients with diabetes. *Diabet. Med.* 2004;21:798–802.
31. Jiang R, Manson JE, Meigs JB, et al. Body Iron Stores in Relation to Risk of Type 2 Diabetes in Apparently Healthy Women. *JAMA.* 2004;291:711–717.



## Kardiyovasküler Cerrahi Ve Yoğun Bakım Ünitesinde Kurtarma Başarısızlığının Rolü

### The Role of Rescue Failure in Cardiovascular Surgery and Intensive Care Unit

 Berent Sayar<sup>1</sup>

1 Özel Sağlık Kliniği, İstanbul, Türkiye

#### Özet

Kardiyovasküler cerrahi ve kritik bakım için bir kalite ölçütü olarak kurtarma başarısızlığının (KB) ortaya çıkan rolü hakkında kapsamlı bir literatür taraması yapıldı. Bu amaçla, 1992'den 2023'e kadar kardiyovasküler cerrahi ve yoğun bakımda KB'nin uygulanmasını değerlendiren tüm orijinal araştırma çalışmaları belirlendi. Dâhil edilen tüm çalışmalar kalite açısından değerlendirildi. Tüm çalışmalar KB'yi cerrahi komplikasyon sonrası mortalite olarak tanımlasa da, dâhil edilen komplikasyonlarla ilgili çalışmalar arasında yüksek bir heterojenite bildirilmiştir. Hastane ve hastayla ilgili faktörler olarak ayrılan KB'yi etkileyen belirli faktörler vardır. Bu faktörlerin tanımlanması, KB oranını azaltmak için adım adım bir yol haritası oluşturmamızı sağladı. Son zamanlarda KB, mortalite yerine morbiditeyi değerlendirmek için bir ölçüm olarak daha da gelişti. Tüm bu ilerlemeler mevcut incelemede daha ayrıntılı olarak tartışılmakta ve böylece KB'yi kuruluşlarında bir kalite ölçüsü olarak uygulamak isteyen cerrahlara, anesteziistlere ve doktorlara gerekli tüm bilgiler sağlanmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Kurtarma Başarısızlığı, KB, Kardiyovasküler, Mortalite, Kalite.

#### Abstract

An extensive literature review was conducted on the emerging role of failure to rescue (FR) as a quality measure for cardiovascular surgery and critical care. To this end, all original research studies evaluating the application of FR in cardiovascular surgery and intensive care from 1992 to 2023 were identified. All included studies were evaluated for quality. Although all studies define FR as mortality after surgical complications, a high heterogeneity has been reported among studies of included complications. There are certain factors that affect FR, which are divided into hospital- and patient-related factors. Identifying these factors allowed us to create a step-by-step roadmap to reduce the FR rate. Recently, FR has further evolved as a measure to assess morbidity rather than mortality. All these advances are discussed in greater detail in the present review, thus providing all necessary information to surgeons, anesthesiologists and physicians wishing to implement FR as a quality measure in their organization.

**Keywords:** Rescue Failure, FR, Cardiovascular, Mortality, Quality.

**Sorumlu Yazar:** Berent Sayar, e-mail: berentsayar0606@gmail.com

**Geliş Tarihi:** 23.05.2023, **Kabul Tarihi:** 27.07.2023, **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 30.08.2023

**Atf:** Sayar B. Kardiyovasküler Cerrahi Ve Yoğun Bakım Ünitesinde Kurtarma Başarısızlığının Rolü. *Europeanatolia Health Sciences Journal*. 2023;1(1):6-17. <https://doi.org/10.5281/zenodo.8304952>



## GİRİŞ

Bir disiplin olarak kalp cerrahisi, cerrahi camiası ile birlikte, sağlanan sağlık hizmetlerinin kalitesini ölçme, değerlendirme ve iyileştirmede her zaman ön planda olmuştur. Bu çabaların özünde, daha önce belirtilen tüm amaçları yerine getirmek için her zaman yeni kalite ölçütlerinin oluşturulması, doğrulanması ve benimsenmesi olmuştur. Kardiyak cerrahi operasyonlarının genel olarak mükemmel sonuçlarına dayanarak, bu prosedürlerin düşük ölüm oranı ve göreceli güvenliği göz önüne alındığında, bir kalite ölçüsü olarak ölüm oranının kullanılması, klinik sonuçlara doğru ön görüş sağlaması için hızla yetersiz kabul edildi (1). Aslında, araştırmanın odak noktası, hasta faktörlerinden ziyade bir dereceye kadar hastaneye bağlı ciddi komplikasyonların doğrudan bir sonucu olarak kabul edilen cerrahi mortalite anlayışımızı geliştirmeye doğru giderek farklılaştı (2). Bu bağlamda, Silber, 1992'de, postoperatif bir komplikasyon gösteren hastalarda hastanede kalış sırasında ölüm olarak tanımlanan, kurtarılamayan başarısızlık (KB) kavramını ortaya attı (2). KB'nin yavaş benimsenmesine rağmen, kavram cerrahinin tüm alanlarında artan bir ilgi görmüştür. Klinik uygulamada benimsenmesinin ardından, değerini belirlemek için bir dizi çalışma yapıldı ve en düşük perioperatif mortaliteye sahip bölümlerin mutlaka en düşük komplikasyon insidansına sahip olmadığını gösterdi (2,3). Bunun yerine, KB oranlarındaki farklılıklar, bu başarılı bölümlerin bu tür komplikasyonları verimli bir şekilde yönetmeye daha hazır olduğunu gösterdi (2-4). Sonuç olarak, KB'nin Sağlık Hizmetleri Kalite ve Araştırma Ajansı (5), Ulusal Kalite Forumu (6), Medicare ve Medicaid Hizmetleri Merkezleri (7) ve Göğüs Cerrahileri Derneği (8) gibi çeşitli kurum ve kuruluşlar tarafından bir hasta güvenliği ve kalite ölçüsü olarak erken bir tarihte benimsenmiş olması şaşırtıcı değildir.

Pasquali ve meslektaşları (9) tarafından kardiyak cerrahide ilk kez benimsenmesinden şu anki durumuna kadar, önemli bir kalite ölçütü (10) olarak değerini vurgulayan artan miktarda kanıt olmuştur. Bu nedenle, bu çalışmanın amacı, kalp cerrahisi ve kardiyovasküler kritik bakımda bir kalite ölçütü olarak KB'nin rolüne ilişkin literatürdeki mevcut verileri gözden geçirmek ve böylece şu anda mevcut olan en iyi, en güncel kanıt düzeyini sağlamaktır.

## METOD

### Arama ve Makale Seçim Stratejisi

Mevcut araştırma, sistematik incelemeler ve Meta-Analizler için tercih edilen raporlama öğelerine uygun olarak tasarlanmıştır (11). İki veri tabanında [Scopus (ELSEVIER) ve (2) Pubmed (Medline)]sistematik bir literatür taraması yapılmıştır. Aşağıdaki terimler olası tüm kombinasyonlarda kullanıldı: "kardiyak cerrahi", "kalp cerrahisi", "kardiyovasküler", "cabg", "koroner arter bypass greftleme", "aort kapak replasmanı", "avr", "kurtarma başarısızlığı", "KB" ve "kalite metriği". Dâhil etme kriterleri;>10 hasta içeren orijinal raporlar, 1992'den 2023'e kadar yayınlanmış, İngilizce yazılmış, insan denekler üzerinde yapılmış ve kalp ameliyatı geçiren veya kalp cerrahisi ameliyatından sonra izlenir ve tedavi edilebilenlerdir. Yinelenen tüm makaleleri hariç tutuldu.KB terimi ile ilgili olarak, kalp ameliyatı geçiren ve ameliyat sonrası komplikasyon gösteren hastalarda ameliyat sonrası hastanede kalış süresi sırasında meydana gelen herhangi bir ölüm olarak tanımlandı.

### Veri Toplama ve Kalite Değerlendirmesi

Dâhil edilen her çalışma için, hastaların sayısı, cinsiyetleri ve yaşları ile prosedürün türü ile birlikte komplikasyon, mortalite ve KB oranlarına ilişkin veriler çıkarıldı. Dâhil edilen RKÇ olmayanların uygunluğunu değerlendirmek için Newcastle-Ottawa Ölçeği (NOS) kullanıldı(12). Bu konuyla ilgili hiçbir RKÇ tanımlanmadı/dâhil edilmedi. İki gözden geçiren

çalışmaları bağımsız olarak derecelendirdi ve bir fikir birliğine varılana kadar tutarsızlıklar tartışıldı.

## BULGULAR

### Arama Stratejisi ve Hasta Demografisi

Son otuz yılda, KB konusunda yayınlanan makalelerde büyük bir artış olmuştur. Orijinal olarak alınan 1693 makaleden on bir çalışma (1,13,14,15,16,17, 18,19,20,21,22) bu incelemeye dâhil edildi. Tüm çalışmalar retrospektifti ve dört çalışma (1,16,17,20) STS veri tabanından veri uyguladı. Dâhil edilen çalışmalar 2014-2022 yılları arasında yayınlandı. Çalışmalar arasında KB oranı %5,4 ile %19,8 arasında değişiyordu. Dahil edilen çalışmaların özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Mevcut incelemeye dâhil edilen çalışmaların ve hastaların temel özellikleri

Çalışma Kimliği, Yıl	Ülke	Çalışma Tasarımı	Çalışma Nüfusu, n	Komplikasyonlar, n (%)	Ölüm Oranı, n (%)	KB, %	NOS
Ahmet 2014 (13)	Kanada	R	4978	834 (16.8)	180 (3.6)	19.8	7
Dewan 2021 (14)	Amerika Birleşik Devletleri	R	75.851	43.437 (63,4)	6151 (9)	13.4	7
Dewan 2022 (15)	Amerika Birleşik Devletleri	R	103.757	%31,1–36,7	1394 (2)	5.4–15.5	7
Edwards 2016 (16)	Amerika Birleşik Devletleri	R–STS	604.700	78.611 (13)	8228 (1.4)	10.5	7
Kurlanski 2022 (17)	Amerika Birleşik Devletleri	R–STS	1.058.138	Yok	27.045 (2,6)	14.7	7
Likosky 2022 (18)	Amerika Birleşik Devletleri	R	83.747	30.265 (36)	1648 (2)	11.6	7
Milojević 2021 (19)	Amerika Birleşik Devletleri	R–MSTCV S-QC	62.450	%16,3–21,3	1418 (2.3)	8.3–12.7	7
Kırmızı 2013 (20)	Amerika Birleşik Devletleri	R–STS	45.904	%19,4–22,9	%2,6	6.6–13.5	7
Sanaiha 2019 (21)	Amerika Birleşik Devletleri	R–Ulusal Yatan Hasta Örneği	2.012.104	%36	%2	Yok	7
Şahyan 2018 (1)	Amerika Birleşik Devletleri	R–STS	Yok	Yok	Yok	Yok	6
Verma 2023 (22)	Amerika Birleşik Devletleri	R–NRD	454.506	32.537 (7,2)	7669 (1.7)	16.7	7

KB = Kurtarma Başarısızlığı; NOS = Newcastle–Ottawa Ölçeği; R = Geriye Dönük; STS = Göğüs Cerrahları Derneği; MSTCVS-QC = Michigan Göğüs Ve Kardiyovasküler Cerrahlar Derneği—Kalite İşbirliği; NRD = Ülke Çapında Geri Kabul Veritabanı; Yok = Mevcut Değil; N = Sayı.

## KB Tanımının Evrimi

Kalp cerrahisinde KB tanımının arkasındaki kavram, değerlendirilen ve son olarak KB tanımına dâhil edilen çeşitli komplikasyonlardan büyük ölçüde etkilenmiştir. Değerlendirilen komplikasyonların geniş veya dar spektrumuna dayalı olarak, KB oranı, önemli bir varyasyon arz etmiştir. Bu bağlamda Ahmed ve ark. (13) KB'yi şu on komplikasyonu kullanarak tanımladılar: Kanama veya kanama ölümü için tekrar ameliyat, mediastinit, solunum yetmezliği, böbrek yetmezliği, sepsis, nörolojik komplikasyonlar, kardiyorespiratuar arrest veya aritmi, perioperatif miyokard enfarktüsü, postoperatif intra-aortik balon pompası yerleştirilmesi veya sternal yara açılması. Bu tanıyı takiben, %19,8'lik bir KB oranı bildirdiler (13). Reddy ve meslektaşları (20) başka bir çalışmada 17 komplikasyonu geniş bir yelpazede dâhil ettiler. Sonuçlarına göre (20) KB oranları düşük ve yüksek mortalite merkezleri için %6,6 ile %13,5 arasında değişmektedir. Bununla birlikte, daha yeni çalışmalar KB'yi yalnızca majör komplikasyonlara dayalı olarak değerlendirme eğilimindedir. Edwards ve ark. (16) ve Likosky ve ark. (18) sırasıyla sadece dört ve beş majör komplikasyon (inme, cerrahi reeksplorasyon, derin sternal yara enfeksiyonu, böbrek yetmezliği, uzamış entübasyon) uygulamıştır. Bununla birlikte, KB'nin tanımı ve ilgilenilen komplikasyonların seçimi ile ilgili heterojenlik, farklı kurumların KB metriklerine ilişkin önemli bir yanlılığa katkıda bulunur. Yakın tarihli bir raporda (17), Kurlansky ve ark. postoperatif bakımın kurumsal etkinliğine odaklanan yeni bir KB kalite metriğini onayladı.

KB, dört komplikasyondan birinin ardından ölüm olarak tanımlandı:

1. Felç,
2. Böbrek yetmezliği (serum kreatinin düzeylerinde 2.0'ın üzerinde artış veya ameliyat öncesi kreatinin düzeyinin iki katı veya yeni diyaliz),
3. Herhangi bir nedenle tekrar operasyon,
4. Uzamış ventilasyon (postoperatif >24 saat).

Bu KB tanımının ana avantajı, yalnızca dört değişkeni içermesidir, bu nedenle evrensel benimseme ve farklı kurumlar arasında homojenliği sağlamak için nispeten kolaydır. Bununla birlikte, ideal olarak KB metriği, etiyolojik bir ilişki yoluyla ölüme neden olabilen ancak aynı zamanda başarılı yönetim ve hasta kurtarma potansiyeline sahip olan spesifik yeni komplikasyonlara odaklanılmalıdır. Örneğin, bu komplikasyonlar arasında kardiyak aritmiler, tromboz (koroner, pulmoner veya vasküler), kardiyak/solunum durması kanaması veya tamponad ve gastrointestinal iskemi veya perforasyon yer alır. Bu bağlamda Strobel ve ark. yakın zamanda kardiyak arrestin KB tanımına dâhil edilmesi gerektiğini önerdi (23). Ek olarak, yeniden operasyonun KB metriğinin bir parçası olarak dâhil edilmesi oldukça tartışmalıdır. Aslında, yeniden ameliyat genellikle bir komplikasyonu yönetmeye yönelik kurtarma stratejisinin bir parçasını temsil eder ve yeniden ameliyat edilmemesi ölüme yol açar. Sonuç olarak, KB metriğinin bir parçası olarak kullanılmasının gerekip gerekmediği sorgulanabilir. Ortaya çıkan ikilemlerin önemi göz önüne alındığında, kalite sonuçlarını değerlendirirken "elmaları portakallarla" karşılaştırmaktan kaçınmak için kalp cerrahisi ve kardiyovasküler yoğun bakımda KB tanımını potansiyel olarak bir Delfi yaklaşımı konsensüsü yoluyla standartlaştırmak çok önemlidir.

## KB'yi Etkileyen Faktörler

Bir kalp cerrahisi ameliyatından sonra komplikasyon gösteren bir hastayı kurtarmada başarıyı veya başarısızlığı etkileyen ve buna katkıda bulunan farklı faktörlerin derinlemesine anlaşılması, KB'nin klinik uygulamada uygulanmasındaki belki de ilk ve en önemli adımı

temsil eder. Aşağıda, bireysel hastadan başlayıp kurum düzeyindeki parametrelere ulaşarak en önemli hususlar adım adım özetlenmeye çalışılmıştır.

### **Bağımsız Hasta Seviyesi**

Klinik durum ve kırılabilirlik düzeyi, daha yüksek postoperatif morbidite, mortalite ve KB oranlarına katkıda bulunur. Bir milyondan fazla kalp cerrahisi hastasının verilerini içeren bir çalışmaya göre (14), kırılabilirlik, kırılabilir olmayan hastalara kıyasla daha yüksek bir KB oranına katkıda bulunmuştur. Aslında, kırılabilir hasta grubu, artan yaş ve daha yüksek kalp yetmezliği insidansı ve kronik akciğer, karaciğer ve böbrek hastalıkları ile ilişkiliydi (14). Amacı kırılabilirlik durumunu değerlendirmek olmasa da, belki de STS risk sınıflama aracı (1) yüksek riskli hasta gruplarını vurgulayabilir ve böylece onların postoperatif bakım ihtiyaçları konusunda artan farkındalık için bir fırsat sağlayabilir.

### **Hastane Seviyesi**

KB'yi etkileyen ilk önemli husus, akademik bir rolü olup olmadığı gibi, kurumun ve bölümün rolüdür. Akademik veya öğretim bağlamında, en önemli özellik kursiyerlerin varlığıdır. Bununla birlikte, klinik sonuçlar ve KB oranları üzerindeki etkilerine dair çelişkili kanıtlar vardır. Aslında, kursiyerlerin varlığının bir hastanın perioperatif yolunda yararlı rolünü gösteren bazı çalışmalar vardır (24,25). Bununla birlikte, kursiyerlerin bir komplikasyonu erken bir aşamada değerlendirip tanımlayabilmeleri ve ardından amirlerini bilgilendirerek tedaviyi yeterince ilerletebilmeleri için yeterince eğitilmesi gerekir. Kursiyerlerin eğitim ve deneyim düzeylerinin yeterli olmadığı durumlarda, daha yüksek bir KB oranı potansiyel bir sonuçtur (2). Bu tür gözlemler, pek çok kurumun karmaşık vakaların yönetimi için yoğunlaştırıcı bir konsültasyon benimsemesine yol açmıştır (25). Aslında, majör postoperatif komplikasyonlar açısından YBÜ'de kardiyovasküler hastaların yönetiminde yoğun bakım uzmanlarının stajyerlere göre üstünlüğünü gösteren kanıtlar vardır (26).

Ayrıca, ortak disiplinlerden doktorların ve deneyimli hemşirelerin kurumsal kadrosu ve yardımcı destek personeli, hasta kurtarma planında çok önemli bir rol oynar. Hastane personelinin kalitesini karakterize eden iki ana husus vardır. Birincisi mutlak doktor-hasta ve hemşire-hasta oranlarıdır. İkincisi, personelin uzmanlık düzeyidir. Her iki parametre de KB oranının (2) azalmasına yüksek oranda katkıda bulunur. Bu bağlamda, hemşire-hasta oranı ile KB oranı arasında negatif bir korelasyon olduğunu gösteren artan kanıtlar vardır (2,25,26). Yani hemşire/hasta oranı arttıkça KB oranı düşmektedir. Bunun olası bir açıklaması, doktor-hasta-hemşire oranlarının düşük olduğu kurumlarda, personelin daha fazla hastayla ilgilenme görevinin olması, böylece her hastaya ayrılan sürenin azalması ve hastadaki kötüleşmenin tespit edilememesine yol açmasıdır. erken ve bakım düzeylerini artırın. Ek olarak, yüksek hasta yükü personel arasında zayıf iletişime ve iş doyumsuzluğuna, ayrıca bedensel ve duygusal tükenmeye katkıda bulunur (26). Daha önce bildirilen tüm faktörlere ek olarak, yeterli gece/hafta sonu hekim/hemşire vardiyalarının tasarımı ve uygulanması, KB'yi azaltmada kritik öneme sahiptir (26).

Hastane düzeyinde KB'yi etkileyen son önemli bir husus da merkezin tedavi ettiği vakaların hacmidir. Yüksek vaka hacimleri ile düşük KB oranları arasındaki ilişkiyi vurgulayan kanıtlar artmaktadır (27). Yüksek hacimli merkezlerin lehine olan birincil argüman perioperatif bakım için potansiyel olarak daha standart tedavi yollarına sahip olmalarıdır (27). Bu bağlamda, majör kalp cerrahisi ameliyatı geçiren 119.434 Medicare hastasından alınan verileri içeren bir

çalışma, düşük ve yüksek hacimli merkezler arasında benzer komplikasyon oranları, ancak düşük hacimli merkezlerde önemli ölçüde daha yüksek KB oranı gösterdi (28).

### **Başarılı Kurtarma için Adım Adım Yol Haritası Oluşturma**

Büyük bir komplikasyonun ardından başarılı hasta kurtarmayı mümkün kılmak ve güvence altına almak için iki ana sistematik yaklaşım önerilmiştir. İlki Hatchimonji ve diğerleri tarafından önerildi (29). İki aşamalı bir strateji içeriyordu: (a) komplikasyonların tanınması ve (b) komplikasyonların yönetimi. Nispeten basit ve tek boyutlu yaklaşımına rağmen, postoperatif morbiditenin yönetimi ve KB'yi azaltmak için sistematik bir metodoloji oluşturmaya yönelik ilk girişimi temsil eder. Yakın zamanda Gross ve diğerleri tarafından daha gelişmiş ve uygulanabilir bir strateji önerilmiştir (30). Bu strateji dört adımı içerir: (a) Kurtarılabılır bir komplikasyonun erken tanınması, (b) bakımın zamanında yükseltilmesi, (c) etkili yönetim ve (d) ek komplikasyonların hafifletilmesi. Aslında bu, KB'nin azaltılmasının yanı sıra kalite çıktılarının iyileştirilmesini sağlayan çok daha verimli ve uygulanabilir bir yaklaşımdır. Bu incelemede, kalite geliştirme biliminin PDSA (Planla-Uygula-Çalış-Önlem Al) döngüsünün adımlarını dikkate alan farklılaştırılmış altı adımlı bir yaklaşım önerilmektedir.

Başarılı bir kurtarmaya giden yol haritası, Gross'un yaklaşımına dayanmaktadır ve aşağıdaki adımları içermektedir:

1. Protokollenmiş bir yolun planı,
2. Bir komplikasyonun erken tanınması,
3. Yeterli bakım artışı,
4. Komplikasyonun etkin yönetimi,
5. Ek komplikasyonların hafifletilmesi,
6. Yoldaki potansiyel kusurların ve uygulamanın uygun uyarlamalarının gözden geçirilmesi.

### **Plan**

Bu adım, hedeflerin tanımlanmasını, başarı ölçütlerinin tanımlanmasını ve protokole dayalı bir planın eyleme geçirilmesini içerir. Bu tür kalite hedefleri veya ölçümleri arasında ekstübasyona kadar geçen süre, hedefe yönelik sıvı uygulaması, opioid uygulamasının sınırlandırılması ve ek gelişmiş iyileşme stratejilerinin uygulanması yer alır.

### **Komplikasyonların Erken Tanınması**

Postoperatif komplikasyonların zamanında tanınması, aktif ve dikkatli bir izleme gerektirir çünkü yavaş klinik kötüleşme genellikle komplikasyonlardan önce gelir ve böylece erken müdahale için bir şans sunar (31). Bu adımdaki önemli sütunlar, hem doktorlar hem de hemşireler dâhil olmak üzere personelin deneyimi ve eğitimidir.

### **Bakımın Yükseltilmesi**

Komplikasyonların erken tanınmasının ardından, bakımın tırmanma aşaması başlar. Ana hedefler, (a) bir hastanın kötüleşmesini kıdemli klinisyene iletmek, (b) gerekirse gelişmiş izleme için hastayı servisten yoğun bakım ünitesine nakletmek, (c) kapsamlı bir teşhis çalışması başlatmak ve (d) ilgili hastalıkla ilgili uzmanlara danışın. Bakımın zamanında yükseltilmesi, mortaliteyi azaltmak ve komplikasyonları olan cerrahi hastaları başarıyla kurtarmak için çok önemlidir (32).

## Etkili Yönetim

Komplikasyonu olan bir hastanın yönetimi iki farklı aşamada gerçekleşir: (a) Hemodinamik ve solunum stabilizasyonu ve (b) altta yatan patolojinin kesin tedavisi. Hemodinamik stabilizasyon ve yeterli doku perfüzyonu, bakımın bu aşamasının birincil son noktalarını temsil eder ve ilgili hekimler tarafından yönlendirilmelidir. İkinci aşama, altta yatan patolojinin tanımlanmasını ve kesin tedavisini içerir. Ciddi postoperatif kardiyojenik morbidite/şok olan hastalarda invazif izleme, uygun inotropik tedavi ve potansiyel olarak intra-aortik balon pompası, geçici ventriküler destek cihazı (VAD) veya ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) gerekir (33).

## Ek Komplikasyonların Azaltılması

Kardiyak cerrahiyi takiben çoklu komplikasyonların varlığı, artmış mortalite riski ile ilişkili bağımsız bir risk faktörüdür (34). Aslında, postoperatif komplikasyonların sayısı ne kadar fazlaysa, postoperatif mortalite riski de o kadar yüksektir (31). Ghaferi ve meslektaşları (28) yüksek riskli genel, vasküler veya göğüs cerrahisi geçiren 266.101 hastanın verilerini içeren retrospektif bir çalışma yürüttüler. Bulgularına göre, komplikasyon sayısı ile KB oranları arasında lineer bir ilişki vardır (28). 9532 kalp cerrahisi hastasını içeren başka bir çalışmada, komplikasyon sayısı ile KB oranları arasında bir korelasyon gösterilmiştir (31). Sonuç olarak, ilgili uzmanlıklarla yakın işbirliği içinde erken dönemde ek komplikasyonları azaltmak çok önemlidir.

## Potansiyel Kusurların Gözden Geçirilmesi

En etkili ve gelişmiş ortamlarda bile, kalitenin ve sonuçların iyileştirilmesi için fırsatlar vardır. Bu değişikliği yönlendiren iki ana kaynak vardır. Bunlar, sonuçların sistematik olarak izlenmesi ve yeni metodolojiler, teknikler veya ekipman hakkında ortaya çıkan kanıtlar. Sonuçların sistematik olarak izlenmesi, protokole tabi tutulmuş yoldaki potansiyel iyileştirme alanlarının veya kusurların belirlenmesinde çok önemlidir. Bu değişim ortamının oluşturulması için alınması gereken bazı önlemler bulunmaktadır.

Bunlar aşağıdakileri içerir:

1. Veri yöneticilerini işe almak. Bunlar, istatistikçilerle işbirliği içinde veri madenciliği ve analizine adanmış profesyonellerdir. Bu, mevcut uygulamaların etkinliğinin daha fazla gözden geçirilmesine izin veren ilk adımdır.
2. Denetimlerin gerçekleştirilmesi. Denetimler şahsen veya sanal olarak gerçekleştirilebilir. Verilerin doğruluğu ve eksiksizliği için en son 6 ila 12 ay arasında rastgele seçilen vakalar incelenir.
3. Bakım mortalite analizinin (POCMA) bir aşamasının gerçekleştirilmesi. Bu perioperatif yolda ölen hastaların bir vaka incelemesidir. Bu vakalar ya öğretim üyeleri arasında ya da bir dernek toplantısı bağlamında tartışılır. Amaç, ölüme yol açan birincil olayın meydana geldiği bakım aşamasını belirlemektir. Bu Michigan Göğüs ve Kardiyovasküler Cerrahlar Derneği-Quality Collaborative (MSTCVS-QC) tarafından Michigan'daki tüm cerrahi mortalite olaylarını değerlendirmek için benimsenen ve "tüm kardiyak cerrahi ölümleri, bir hastalığı tetikleyen ufuk açıcı bir olay tarafından başlatılır" konseptine dayanan bir yöntemdir. Ölümle sonuçlanan bozulma başladı (35). Aslında, tarihsel olarak Dr. Prager tarafından yönetilen MSTCVS-QC, hasta güvenliği standartlarını yükseltme yönünde çok sayıda ilerleme ve yeniliğin yolunu açmıştır (36).
4. Üç aylık toplantıları planlamak. Bunlar, cerrahlar arasında sonuçları hakkında bilimsel tartışma için bir forum işlevi görmelidir. Veriler, kurumlar arası sonuçlardaki farklılıkların

tanımlanmasına ve tartışılmasına izin verecek şekilde körleştirilmemiş bir şekilde sunulmalıdır. Genel olarak, bu toplantılar bir kalite geliştirme programının işbirlikçi bir yapıyla nasıl yapılandırılabilceğini örnekler. Veriler ayrıca STS sonuçlarıyla da karşılaştırılmalıdır.

### **Kardiyovasküler Yoğun Bakımda KB**

Tarihsel olarak KB, cerrahi popülasyonlarda klinik sonuçların kalitesini değerlendirmek için geliştirildi ve kalp cerrahisinde yaygın olarak uygulandı. Bununla birlikte, KB'nin kardiyovasküler yoğun bakım ve kardiyolojide de önemli bir rolü olduğu ve bu nedenle ek değer sağladığı görülmektedir. Bu gözlemin arkasındaki kavram, bu disiplinlerin karmaşık vakaları yönetmesi ve çeşitli girişimsel prosedürler kullanması ve bunların sonuçlarının farklı kurumlar arasında oldukça heterojen olmasıdır (33). Aslında, perkütan koroner girişimi (PCI) takiben eyalet çapında yapılan bir KB analizine göre, KB oranı %11,6 ila %15,0 arasında değişmekteydi ve yüksek ve düşük hacimli merkezler arasında önemli farklılıklar vardı (33). KB'yi girişimsel kardiyoloji ve kardiyovasküler yoğun bakımda bir kalite ölçütü olarak tam olarak doğrulamak ve oluşturmak için belki de daha fazla çalışma gereklidir.

### **Diğer Cerrahi Uzmanlıklarda KB**

Bir muayenehanenin kalitesine ilişkin gelişmiş içgörü sağlamadaki başarısının ardından, KB geniş bir cerrahi uzmanlık yelpazesinde hızla uygulandı. Her şeyden önce, yetişkin kalp cerrahisi dışında, KB aynı zamanda pediatrik kalp cerrahisinde (KB, %4,1) (10) ve kalp transplantasyonlarında (37) uygulanmıştır. Ek olarak, KB torasik (KB, %16,3) (38), majör abdominal (KB, %23,5) (39,40,41) ve damar cerrahisi (KB, %9,6-21,5) (42). Gösterildiği gibi, bu farklı disiplinlerdeki KB oranları kalp cerrahisinde gözlemlenenlere benzerdir. Bununla birlikte, yetersiz bir KB tanımının önyargısı da bu uzmanlıklarda mevcuttur.

### **TARTIŞMA**

Bu çalışma, KB'nin kalp cerrahisi ve kardiyovasküler yoğun bakımda bir kalite ölçütü olarak ortaya çıkan rolüne ilişkin literatür tarafından sağlanan mevcut kanıtları sistematik olarak özetlemeye çalıştı. Bu bağlamda, mevcut inceleme, kalite iyileştirme uygulamaları oluşturmak isteyen tüm hekimler ve cerrahlar için klinik uygulamada KB'nin gelişimi ve genişleyen uygulamasına ilişkin değerli bir bilgi kaynağını temsil etmektedir. Aslında, önceki bölümlerde sadece KB metriğinin gelişimini değil, onu etkileyen farklı faktörler de tartışılmıştır ve KB oranını azaltmak için adım adım bir yol haritası gösterilmiştir.

Bir kalite ölçüsü olarak KB'nin önemi, genel olarak düşük ve homojen ölüm oranları ile ilgili daha yüksek KB oranları karşılaştırılarak kolaylıkla vurgulanabilir. Kalp cerrahisi genellikle düşük bir ölüm oranıyla ilişkilendirildiğinden, iyileştirme çabalarımızı yönlendirmek için farklı bir kalite ölçütüne ihtiyacımız var ve KB bu rol için en uygun aday gibi görünüyor. Bununla birlikte, önceki bölümlerde gösterildiği gibi, literatürde şu anda KB tanımına dâhil edilen komplikasyonların sayısına ilişkin önemli bir heterojenlik vardır. Yıllar geçtikçe, bu sayıyı düşürme ve yalnızca önemli komplikasyonları dâhil etme yönünde sürekli bir eğilim olmuştur. Bu kapsamda 2013 (20) ve 2014 (20) yıllarında 17 ve 10 komplikasyonda azalma olmuştur (13), sırasıyla 2022'de 4 majör komplikasyona (17). Bunlar inme, böbrek yetmezliği, yeniden ameliyat ve uzamış ventilasyondur (17). Belki de, KB tanımındaki bu heterojenlik, %5,4 ile %19,8 arasında önemli bir KB yüzdesi aralığına katkıda



bulunmuştur. Bu kanıt, gelecekteki kalite iyileştirme girişimlerini yönlendirecek homojen, karşılaştırılabilir ve sağlam gerçek hayat verileri oluşturmak için KB'nin tanımı ve kodlanması konusunda acil bir fikir birliğine ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Kalp cerrahisi her zaman cerrahi ilerlemeler için çabalara öncülük etmiştir ve KB bir istisna değildi. Aslında, farklı uzmanlık dallarındaki cerrahlar, uygulamalarında bir kalite ölçüsü olarak KB'yi uygulamaya başladılar (38,39,43). Bununla birlikte, kalp cerrahisi bir kez daha deneylerin ön saflarında yer almıştır ve son zamanlarda, KB kullanımı yalnızca mortaliteyi değerlendirmekten ciddi morbiditeyi de içerecek şekilde sapmıştır (33). Bu sapmanın arkasındaki ana sebep, mutlaka ölüme yol açmayan ancak hastalar için kabul edilemez bir postoperatif yaşam kalitesine katkıda bulunan belirli postoperatif komplikasyonların olmasıdır. Bu tür örnekler, yeni edinilmiş böbrek yetmezliği olan, diyalize ihtiyaç duyan hastalar veya ameliyat sonrası inme ile başvuran hastalardır. Kurtarma başarısızlığının mortalite yerine morbiditeyi ifade ettiği bu durumlarda, yeni bir terim kullanılır, KB-Mb, burada "Mb" morbiditeyi temsil eder. Bununla birlikte, bu kavramın arkasındaki mantık, öncelikle ameliyat öncesi risk sınıflandırmasına dayanmaktadır. Örneğin, ciddi bilateral karotid stenozu olan acil kalp cerrahisi geçiren hastalarda inme riski yüksektir ve kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda akut böbrek hasarı riski yüksektir (30). Bu gibi durumlarda, morbidite açısından kurtarma başarısı mümkün olmayabilir ve KB-Mb'nin ölçülmesi bağlam dışı olabilir. Bununla birlikte, farklı kurumlar arasında postoperatif morbidite açısından klinik sonuçları ve kaliteyi değerlendirmeye ve karşılaştırmaya çalışırken KB-Mb çok yararlı bir araç olabilir.

KB hızla kalp cerrahisi ve kardiyovasküler yoğun bakım için önemli bir kalite ölçütü haline geliyor. KB'yi etkileyen iki önemli sütunla ilgili olarak özel açıklamalar yapılmalıdır. İlk olarak, KB'yi etkileyen ve KB'yi artıran veya azaltan tüm faktörleri içerir. Bunlar, hastane veya hasta ile ilgili faktörlere ayrılır. Hastayla ilgili faktörleri değerlendirmek ve yönetmek ve perioperatif tedavi yolunu planlamak için doğru preoperatif risk sınıflandırması çok önemlidir. Hastane ile ilgili faktörler daha karmaşıktır ve personelin uzmanlık ve eğitim düzeyini, asistanların veya ilgilenen hekimlerin perioperatif yönetime katılımını, kurumun tedavi ettiği hasta hacmini ve yeni ortaya çıkan ve potansiyel olarak ölümcül komplikasyonları hızla yönetebilen bitişik uzmanlıkların varlığıdır. İkinci olarak, KB'yi azaltmak için aşamalı bir yaklaşımın benimsenmesiyle ilişkilidir. Bu incelemede, klinisyenlere günlük işlerinde yardımcı olmayı amaçlayan bir yol haritası önerilmiştir. Bu bağlamda, KB metriği, bilinen tedavi müdahalelerinin olduğu yeni, ciddi komplikasyonları hedeflemelidir. Hasta kurtarmayı optimize etmek, protokole dayalı bir tedavi yolunun erken planlanmasını, komplikasyonların erken tanınmasını ve bakımın artırılmasını, ek komplikasyonların hafifletilmesini ve son olarak klinik uygulamadaki ilgili uyarlamalarla potansiyel kusurların tanınmasını gerektirir. Böyle bir stratejiyi takiben, KB uygulaması, kaynakların gelişmiş tahsisine ve güvenli bir kültür oluşturmaya izin verir.

Bu incelemenin sınırlamaları esas olarak dâhil edilen çalışmaların sınırlamalarıyla ilişkilidir. Çalışmaların çoğu retrospektiftir ve literatür taramasında herhangi bir RKÇ belirlenmedi, bu nedenle bu çalışma için belirli bir sınırlama oluşturmaktadır. Ayrıca, dâhil edilen çalışmalar, katılımcı seçimi ve performansı ile ilgili önyargılara sahip olabilir. Ek olarak, KB'nin tanımı, tedavi protokolleri, seçim kriterleri ve perioperatif yönetim ile ilgili kurumlar arasındaki farklılıklar çeşitli sınırlamalar getirmektedir. Öte yandan, bu incelemenin güçlü yönleri arasında net literatür taraması ve veri çıkarma protokolü, iyi tanımlanmış dâhil etme/dışlama kriterleri, veiki veri tabanında literatür taraması söylenebilir.

## SONUÇ

KB, kalp cerrahisi ve kardiyovasküler yoğun bakım için çok önemli bir kalite ölçütüne dönüşüyor. Bununla birlikte, etkili bir şekilde kullanılması için KB metriği, bilinen müdahalelerin olduğu, yaşamı tehdit eden yeni komplikasyonlara odaklanmalıdır. Sonuç olarak, KB'nin daha sağlam bir tanımını sağlamak için daha fazla çabaya ihtiyaç vardır. KB'yi etkileyen birkaç faktör vardır ve KB oranını azaltmak için klinik uygulamada aşamalı bir yol haritasının benimsenmesi gereklidir. KB'yi daha fazla doğrulamak, kurum içi heterojenliğini değerlendirmek ve ayrıca KB'nin morbidite (KB-Mb) için potansiyel değerini değerlendirmek için daha ileri çalışmalar gereklidir..

**Finansman:** Bu araştırmayla ilgili özel bir finansman bulunmamaktadır.

**Çıkar Çatışması:** Bu makalenin yazımında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

### Yazar Katkıları

<b>Çalışma Konsepti / Tasarımı</b>	: BS
<b>Veri toplama</b>	: BS
<b>Veri Analizi/Yorumlanması</b>	: BS
<b>Taslak Yazımı</b>	: BS
<b>Teknik Destek / Malzeme Desteği</b>	: BS
<b>İçeriğin eleştirel incelemesi</b>	: BS
<b>Literatür Taraması</b>	: BS

## KAYNAKLAR

1. Shahian DM, Jacobs JP, Badhwar V, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2018 adult cardiac surgery risk models: Part 1-Background, design considerations, and model development. *Ann. Thorac. Surg.*, 2018;105:1411–1418.
2. Silber JH, Williams SV, Krakauer H, et al. Hospital and patient characteristics associated with death after surgery. A study of adverse occurrence and failure to rescue. *Med. Care.*, 1992;30:615–629.
3. Silber JH, Rosenbaum PR, Schwartz JS, et al. Evaluation of the complication rate as a measure of quality of care in coronary artery bypass graft surgery. *JAMA*, 1995;274:317–323.
4. Young AM, Strobel RJ, Zhang A, et al. Off-Hours Intensive Care Unit Transfer Is Associated with Increased Mortality and Failure to Rescue. *Ann. Thorac. Surg.*, 2023;115:1297–1303.
5. Agency for Healthcare Quality and Research. Failure to Rescue. Available online: <https://psnet.ahrq.gov/primer/failure-rescue> (accessed on 12 April 2023).
6. National Quality Forum. Patient Safety 2017. Available online: <http://www.qualityforum.org> (accessed on 12 April 2023).
7. Centers for Medicare and Medicaid Services. Available online: <https://www.cms.gov/medicare/quality-initiatives-patient-assessment-instruments/hospital-quality-inits/outcome-measures> (accessed on 12 April 2023).
8. Kurlansky P. Commentary: Failure to rescue: “The medium is the message”. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2023;165:144–145.
9. Pasquali SK, He X, Jacobs JP, et al. Evaluation of failure to rescue as a quality metric in pediatric heart surgery: An analysis of the STS Congenital Heart Surgery Database. *Ann. Thorac. Surg.*, 2012;94:573–580.
10. Verma A, Williamson CG, Bakhtiyar SS, et al. Center-Level Variation in Failure to Rescue Following Pediatric Cardiac Surgery. *Ann. Thorac. Surg.*, 2023, in press.
11. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 2021;372:71.

12. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur. J. Epidemiol.*, 2010;25:603–605.
13. Ahmed EO, Butler R, Novick RJ. Failure-to-rescue rate as a measure of quality of care in a cardiac surgery recovery unit: A five-year study. *Ann. Thorac. Surg.*, 2014;97:147–152.
14. Dewan KC, Navale SM, Hirji SA, et al. The Role of Frailty in Failure to Rescue After Cardiovascular Surgery. *Ann. Thorac. Surg.*, 2021;111:472–478.
15. Dewan KC, Zhou G, Koroukian SM, et al. Failure to Rescue after Cardiac Surgery at Minority-Serving Hospitals: Room for Improvement. *Ann. Thorac. Surg.*, 2022;114:2180–2187.
16. Edwards FH, Ferraris VA, Kurlansky PA, et al. Failure to Rescue Rates after Coronary Artery Bypass Grafting: An Analysis from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database. *Ann. Thorac. Surg.*, 2016;102:458–464.
17. Kurlansky PA, O'Brien SM, Vassileva CM, et al. Failure to Rescue: A New Society of Thoracic Surgeons Quality Metric for Cardiac Surgery. *Ann. Thorac. Surg.*, 2022;113:1935–1942.
18. Likosky DS, Strobel RJ, Wu X, et al. National Cardiac Surgery Quality IMPROVE Network. Interhospital failure to rescue after coronary artery bypass grafting. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2023;165:134–143.e3.
19. Milojevic M, Bond C, He C, et al. Failure to rescue: Variation in mortality after cardiac surgery. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*, 2021;33:848–856.
20. Reddy HG, Shih T, Englesbe MJ, et al. Analyzing “failure to rescue”: Is this an opportunity for outcome improvement in cardiac surgery? *Ann. Thorac. Surg.*, 2013;95:1976–1981, discussion 1981.
21. Sanaiha Y, Rudasill S, Sareh S, et al. Impact of hospital safety-net status on failure to rescue after major cardiac surgery. *Surgery*, 2019;166:778–784.
22. Verma A, Bakhtiyar SS, Chervu N, et al. Center-Level Variation in Failure to Rescue After Elective Adult Cardiac Surgery. *Ann. Thorac. Surg.*, 2023, in press.
23. Strobel RJ, Kaplan E, Young AM, et al. The STS Definition of Failure to Rescue should consider including Cardiac Arrest. *Ann. Thorac. Surg.*, 2023, 2. ahead of print.
24. Hatchimonji JS, Kaufman EJ, Sharoky CE, et al. Failure to rescue in surgical patients: A review for acute care surgeons. *J. Trauma. Acute Care Surg.*, 2019;87:699–706.
25. Sheetz KH, Dimick JB, Ghaferi AA. Impact of hospital characteristics on failure to rescue following major surgery. *Ann. Surg.*, 2016;263:692–697.
26. Ward ST, Dimick JB, Zhang W, et al. Association between hospital staffing models and failure to rescue. *Ann. Surg.*, 2019;270:91–94.
27. Benoit MA, Bagshaw SM, Norris CM, et al. Postoperative complications and outcomes associated with a transition to 24/7 intensivist management of cardiac surgery patients. *Crit. Care Med.*, 2017;45:993–1000.
28. Ghaferi AA, Birkmeyer JD, Dimick JB. Hospital volume and failure to rescue with high-risk surgery. *Med. Care*, 2011;49:1076–1081.
29. Gonzalez AA, Dimick JB, Birkmeyer JD, et al. Understanding the volume-outcome effect in cardiovascular surgery: The role of failure to rescue. *JAMA Surg.*, 2014;149:119–123.
30. Gross CR, Adams DH, Patel P, et al. Failure to Rescue: A Quality Metric for Cardiac Surgery and Cardiovascular Critical Care. *Can. J. Cardiol.*, 2023;39:487–496.
31. Taenzer AH, Pyke JB, McGrath SP. A review of current and emerging approaches to address failure-to-rescue. *Anesthesiology*, 2011;115:421–431.
32. Johnston MJ, Arora S, King D, et al. A systematic review to identify the factors that affect failure to rescue and escalation of care in surgery. *Surgery*, 2015;157:752–763.

- 33.** Salter BS, Gross CR, Weiner MM, et al. Temporary mechanical circulatory support devices: Practical considerations for all stakeholders. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2023;20:263–277.
- 34.** Seese L, Sultan I, Gleason TG, et al. The impact of major postoperative complications on long-term survival after cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.*, 2020;110:128–135.
- 35.** Shannon FL, Fazzalari FL, Theurer PF, et al. Michigan Society of Thoracic and Cardiovascular Surgeons. A method to evaluate cardiac surgery mortality: Phase of care mortality analysis. *Ann. Thorac. Surg.*, 2012;93:36–43.
- 36.** Milojevic M, Bond C, Theurer PF, et al. The Role of Regional Collaboratives in Quality Improvement: Time to Organize, and How? *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2020;32:8–13.
- 37.** Hira RS, Kataruka A, Maynard C, et al. Failure to rescue after PCI: Insights from the Washington State cardiac care outcomes assessment program [abstract]. In *Proceedings of the Annual Meeting of the American College of Cardiology, Atlanta, GA, USA, 15–17 May 2021*.
- 38.** Gómez-Hernández MT, Rivas C, Novoa N, et al. Spanish Group of Video-assisted Thoracic Surgery (GEVATS). Failure to rescue following anatomical lung resection. Analysis of a prospective nationwide database. *Front. Surg.*, 2023;10:1077046.
- 39.** Divakaran P, Hong JS, Abbas S, et al. Failure to Rescue in Major Abdominal Surgery: A Regional Australian Experience. *World J. Surg.*, 2023;24:1–9, ahead of print.
- 40.** Gleeson EM, Pitt HA. Failure to Rescue After the Whipple: What Do We Know? *Adv. Surg.*, 2022;56:1–11.
- 41.** Wells CI, Varghese C, Boyle LJ, et al. “Failure to Rescue” following Colorectal Cancer Resection: Variation and Improvements in a National Study of Postoperative Mortality: Reducing Mortality after Colorectal Surgery. *Ann. Surg.*, 2022. ahead of print.
- 42.** Camazine M, Bath J, Singh P, et al. Characteristics Associated With Failure to Rescue After Open Abdominal Aortic Aneurysm Repair. *J. Surg. Res.* 2023, 283, 683–689.
- 43.** Abraham O, Premkumar A, Kubi B, et al. Does Failure to Rescue Drive Race/Ethnicity-based Disparities in Survival after Heart Transplantation? *Ann. Surg.* 2023;5.

## Kalp Cerrahisinde Del Nido, Kan Kardiyoplejisi, Histidin-Triptofan Ketoglutarat Ve St. Thomas Kardiyopleji Türlerinin Karşılaştırmalı Etkileri: Meta Analiz

### Comparative Effects of Del Nido, Blood Cardioplegia, Histidine-Tryptophan Ketoglutarate, and St. Thomas Cardioplegia Types in Cardiac Surgery: A Meta-Analysis

 Bişar Amaç<sup>1</sup>,  Murat Ziya Bağış<sup>2</sup>,  Ertuğrul Ertuğrul<sup>3</sup>

1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perfüzyon Birimi, Şanlıurfa, Türkiye  
2 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi, Şanlıurfa, Türkiye  
3 Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi, Malatya, Türkiye

#### Özet

Bu çalışmada amaç, kalp cerrahisi sırasında Del Nido (DN), kan kardiyoplejisi, histidin-triptofan ketoglutarat (HTK) ve St. Thomas olarak dört tip kardiyoplejinin sonuçlarını karşılaştırmaktır. 2005'ten 2021'e kadar randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ) ve gözlemsel kohort çalışmaları PubMed ve Embase veritabanlarında belirlendi. Perioperatif mortalitenin birincil son noktasının yanı sıra atriyal fibrilasyon, böbrek yetmezliği, inme, intra aortik balon pompası kullanımı, revizyon, yoğun bakım ünitesinde kalış ve hastanede kalış olan ikincil son noktalar için veriler çıkarıldı. Dört kardiyopleji tipinin tümünü karşılaştıran bir ağ meta-analizi ve ayrıca kardiyopleji tipi çiftlerini karşılaştıran doğrudan meta-analiz yapıldı. Veriler, 18.191 yetişkin hastayı (55 çalışma) ve 1.634 çocuğu (12 çalışma) kapsayan 18 RKÇ ve 49 gözlemsel kohort çalışmasından elde edilmiştir. Yetişkin hastalar arasında mortalite riski HTK (RO 1.89, %95 GA 1.10, 3.52) ve kan kardiyoplejisi (RO 1.73, %95 GA 1.22, 2.79) için DN'ye göre anlamlı derecede yüksekti. Atriyal fibrilasyon riski, kan kardiyoplejisi (RO 1.41, %95 GA 1.09, 1.86) ve DN (RO 1.51, %95 GA 1.15, 2.03) için HTK'ya göre anlamlı derecede yüksekti. Pediatrik hastalar arasında dört kardiyopleji tipi arasında son noktalarda anlamlı bir fark gözlenmedi. Bu ağ meta-analizi, kalp ameliyatı geçiren yetişkin hastalar arasında DN'nin HTK veya kan kardiyoplejisine göre daha düşük perioperatif mortalite ile ilişkili olabileceğini, atriyal fibrilasyon riskinin ise HTK ile kan kardiyoplejisi veya DN'ye göre daha düşük olabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Kalp cerrahisi, Del Nido, Kan Kardiyoplejisi, Histidin-Triptofan Ketoglutarat, St. Thomas, Kalp koruma.

#### Abstract

The aim of this study is to compare the results of four types of cardioplegia during cardiac surgery: Del Nido (DN), blood cardioplegia, histidine-tryptophan ketoglutarate (HTK) and St Thomas. Randomized controlled trials (RCTs) and observational cohort studies from 2005 to 2021 were identified in the PubMed and Embase databases. Data were extracted for the primary endpoint of perioperative mortality, as well as the secondary endpoints of atrial fibrillation, renal failure, stroke, intra-aortic balloon pump use, revision, ICU stay, and hospital stay. A network meta-analysis was performed comparing all four cardioplegia types, as well as a direct meta-analysis comparing pairs of cardioplegia types. Data are from 18 RCTs and 49 observational cohort studies involving 18,191 adult patients (55 studies) and 1,634 children (12 studies). Among adult patients, the risk of mortality was significantly higher for HTC (HR 1.89, 95% CI 1.10, 3.52) and blood cardioplegia (RO 1.73, 95% CI 1.22, 2.79) relative to DN. The risk of atrial fibrillation was significantly higher for blood cardioplegia (RO 1.41, 95% CI 1.09, 1.86) and DN (RO 1.51, 95% CI 1.15, 2.03) compared to HTC. No significant difference in endpoints was observed between the four types of cardioplegia among pediatric patients. This network meta-analysis suggests that among adult patients undergoing cardiac surgery, DN may be associated with lower perioperative mortality than HTC or blood cardioplegia, while the risk of atrial fibrillation may be lower with HTC than with blood cardioplegia or DN.

**Keywords:** Cardiac surgery, Del Nido, Blood Cardioplegia, Histidine Tryptophan Ketoglutarate, St. Thomas, Heart protection.

**Sorumlu Yazar:** Ertuğrul Ertuğrul, e-mail: eertugrul23@hotmail.com

**Geliş Tarihi:** 19.05.2023, **Kabul Tarihi:** 22.07.2023, **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 30.08.2023

**Atf:** Amaç B, ve ark. Kalp Cerrahisinde Del Nido, Kan Kardiyoplejisi, Histidin-Triptofan Ketoglutarat Ve St. Thomas Kardiyopleji Türlerinin Karşılaştırmalı Etkileri: Meta Analiz. Europeanatolia Health Sciences Journal. 2023;1(1):18-28. <https://doi.org/10.5281/zenodo.8305513>



## **GİRİŞ**

Kalp cerrahisi sırasında, kansız bir cerrahi alan sağlamak ve miyokardı korumak için tipik olarak kardiyopulmoner bypass (KPB) altında kardiyopleji kullanılarak kalp durması sağlanır (1). Yetersiz kardiyak koruma, perioperatif mortalite, atriyal fibrilasyon, böbrek yetmezliği, felç, intraaortik balon pompası (IABP) kullanımı ve yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) veya daha genel olarak hastanede uzun süre kalma riskini artırabilir. 1950'lerden bu yana çeşitli kardiyopleji türleri rutin olarak uygulanmıştır (2). Yalnızca kristalloid materyalleri içeren yaygın kardiyopleji türleri arasında St. Thomas tipi ve histidin-triptofan-ketoglutarat (HTK) tipi (3) yer alır. St. Thomas tipi hücre dışı bir çözelti içerir (4), HTK ise hücre içi bir çözelti içerir. HTK, organları korumak için kalp ve nakil ameliyatlarında yaygın olarak kullanılmaktadır (5).

Diğer iki kardiyopleji türü kristalloidlerin ve kan ürünlerinin karışımlarını içerir. Orijinal kan kardiyoplejisi (blood cardioplegia, BC) genellikle ikisinin 1:4 karışımı kullanılarak gerçekleştirilir. 4:1 karışımı içeren Del Nido (DN) kardiyoplejisi yakın zamanda klinik kullanıma girmiştir (6). İlk olarak pediatrik kalp cerrahisinde kullanılan bu solüsyon, günümüzde erişkin kalp cerrahisinde de yaygın kullanılmaktadır (7).

Çeşitli klinik çalışmalarda kardiyopleji türleri çiftleri karşılaştırılmıştır, ancak belirli bir çift için sonuçlar her zaman tutarlı olmamıştır ve bazı teknikler henüz tam olarak karşılaştırılmamıştır. Bu çalışmada, doğrudan ve dolaylı kanıtlara dayanarak dört kardiyopleji tipinin güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmek için bir ağ meta-analizi gerçekleştirildi (8). Bu çalışmada kardiyopleji tipi seçimine rehberlik edecek klinik kanıtların sağlanması amaçlanmıştır.

## **YÖNTEM**

Bu meta-analiz, uygun PRISMA uzantısına (9) ve MOOSE kurallarına (10) göre gerçekleştirildi.

### **Çalışma Seçimi ve Hariç Tutma**

Bu çalışmada, PICOS kriterlerine dayalı olarak literatürü taramak ve meta-analiz yapmak için stratejiler geliştirildi. Kalp ameliyatı geçiren hastalar, yetişkinler veya çocuklar; müdahale ve karşılaştırıcı, DN, BC, HTK ve/veya St. Thomas kardiyopleji türlerini içeren herhangi bir karşılaştırma; sonuçlar, birincil sonuç olarak perioperatif mortalite (hastanede veya 30 günlük mortalite olarak tanımlanır) ve ayrıca ikincil sonuçlar olarak atriyal fibrilasyon, böbrek yetmezliği, felç, İABP kullanımı, revizyon, yoğun bakımda kalış ve hastanede kalış süresi; çalışmalar, randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ) veya gözlemsel kohort çalışmaları olarak değerlendirilmiştir.

Bu nedenle, meta-analize dâhil edilebilmesi için çalışmaların, dört kardiyopleji türünden en az birini içeren kalp ameliyatı geçiren hastalarla ilgili RKÇ'ler veya gözlemsel kohort çalışmaları olması gerekiyordu: DN, BC, HTK veya St. Thomas. Her sonucun son noktası, her çalışmadaki en uzun takip süresine bağlıydı.

Hayvanlar üzerinde veya in vitro olarak yapılmış çalışmalar, tam metnine erişimimiz yoksa veya çalışma örneği daha yeni bir çalışmadaki örnekle örtüşüyorsa çalışmalar incelemenin dışında bırakıldı. Ayrıca mektuplar, yorumlar, konferans tutanakların ve duruşma protokolleri de hariç tutuldu.

## **Arama Stratejisi**

PubMed ve Embase veritabanlarındaki literatür, kalp cerrahisi, del Nido, HTK çözümü, St. Thomas çözeltisi, kan kardiyoplejisi, randomize kontrollü çalışma ve kohort çalışması arama terimleri kullanılarak sistematik olarak tarandı. Olası yayın tarih aralığı 30 Ocak 2005'ten 30 Kasım 2021'e kadar seçildi.

## **Veri Toplama ve Kalite Değerlendirme**

Seçilen çalışmalardan şu veriler toplandı: Çalışmanın ilk yazarı, yayın yılı, ülke, müdahale, cinsiyet, örneklem büyüklüğü, ortalama yaş, kross klemp süresi, kardiyopleji solüsyonunun sıcaklığı, yeniden dozlama aralığı, veriliş yolu, kalp ameliyatı türü, perioperatif mortalite, atriyal fibrilasyon, böbrek yetmezliği, felç, revizyon, yoğun bakımda kalış ve hastanede kalış.

RKÇ'lerin metodolojik kalitesi, aşağıdaki öğeleri değerlendiren Cochrane önyargı riski aracına (11, 12) dayalı olarak değerlendirildi: Rastgele dizi oluşturma, tahsis sırasının gizlenmesi, katılımcıların körleştirilmesi, sonuç değerlendirmesinin körleştirilmesi, eksik sonuç verileri ve seçici raporlama.

## **Kardiyopleji Türlerinin Ağ Meta-Analizi**

Geçişlilik varsayımı (13, 14), yayın sıklığı, kross klemp süresi, cinsiyet ve ortalama yaşa göre çalışmalar arasındaki dağılımı karşılaştırılarak değerlendirildi. Ortalamalar, *t* testi kullanılarak ikili olarak ve varyans analizi (ANOVA) kullanılarak genel gruplar arasında karşılaştırıldı.  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi. Birleştirilmiş sonuçlar, sürekli sonuçlar için ortalama fark (OF) veya ikili sonuçlar için risk oranı (RO) ve karşılık gelen %95 güven aralıkları (GA) cinsinden rapor edildi.

Meta-analiz için rastgele etki modeli kullanıldı. Veriler kümülatif sıralama olasılıkları (SUCRA) eğrisi altındaki yüzeylerine göre sıralandı (15). Sıralamada daha yüksek puan, verilen tedavinin en büyük faydayı sağlama olasılığının daha yüksek olduğu anlamına geliyordu. Meta-analiz, RKÇ'lerden veya yalnızca kohort çalışmalarından elde edilen veriler kullanılarak tüm sonuçlar için tekrarlandı.

Kardiyopleji türlerinin doğrudan ikili meta-analizi yapıldı ve sonuçlar, karşılık gelen %95 GA'larla birlikte RO ve OF açısından rapor edildi. Birleştirilmiş verilerin heterojenliği Cochrane Q testi ve I<sup>2</sup> istatistiği kullanılarak değerlendirildi (16). Heterojenliğin olmadığını belirtmek için Q testinde  $p > 0.1$  alınmıştır. Veriler,  $p > 0.1$  olduğunda Mantel-Haenszel sabit etki modeli kullanılarak meta-analiz edildi, aksi halde rastgele etki modeli kullanılarak analiz edildi. Doğrudan ve dolaylı kanıtlar arasındaki tutarlılık,  $p < 0.05$ 'in tutarsızlığa işaret ettiği kabul edilen düğüm bölme analizi kullanılarak değerlendirildi (17).

## **BULGULAR**

### **Arama Stratejisi**

Elektronik literatür taraması PubMed ve Embase'den toplam 540 makale alındı, 356'sı başlıklarına veya özetlerine göre hariç tutuldu. İlgili makalelerdeki referans listelerinin manuel olarak aranması, 33 çalışma daha tespit etti. 184 çalışmanın tam metni incelendikten sonra, toplam 19.825 hastayı kapsayan 18 RKÇ ve 49 gözlemsel kohort çalışmasını içeren 67'si ele alındı. Her çalışma aşağıdaki kardiyopleji türlerinden (BC, HTK, DN ve St. Thomas) bir veya daha fazlasını içeriyordu.

### **Yetişkin Hastalar İçin Bulgular**

67 çalışmanın 55'i, ortalama yaş 40 ila 75 arasında olan ve çoğunluğu erkek (%65) olan 18.191 hastayı kapsayan yetişkin çalışmalarıydı. Çalışma başına örneklem büyüklüğü 40 ila

2.108 hasta (medyan, 154) arasında değişiyordu. Kross klemp süresi 33 ila 161 dakika arasında değişiyordu. BC en sık görülen kardiyopleji tipi idi. Potansiyel etki değiştiriciler, denemeler boyunca geçişlilik gösterdi. Katılımcılar, dört kardiyopleji türünün tümü için kross klemp süresi, erkek oranı ve ortalama yaş açısından benzerdi.

### Perioperatif Mortalite

Yetişkinleri kapsayan denemeler çoğunlukla BC ile DN (30 deneme, 10.001 hasta) veya HTK (6 deneme, 5.010 hasta, Tablo 1) ile ikili karşılaştırmalar gerçekleştirildi. Perioperatif mortalite riski BC (RO 1.73, %95 GA 1.22, 2.79) ve HTK (RO 1.89, %95 GA 1.10, 3.52) için DN'ye göre anlamlı derecede yüksekti. Buna karşılık, ölüm riski HTK için BC ile benzerdi (RO 1.09, %95 GA 0.67, 1.69).

**Tablo 1.** İki Tip Kardiyoplejiyi Doğrudan Karşılaştıran Çalışmaların Meta-Analizleri

Hasta Grubu	Sonuçlar	Karşılaştırma	Çalışma	Vaka Sayısı	1. Durum	2. Durum	RO/OF (95% GA)	P değeri	I <sup>2</sup>
Yetişkin Hasta	Perioperatif Mortalite	DN, BC	30	10.001	90/4.744	114/5.255	0.86 (0.65,1.15)	0.94	0
		DN, HTK	1	175	1/87	0/86	2.81 (0.12,68.07)	-	-
		DN, St. Thomas	5	622	3/301	6/309	0.56 (0.18, 1.91)	0.94	0
		HTK, BC	6	5.010	77/1.670	110/3.349	1.20 (0.91, 1.61)	0.35	0.08
		HTK, St. Thomas	2	292	7/169	4/133	1.11 (0.34, 3.66)	-	-
	Atriyal Fibrilasyon	DN, BC	25	5.998	793/3.019	712/2.938	1.01 (1.00, 1.13)	0.13	0.22
		DN, HTK	1	182	8/94	4/88	1.86 (0.56, 6.01)	-	-
		DN, St. Thomas	3	1.286	81/490	124/796	1.06 (0.81, 1.37)	0.81	0
		HTK, BC	4	743	91/361	121/380	0.71 (0.58, 0.90)	0.96	0
		HTK, St. Thomas	1	104	11/54	14/50	0.70 (0.35, 1.43)	-	-
	Böbrek Yetmezliği	DN, BC	17	4.694	110/2.325	129/2.369	0.88 (0.70, 1.10)	0.95	0
		DN, St. Thomas	1	200	2/102	3/101	0.67 (0.11, 3.90)	-	-
		HTK, St. Thomas	5	4.504	71/1.422	215/3.046	0.92 (0.70, 1.13)	0.2	0.33
	Felç	DN, BC	24	6.332	59/3.116	52/3.216	1.17 (0.80, 1.71)	0.95	0
		DN, St. Thomas	1	132	0/66	1/66	0.32 (0.01, 8.01)	-	-
HTK, BC		3	4.134	32/1.243	57/2.861	1.22 (0.74, 1.93)	0.54	0	
HTK, St. Thomas		1	104	0/52	0/54	-	-	-	
IABP	DN, BC	11	3.881	91/1.966	94/1.875	1.03 (0.75, 1.33)	0.42	0	
	DN, HTK	1	182	8/84	5/87	1.50 (0.50, 4.31)	-	-	
	DN, St. Thomas	2	300	4/150	6/140	0.67 (0.27, 2.29)	0.60	0	



**Kalp Cerrahisinde Del Nido, Kan Kardiyoplejisi, Histidin-Triptofan Ketoglutarat Ve St. Thomas Kardiyopleji Türlerinin Karşılaştırmalı Etkileri: Meta Analiz. Amaç B, ve ark.**

		HTK, BC	5	4.649	51/1.471	73/3.168	0.86 (0.61, 1.25)	1.1	0	
		HTK, St. Thomas	1		5/115	2/73	1.58 (0.31, 7.5)	-	-	
	Yoğun Bakımda Kalış	DN, BC	23	4.376	2.079	2.297	2.82 (-0.42, 6.06)	<0.01	0.72	
		DN, HTK	2	222	114	107	-0.57 (-2.34, 1.3)	<0.01	0.90	
		DN, St. Thomas	5	1.581	649	933	-2.40 (-5.68, 0.85)	0.072	0.52	
		HTK, BC	7	1.409	695	710	-0.56 (-2.33, 1.15)	0.07	0.45	
		HTK, St. Thomas	1	104	54	50	-14.40 (-43.2, 16.24)	-	-	
		Hastahanedeki Kalış	DN, BC	22	4.676	2.380	2.300	0.15 (-0.06, 0.39)	<0.01	0.46
	DN, HTK		1	182	93	87	0.61 (0.32, 0.88)	0.04	-	
	DN, St. Thomas		4	631	324	303	-0.04 (-0.76, 0.74)	<0.01	0.85	
	HTK, BC		5	1.244	615	634	-0.36 (-0.77, 0.05)	0.04	0.64	
	Çocuk Hasta	Perioperatif Mortalite	DN, BC	2	281	2/136	6/143	0.35 (0.07, 1.71)	0.44	0
			DN, HTK	1	100	1/50	1/50	1.00 (0.07, 15.51)	-	-
			DN, St. Thomas	2	620	14/311	19/310	0.70 (0.35, 1.33)	0.33	0
HTK, BC			3	313	7/145	8/168	1.06 (0.44, 2.67)	0.27	0.23	
HTK, St. Thomas			1	101	2/71	4/25	0.17 (0.03, 0.85)	-	-	
Yoğun Bakımda Kalış		DN, BC	1	56	30	25	9.60 (-20.3, 39.52)	-	-	
		DN, HTK	1	100	50	51	-4.76 (-11.2, 1.61)	-	-	
		DN, St. Thomas	5	839	421	416	-2.71 (-39.7, 34.1)	<0.01	0.82	
		HTK, BC	2	263	121	144	25.88 (-18.3, 70.1)	0.08	0.65	
		HTK, St. Thomas	1	101	77	25	-242.40 (-276.4, -208.3)	-	-	
Hastahanedeki Kalış		DN, BC	2	281	135	143	-0.52 (-4.30, 3.26)	0.83	0	
		DN, HTK	1	100	52	50	-0.73 (-1.14, -0.31)	-	-	
		DN, St. Thomas	3	680	340	340	-0.53 (-2.92, 1.85)	0.02	0.75	
		HTK, BC	2	263	120	143	-0.27 (-2.70, 2.15)	0.43	0	
	HTK, St. Thomas	1	101	75	26	-11.50 (-13.09, -9.91)	-	-		

DN: Del Nido Kardiyopleji, BC: Kan Kardiyoplejisi (Blood Cardioplegia), HTK: Histidin-triptofan-ketoglutarat, St. Thomas: St. Thomas Kardiyoplejisi.

Doğrudan ve dolaylı karşılaştırmalara dayanan SUCRA sıralamasında St. Thomas'a daha yüksek bir sıralama verildi. Ancak ağ meta-analiz, geniş GA'lara sahip, anlamlı olmayan

RO'lar ile sonuçlandı. St. Thomas ve DN, RO 0.91, %95 GA 0.36, 2.23; St. Thomas ve BC, RO 0.52, %95 GA 0.19, 1.29; St. Thomas ve HTK, RO 0.48, %95 GA 0.18, 1.20.

Kardiyopleji türlerinin ikili meta-analizi anlamlı bir farklılık ortaya çıkarmadı (Tablo 1). Bu ikili karşılaştırmalardaki havuzlanmış veriler,  $I^2$ 'nin %0 ila 9 arasında değiştiği düşük heterojenlik gösterdi.

### **Atriyal Fibrilasyon**

5.998 hastayı kapsayan yirmi beş çalışma, bu sonuç için DN'yi BC ile karşılaştırdı (Tablo 1). Bu ağ meta-analiz'de atriyal fibrilasyon riski BC (RO 1.41, %95 GA 1.09, 1.86) ve DN (RO 1.51, %95 GA 1.15, 2.03) için HTK'ya göre anlamlı derecede yüksekti. Risk St. Thomas, BC ve DN arasında benzerdi.

İkili meta-analiz, DN için atriyal fibrilasyon riskinin BC'ye göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu gösterdi (RO 1.01, %95 GA 1.00, 1.13;  $I^2 = %22$ ; 25 çalışma, 5.998 hasta) meta-analiz ile tutarlı olarak HTK, BC'ye göre daha düşük riskle ilişkilendirildi (RO 0.71, %95 GA 0.58, 0.90;  $I^2 = %0$ ; çalışma, 743 hasta; Tablo 1).

### **Diğer Bulgular**

Diğer sonuçların çoğunda, denemeler DN'yi BC ile karşılaştırdı. Böbrek yetmezliği, 4.694 hastayı kapsayan 17 çalışma; felç, 6.332 hastayı kapsayan 24 çalışma; IABP, 3.881 hastayı kapsayan 11 çalışma; yoğun bakımda kalış, 4.376 hastayı kapsayan 23 çalışma ve hastanede kalış süresi, 4.676 hastayı kapsayan 22 araştırma belirlenmiştir. Ağ meta-analiz'de SUCRA sıralamaları, farklı sonuçlar açısından kardiyopleji türleri arasında farklılık gösteriyordu. Bununla birlikte, dört tip; böbrek yetmezliği, felç, IABP, revizyon veya yoğun bakım ünitesinde veya hastanede kalış süresi riski açısından anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 1).

İkili meta-analiz, DN'nin HTK'ya göre daha uzun hastanede kalış süresiyle ilişkili olduğunu gösterdi (MD 0.61, %95 GA 0.32, 0.88; 1 çalışma, 182 hasta). Böbrek yetmezliği, felç, IABP, revizyon veya yoğun bakımda kalış süresinin ikili karşılaştırmalarında anlamlı bir fark gözlenmedi (Tablo 1).

### **Alt Grup Analizi**

Yalnızca RKÇ'lardan ağ meta-analiz için, perioperatif mortalite, atriyal fibrilasyon, böbrek yetmezliği, yoğun bakım ünitesinde veya hastanede kalış süresinde anlamlı bir fark gözlenmedi. Diğer sonuçlar veri eksikliği nedeniyle analiz edilemedi. Yalnızca kohort çalışmalarından oluşan NMA için, perioperatif mortalite riski BC (RO 1.71, %95 GA 1.19, 2.80) ve HTK (RO 1.97, %95 GA 1.12, 3.91) için DN'ye göre anlamlı derecede yüksekti. DN, HTK'ya göre daha yüksek atriyal fibrilasyon riski gösterdi (RO 1.48, %95 GA 1.01, 2.23). Bu sonuçlar tüm çalışmaların ağ meta-analizi ile tutarlıydı. Diğer ikincil sonuçlarda anlamlı bir fark gözlenmedi.

### **Pediyatrik Hastalar İçin Bulgular**

On iki çalışma, ortalama yaşları 18.6 gün ila 8.7 yıl arasında değişen 1.634 pediyatrik hastayı içeriyordu. Örneklem büyüklüğü 50 ila 500 hasta (medyan, 101) arasında değişiyordu ve bunların %53'u erkekti. Kross klemp süresi 48 ila 165 dakika arasında değişiyordu. Potansiyel etki değiştiriciler, denemeler boyunca yüksek geçişlilik gösterdi.

## **Perioperatif Mortalite**

Ağ meta-analiz'deki doğrudan ve dolaylı karşılaştırmaların sentezi, dört kardiyopleji tipinin mortalite riskinde anlamlı farklılık göstermediğini gösterdi. Dolaylı karşılaştırmaların yüksek oranı, geniş GA'lara sahip, anlamlı olmayan RO'lere yol açtı. HTK ve DN, RO 0.72, %95 GA 0.13, 3.49; HTK ve St. Thomas, RO 0.53, %95 GA 0.09, 3.10; HTK ve BC, RO 0.36, %95 GA 0.07, 1.29. Bununla birlikte HTK'nın SUCRA değeri daha yüksekti. Bir çalışmanın ikili meta-analizi, HTK ile mortalite riskinin St. Thomas'a göre anlamlı derecede düşük olduğunu gösterdi (RO 0.17, %95 GA 0.03, 0.85, 101 hasta; Tablo 1).

## **Yoğun Bakım ve Hastanede Kalış**

Ağ meta-analiz, dört kardiyopleji türü arasında yoğun bakımda kalış veya hastanede kalış açısından anlamlı bir fark olmadığını belirtti. Bununla birlikte, yoğun bakımda daha kısa kalış süresi ve hastanede kalış süresi açısından SUCRA, HTK'yı birinci, St. Thomas'ı ise sonuncu olarak sıraladı. Diğer sonuçlar veri eksikliği nedeniyle analiz edilemedi. 101 hastayı içeren bir çalışmanın ikili meta-analizi, HTK'nin anlamlı derecede daha kısa yoğun bakımda kalış süresi (%95 GA 276.4, 208.3) ve hastanede kalış süresi (%95 GA 13.09, 9.91) ile ilişkili olduğunu gösterdi. Başka bir çalışma, DN'nin HTK'ya göre önemli ölçüde daha kısa hastanede kalış süresiyle ilişkili olduğunu gösterdi (%95 GA 1.14, 0.31, Tablo 1).

## **Alt Grup Analizi**

Yalnızca RKÇ'lerden oluşan ağ meta-analiz için, perioperatif mortalite riski BC için (RO 7.54, %95 GA 1.13, 96.04) HTK'ya göre anlamlı derecede yüksekti. Bu sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır çünkü yalnızca BC, DN ve HTK doğrudan karşılaştırılmıştır ve GA'lar son derece geniştir. Yoğun bakımda kalma süresi ve hastanede kalış süresi, dört kardiyopleji türü arasında farklılık göstermedi. Yalnızca kohort çalışmalarının ağ meta-analizi için perioperatif mortalite, yoğun bakım ünitesinde veya hastanede kalış süresinde anlamlı bir fark gözlenmedi.

## **Ağ Tutarlılığı**

Düğüm bölme analizi, DN ve HTK ile St. Thomas için yoğun bakımda kalış sürelerinin karşılaştırılması dışında, pediatrik hastalardaki sonuçlara ilişkin doğrudan ve dolaylı kanıtlar arasında anlamlı bir anlaşmazlık tespit etmedi ( $p < 0.05$ ). Her sonuç için 10'dan az çalışma bir araya toplandığından pediatrik araştırmalar için huni grafikleri oluşturulmadı.

## **TARTIŞMA**

İdeal olarak kardiyopleji hızlı diyastolik durma sağlamalı ve tatmin edici miyokardiyal koruma, geri dönüşlülük ve düşük toksisite göstermelidir (2). Kimyasal kalp durması kavramının ilk kez 1950'lerde önerilmesinden bu yana (24), farklı kardiyopleji türleri geliştirilmiş ve karşılaştırılmıştır, ancak farklı türdeki kalp cerrahisi hastaları için hangi türlerin en uygun olduğu açık değildir. Sistemik incelemeler ve meta-analizler çelişkili sonuçlara varmıştır (25–30). Bildiğimiz kadarıyla mevcut meta-analiz, hem HTK hem de BC'nin yetişkin hastalarda DN'ye göre daha yüksek perioperatif mortalite riski ile ilişkili olabileceğine dair ilk göstergesi sunmaktadır. Ancak çocuklarda HTK, perioperatif mortalite, yoğun bakımda kalış süresi ve hastanede kalış açısından diğer üç kardiyopleji tipinden daha faydalı olabilir, ancak dört tip arasındaki farklar analizlerimizde istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Bu çalışma, kalp ameliyatı geçiren yetişkin ve pediatrik hastalar için kardiyopleji seçimine rehberlik etmeye yardımcı olabilir.

Yetişkin hastalar üzerinde yapılan önceki meta-analizler, farklı kardiyopleji türleri için karşılaştırılabilir mortalite riski bildirmişti, ancak analizler, farklı türlerin benzer olumsuz kardiyak olay riski ile ilişkili olup olmadığı konusunda farklılık gösteriyordu. Örneğin, bir çalışma (27), kristalloid kardiyoplejiye kıyasla BC'nin daha düşük düşük çıkış sendromu riski ve kreatin kinaz-miyokard bandında erken artışla ilişkili olduğu ancak benzer miyokard enfarktüsü riskiyle ilişkili olduğu sonucuna varmıştır (27). Başka bir çalışmada (30), BC'de perioperatif MI insidansının kristalloid kardiyoplejiye göre daha düşük olduğu, ancak diğer kardiyak olayların benzer insidansları olduğu bildirildi. Bir meta-analiz (29) BC ve kristalloid kardiyopleji arasında LOS veya MI açısından hiçbir fark bulamadı. Örneklem büyüklüğünün yanı sıra hastalar arasındaki risk faktörleri ve genellikle belirtilmeyen kristalloid kardiyopleji tipindeki potansiyel farklılıklar nedeniyle önceki çalışmaları birbiriyle veya mevcut çalışmayla karşılaştırmak zordur.

Çalışmada yetişkin kalp cerrahisinde yedi tip kardiyoplejiden oluşan ağ meta-analizi'nin ötesine geçiyor (31). 19 Ekim 2020'ye kadar alınan çalışmalara dayanan bu analiz, birincil sonucu miyokard hasarı belirteçlerinin serum konsantrasyonları olarak tanımladı. Karşılaştırmalar çoğunlukla soğuk, sıcak veya sıcak terminal BC ve/veya kristalloid kardiyoplejiyi içeriyordu, ancak St. Thomas veya HTK'da yeterli değildi. Bu analiz, yedi kardiyopleji türü arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirdi ancak bu, dâhil edilen çalışmaların küçük örneklerini yansıtıyor olabilir. Mevcut meta-analiz, perioperatif mortalitenin birincil sonucu açısından dört kardiyopleji tipini karşılaştırmak için 30 Kasım 2021'e kadar yayınlanan verilerden yararlanmıştır.

Aslında mevcut meta-analiz, iyi tanımlanmış dört kardiyopleji türü arasındaki sonuçların belki de en ayrıntılı karşılaştırmasını sağlamak için geniş bir örneklemden yararlanmaktadır. NMA, yetişkin hastalar arasında DN'nin HTK veya BC'ye göre daha düşük perioperatif mortalite riski ile ilişkili olabileceğini gösterdi. Öte yandan HTK, DN ve BC'ye göre daha düşük atriyal fibrilasyon riskiyle ilişkili olabilir. İkili meta-analiz ayrıca HTK'da atriyal fibrilasyon riskinin BC'ye göre daha düşük olduğunu ortaya koydu. Ancak ağ meta-analiz ve ikili meta-analiz, atriyal fibrilasyon açısından DN'nin HTK veya BC ile nasıl karşılaştırılacağı konusunda hemfikir değildi. DN, miyokardiyal aerobik metabolizma için oksijenin yanı sıra düşük seviyelerde kalsiyum iyonu ve az sayıda lökosit sağlayan BC'nin seyreltilmiş bir varyasyonudur. Bu, aşırı kalsiyum yükünü ve lökosit kaynaklı inflamasyonu hafifletebilir. Bir yandan, HTK'da uzamış aralıklı miyokard perfüzyonu miyokard iskemisi hasarlarını ağırlaştırabilir; Öte yandan, HTK'daki perfüzyon çözümleri ATP üreten glikolizi destekleyebilir ve asidozu nötralize edebilir. Sonuç olarak, atriyal kas HTK sırasında çok az oksijen tüketir ve bu da atriyal fibrilasyon riskini azaltabilir.

Sonuçların önceki meta-analizine benzer şekilde (28), ağ meta-analizimiz ayrıca pediatrik kalp cerrahisinde mortalite, yoğun bakımda kalış süresi veya hastanede kalış açısından kan veya kristalloid kardiyopleji tipleri arasında hiçbir fark olmadığını gösterdi. Bununla birlikte, yalnızca RKC'leri içeren meta-analiz'de HTK, çocuklar için BC'ye göre önemli ölçüde daha düşük ölüm riskiyle ilişkilendirildi. Bu tutarsızlık, olgunlaşmamış ve yetişkin miyokard arasındaki anatomik, fonksiyonel ve metabolik farklılıkları yansıtıyor olabilir; bu da pediatrik kalbi iskemiye yetişkin kalbine göre daha dirençli hale getirir (33). Miyokarddaki ATP'nin %90'a kadarı yetişkinlerde yağ asitlerinin oksidasyonu yoluyla, çocuklarda ise glikozun oksidasyonu yoluyla üretilir (34). HTK'daki triptofan ve ketoglutarik asit, iskemi sırasında miyokardiyal glikolizi artırır ve iki enerji üreten yol (35) yüksek hücre içi ATP seviyelerini korur; bu, pediatrik kalp cerrahisindeki üstün performansını açıklayabilir. Aynı zamanda HTK'daki kalsiyum eksikliği, pediatrik miyokardın yetişkin miyokardından daha duyarlı olduğu iskemi/reperfüzyon sırasında hücre içi kalsiyum yüklenmesini hafifletebilir (36). Öte

yandan HTK, pediatrik hastalarda postoperatif nöbetlere yol açabilen hiponatremiyi indükleyebilir (35). Meta-analizi'mizde az sayıda pediatrik çalışmada bu komplikasyona ilişkin veriler rapor edilmiştir, bu nedenle HTK ve pediatrik kardiyak koruma konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

### **Çalışmanın Sınırlılıkları**

Öncelikle meta-analizi'mizi RKÇ'lerle sınırlandırılmadı çünkü yüksek kaliteli gözlemsel kohort çalışmaları ekleyerek genel örnekleme artırmanın kanıt düzeyini artırabileceği düşünüldü. Farklı çalışma türlerinin etkilerini değerlendirmek için meta-analiz, yalnızca RKÇ'lerden veya kohort çalışmalarından elde edilen verilere dayanarak yeniden analiz edildi. Bununla birlikte, yetişkinler üzerinde yapılan kohort çalışmalarında, St. Thomas alan hastaların ortalama yaşı HTK alanlara göre önemli ölçüde daha gençti. Ek olarak, yetişkinlere yönelik RKÇ'ler arasında St. Thomas alan erkek hastaların oranı, BC veya HTK alanlardan önemli ölçüde farklıydı. Bu nedenle alt grup analizlerinden elde ettiğimiz sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır.

İkincisi, her kardiyopleji türü için havuzlanmış örneklerin boyutu, BC için 50 denemede 9.433 hastadan ve DN için 51 denemede 6.465 hastadan, HTK için 19 denemede 2.325 hastaya veya St. Thomas için 15 denemede 1.602 hastaya kadar geniş bir aralıkta değişiyordu. Bu değişiklik, özellikle St. Thomas'ı kapsayan karşılaştırmalarımızı daha az güvenilir hale getirebilir.

Üçüncüsü, ağ meta-analiz istatistiksel tutarlılık göstermiş olsa da, etki değiştiricilerdeki dengesizliklerin ve dolayısıyla artık kafa karıştırıcı yanlılığın varlığını tamamen dışlayamayız. Bu tür değiştiriciler ameliyatın karmaşıklığını, anestezi yöntemini, kalp hastalığının tipini ve kapsamını ve genel miyokardiyal koruma stratejisini içerebilir (37). Bu değiştiricilerdeki farklılıklar, meta-analizimiz ile ikili meta-analizimiz arasındaki farkları açıklamaya yardımcı olabilir. EuroSCORE kalp ameliyatı riskini değerlendirebilir (38), ancak çoğu çalışmada hasta düzeyinde rapor edilmediğinden bu skoru kardiyopleji türleri arasında karşılaştırılmadı. Kalp cerrahisinde farklı kardiyopleji türlerinin yarar-risk profillerini tanımlamak için meta-analizden elde edilecek daha fazla kanıt ihtiyaç vardır.

Dördüncüsü, bu çalışmagöreceli olarak az sayıda pediatrik çalışma içeriyordu ve bu da yaş veya siyanotik farklılıklara dayalı alt grup analizlerinin yapılmasını engelliyor. Bu tür analizler, hangi tip kardiyoplejinin pediatrik hastalarda daha iyi miyokardiyal koruma sağladığını belirlemek açısından önemlidir.

Son olarak, yalnızca iki araştırma veri tabanını ve İngilizce yayınlanan çalışmalar değerlendirildi. Ayrıca 2005'ten itibaren çalışmalara başlandı, çünkü o yıldan önce çoğu çalışma yalnızca BC ve kristalloid kardiyoplejiyi karşılaştırmaya odaklanmıştı (27). Bu, seçim yanlılığı riskini artırabilir. Bununla birlikte, potansiyel etki değiştiricilerin geçişliliğinde önemli yayın yanlılığı veya yanlılığı olduğuna dair kanıt bulunamadı.

### **SONUÇ**

Kalp cerrahisi sırasında yaygın olarak kullanılan dört tip kardiyoplejiden oluşan bu ağ meta-analiz, yetişkin hastalarda DN'nin HTK ve BC'ye göre daha düşük perioperatif mortalite ile ilişkili olabileceğini, HTK'nın ise DN ve BC'ye göre daha düşük atriyal fibrilasyon riski ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Kalp cerrahisinde farklı kardiyopleji türleri için fayda-risk profillerini tam olarak tanımlamak için geniş, çok merkezli RKÇ'lere ihtiyaç vardır.

**Finansman:** Bu araştırmayla ilgili özel bir finansman bulunmamaktadır.

**Çıkar Çatışması:** Bu makalenin yazımında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

### **Yazar Katkıları**

<b>Çalışma Konsepti / Tasarımı</b>	: BA, MZB, EE
<b>Veri toplama</b>	: BA, MZB, EE
<b>Veri Analizi / Yorumlanması</b>	: BA, MZB, EE
<b>Taslak Yazımı</b>	: BA, MZB, EE
<b>Teknik Destek / Malzeme Desteği</b>	: BA, MZB, EE
<b>İçeriğin eleştirel incelemesi</b>	: BA, MZB, EE
<b>Literatür Taraması</b>	: BA, MZB, EE

### **KAYNAKLAR**

1. Lazar HL. Commentary: the role of del nido cardioplegia in adult cardiac surgery: the jury is stillout. J. Thorac Cardiovasc. Surg. 2021;162:523–525.
2. Chambers DJ, Fallouh HB. Cardioplegia and cardiac surgery: pharmacological arrest and cardio protection during global ischemia and reperfusion. Pharmacol.Therapeut. 2010; 127:41–52.
3. Gambardella I, Gaudino MFL, Antoniou GA, et al. Single- versus multidose cardioplegia in adult cardiac surgery patients: a meta-analysis. J. Thorac Cardiovasc. Surg. 2020;1:1195–1202.
4. Maruyama Y, Chambers DJ, Ochi M. Futureperspective of cardioplegic protection in cardiac surgery. J.Nippon Med.Sch. 2013;80:328–341.
5. Edelman JJ, Seco M, Dunne B, et al. Custodiol for myocardial protection and preservation: a systematic review. Ann.Cardiothorac.Surg. 2013;6:717–728.
6. Matte GS, del Nido PJ. History and use of del Nido cardioplegia solution at boston children's hospital. J.Extra Corpor. Technol. 2012;44:98–103.
7. Allen BS. Pediatric myocardial protection: where do westand? J.Thorac Cardiovasc. Surg. 2004;128:11–13.
8. Rouse B, Chaimani A, Li T. Network meta-analysis: an introduction for clinicians. Intern.Emerg.Med. 2017;12:103–111.
9. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: check list and explanations. Ann.Intern.Med. 2015;162:777–784.
10. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. meta-analysis of observational studies in epidemiology (MOOSE) group. JAMA. 2000;283:2008–2012.
11. Higgins JP, Thomas J, Chandler J, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. John Wiley&Sons. 2019.
12. Wan X, Wang W, Liu J, et al. Estimating the samplemean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. BMC Med. Res. Methodol. 2014; 14:135.
13. Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-Analyses. In Oxford. 2000.
14. Salanti G, Del Giovane C, Chaimani A, et al. Evaluating the quality of evidence from a network meta-analysis. Plos One. 2014;9:e99682.
15. Chaimani A, Higgins JP, Mavridis D, et al. Graphical tools for network meta-analysis in STATA. Plos One. 2013;8:e76654.
16. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta- analyses. BMJ. 2003;327:557-560.
17. Dias S, Welton NJ, Caldwell DM, et al. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. Stat Med. 2010;29:932–944.

18. Valkenhoef GV, Kuiper J. Gemtc: Network Meta-Analysis Using Bayesian Methods. Evidence Synthesis for Decision Making in Healthcare. 2015.
19. Plummer M, Stukalov A. Rjags: Bayesian Graphical Models Using MCMC. R package version. 2016. p:4.
20. Harrer M, Cuijpers P, Furukawa TA, et al. Doing Meta-Analysis With R: A Hands-on Guide. 2019.
21. Wickham H. Elegant Graphics for Data Analysis. Media. 2009. p:35.
22. Bêliveau A, Boyne DJ, Slater J, et al. BUGSnet: an R package to facilitate the conduct and reporting of Bayesian network meta-analyses. BMC Med. Res. Methodol. 2019;19:1–13.
23. Rücker G, Schwarzer G, Krahn U, et al. Netmeta: Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods. R. package Version. 2019;1(2):1.
24. Gerbode F, Melrose D. The use of potassium arrest in open cardiac surgery. Am. J. Surg. 1958;96:221–7.
25. Barner HB. Blood cardioplegia: a review and comparison with crystalloid cardioplegia. Ann. Thorac Surg. 1991;52:1354–67.
26. Fang Y, Long C, Lou S, et al. Blood versus crystalloid cardioplegia for pediatric cardiac surgery: a meta-analysis. Perfusion. 2015;30:529–36.
27. Guru V, Omura J, Alghamdi AA, et al. Is blood cardioplegia superior to crystalloid cardioplegia? a meta-analysis of randomized clinical trials. Circulation. 2006;114:1331–8.
28. Mylonas KS, Tzani A, Metaxas P, et al. Blood versus crystalloid cardioplegia in pediatric cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. Pediatr Cardiol. 2017;38:1527–1539.
29. Sa MP, Rueda FG, Ferraz PE, et al. Is there any difference between blood and crystalloid cardioplegia for myocardial protection during cardiac surgery? a meta-analysis of 5576 patients from 36 randomized trials. Perfusion. 2012;27:535–546.
30. Zeng J, He W, Qu Z, et al. Cold blood versus crystalloid cardioplegia for myocardial protection in adult cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled studies. J. Cardiothorac Vasc. Anesth. 2014;28:674–681.
31. Zhou K, Zhang X, Li D, et al. Myocardial protection with different cardioplegia in adult cardiac surgery: a network meta-analysis. Heart Lung Circ. 2022;31:420–429.
32. Gebhard MM, Preusse CJ, Schnabel PA, et al. Different effects of cardioplegic solution HTK during single or intermittent administration. Thorac Cardiovasc. Surg. 1984;32:271–276.
33. Imura H, Caputo M, Parry A, et al. Age-dependent and hypoxia-related differences in myocardial protection during pediatric open heart surgery. Circulation. 2001;103:1551–1556.
34. Doenst T, Schlensak C, Beyersdorf F. Cardioplegia in pediatric cardiac surgery: do we believe in magic? Ann. Thorac Surg. 2003;75:1668–1677.
35. Turner II, Ruzmetov M, Niu J, et al. Scavenging right atrial Bretschneider histidine- tryptophan-ketoglutarate cardioplegia: impact on hyponatremia and seizures in pediatric cardiac surgery patients. J. Thorac Cardiovasc. Surg. 2021;162:228–237.
36. O'Brien JD, Howlett SE, Burton HJ, et al. Pediatric cardioplegia strategy results in enhanced calcium metabolism and lower serum troponin T. Ann. Thorac Surg. 2009;87:1517–1523.
37. Jansen JP, Naci H. Is network meta-analysis as valid as standard pairwise meta-analysis? it all depends on the distribution of effect modifiers. BMC Med. 2013;11:159.
38. Nashef SA, Roques F, Michel P, et al. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). Eur. J. Cardiothorac Surg. 1999;16:9–13.

## Açık Kalp Cerrahisinde Preoperatif Albümin Değerinin Renal Fonksiyonlar Üzerine Etkisi

### The Effect of Preoperative Albumin Value on Renal Functions in Open Heart Surgery

 Murat Ziya Bağış<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi, Şanlıurfa, Türkiye

#### Özet

**Giriş:** Açık kalp cerrahisinde albümin düşüklüğü postoperatif dönemde mortalite ve morbiditeyi arttıran önemli bir risk faktörüdür. Açık kalp cerrahisi planlanan bazı hastalarda preoperatif dönemde veya postoperatif dönemde kardiyopulmoner bypassa (KPB) bağlı olarak albümin düşüklüğü görülebilir. Hipoalbüminemi akut böbrek hasarı için bir ön belirteç olarak kabul edilmektedir.

**Amaç:** Bu çalışma da KPB eşliğinde yapılan kalp cerrahisinde preoperatif albümin değerinin renal fonksiyonlar üzerine etkisini araştırmak amaçlandı.

**Yöntem:** Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada hastalar ameliyat öncesi serum albümin düzeylerine göre üç gruba ayrıldı. Ardışık olarak KPB eşliğinde izole koroner arter bypass greft ameliyatı yapılan ek hastalık veya girişimde bulunulmayan serum albümin düzeyi  $\geq 3,5$  mgr/dL olan hastalar Grup 1; 2,5-3,5 mgr/dL arasında olanlar Grup 2;  $\leq 2,5$  olan hastalar Grup 3 olarak adlandırıldı. İstatistiksel analizler yapıldı.

**Bulgular:** Grupların cinsiyet, yaş, vücut yüzey alanları, flowları, ejeksiyon fraksiyon yüzdeleri, koroner arter bypass greft sayıları, kross klemp süreleri ve total perfüzyon süreleri benzerdi ( $p>0,05$ ). Grupların renal fonksiyon hasar sınıflandırmasında KDIGO-I ve KDIGO-II'de anlamlı fark vardı ( $p<0,05$ ), ancak KDIGO-III, ekstübasyon süresi, yoğun bakım ünitesinde kalış süreleri, hastanede kalış süreleri ve mortalite oranları benzerdi ( $p>0,05$ ).

**Sonuç:** Renal fonksiyonların hasar sınıflandırılması KDIGO kılavuzuna göre preoperatif serum albümin düzeyindeki düşüklükle beraber renal hasarın arttığını düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Açık kalp cerrahisi, Preoperatif Albümin, Renal Fonksiyonlar.

#### Abstract

**Introduction:** Low albumin in open heart surgery is an important risk factor that increases mortality and morbidity in the postoperative period. In some patients who are planned for open heart surgery, low albumin levels may be observed in the preoperative or postoperative period due to cardiopulmonary bypass (CPB). Hypoalbuminemia is accepted as a predictive marker for acute kidney injury.

**Objective:** In this study, it was aimed to investigate the effect of preoperative albumin value on renal functions in CPB-guided cardiac surgery.

**Method:** In this retrospective study, patients were divided into three groups according to their preoperative serum albumin levels. Patients with consecutive CPB-guided isolated coronary artery bypass graft surgery with additional disease or untreated serum albumin level  $\geq 3.5$  mg/dL Group 1; Between 2.5-3.5 mg/dL Group 2; Patients with  $\leq 2.5$  were named Group 3. Statistical analyzes were performed.

**Results:** Gender, age, body surface area, flow, ejection fraction percentages, coronary artery bypass graft numbers, cross-clamp times and total perfusion times were similar between the groups ( $p>0,05$ ). There was a significant difference in renal function injury classification of the groups in KDIGO-I and KDIGO-II ( $p<0,05$ ), but KDIGO-III, extubation time, length of stay in the intensive care unit, length of hospital stay and mortality rates were similar ( $p>0,05$ ).

**Conclusion:** According to the KDIGO guideline for damage classification of renal functions, we think that renal damage increases with the decrease in preoperative serum albumin level.

**Keywords:** Open heart surgery, Preoperative Albumin, Renal Functions.

**Sorumlu Yazar:** Murat Ziya Bağış, e-mail: ziyabagis@hotmail.com

**Geliş Tarihi:** 10.05.2023, **Kabul Tarihi:** 30.07.2023, **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 30.08.2023

**Atf:** Bağış MZ. Açık Kalp Cerrahisinde Preoperatif Albümin Değerinin Renal Fonksiyonlar Üzerine Etkisi.

Europeanatolia Health Sciences Journal. 2023;1(1):29-34. <https://doi.org/10.5281/zenodo.8312559>





## GİRİŞ

Kalp hastalıkları tüm dünyada morbidite ve mortalite nedenleri arasında önemli bir yere sahiptir. Gelecekte de önemli bir sağlık sorunu olmaya devam edecektir. Kalp cerrahisi bu hastalıkların tedavisinde önemli bir yere sahiptir ve kalp ameliyatlarının çoğu kardiyopulmoner baypas (KPB) kullanılarak gerçekleştirilmektedir (1).

KPB, kalp ve büyük damar ameliyatları sırasında kalbin ve akciğerlerin devre dışı bırakılarak, kalp ve akciğerlerin fonksiyonlarını belirli bir süre için yerine getiren kalp-akciğer makinesinin kullanılarak yapıldığı cerrahi işlemdir (2).

Açık kalp cerrahisinde albümin düşüklüğü postoperatif dönemde mortalite ve morbiditeyi arttıran önemli bir risk faktörüdür (3).

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar arasında özellikle koroner arter hastalığı (KAH) önemlidir. Tedavisinde gelişen ekstrakorporeal dolaşım sistemleri sayesinde koroner arter bypass greftleme (KABG) ameliyatı KPB ile birlikte başarıyla uygulanabilmektedir. Ancak bu sistemlerin kullanımı, kanın yabancı dış yüzeylerle teması sonucu iltihaplanma yollarının aktive olması nedeniyle çeşitli komplikasyon risklerini de beraberinde getirir. En önemli komplikasyonlardan biri böbrek yetmezliğidir. Kalp cerrahisi sonrası %5-30 oranında akut böbrek hasarı (ABH) görülmektedir ve yoğun bakım ünitelerinde ABH'nin ikinci en sık nedeni kalp cerrahisidir (4). Ancak kalp cerrahisi sonrası ABH %5-30 oranında izlense de bu hastaların %1-2'sinde renal replasman ihtiyacı oluşabilmektedir (5).

Açık kalp cerrahisi planlanan bazı hastalarda preoperatif dönemde veya postoperatif dönemde KPB'ya bağlı olarak albümin düşüklüğü görülebilir. Hipoalbüminemi ABH için bir ön belirteç olarak kabul edilmektedir. Postoperatif dönemde hipoalbüminemi ile ABH birlikteliği artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmektedir (6).

Bu çalışmanın amacı KPB eşliğinde yapılan kalp cerrahisinde preoperatif albümin değerinin renal fonksiyonlar üzerine etkisini araştırmaktır.

## YÖNTEM

Yapılan bu çalışmaya retrospektif olarak 01.01.2022 ile 31.12.2022 tarihleri arasında KPB eşliğinde KABG ameliyatı yapılan toplam 60 hasta dahil edildi. Grupların örneklem büyüklüğünün hesaplanmasında internet sitesi kullanıldı (<https://www.stat.ubc.ca/~rollin/stats/ssize/n2.html>). I. tip hata oranı maksimum %5, II. tip hata oranı maksimum %20 olarak alındı. Çalışmanın etki büyüklüğü değeri  $\geq 0.5$  olarak belirlendi. Olgu verileri, operasyonda kullanılan teknikler, klinik ve laboratuvar sonuçları (Preoperatif, intraoperatif ve postoperatif hematolojik ve biyokimyasal parametreler) retrospektif olarak incelendi. Preoperatif veriler, intraoperatif veriler ve postoperatif veriler hasta dosyalarından ve hastane kayıtlarından elde edildi. Çalışma öncesi yerel etik kurulundan onay alındı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu'nda belirtilen ilkelere uyularak yapıldı.

Renal fonksiyonların hasar sınıflandırılması "Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)" kılavuzuna göre yapıldı (2012 KDIGO). KDIGO kılavuzuna göre renal hasar sınıflandırılması:

Evre 1: Bazal değer 1,5-1,9 katı serum kreatinin değeri ya da  $\geq 0,3$  mgr/dl artış,

Evre 2: Bazal değer 2-2,9 katı serum kreatinin değeri,

Evre 3: Bazal değer 3 katı serum kreatinin değeri ya da  $\geq 4,0$  mgr/dl artış ya da renal replasman tedavisinin başlanması.

## Dışlanma ve Dahil Edilme Kriterleri

Ameliyat öncesi kapak patolojisi olan ciddi aort kapak yetmezliği olan, orta veya daha yüksek mitral yetmezliği veya bilinen sistemik inflamatuvar hastalığı olanlar, acil ameliyat veya yeniden ameliyat geçirenler, kronik hemodiyaliz hastaları, akut böbrek yetmezliği olanlar, akut koroner sendromu olanlar ve eşlik eden konjenital kalp hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Dışlama kriterleri uygulandıktan sonra ardışık olarak KPB eşliğinde izole KABG ameliyatı yapılan ek hastalık veya girişimde bulunulmayan hastalar çalışmaya dahil edildi.

## Grupların Oluşturulması

Hastalar ameliyat öncesi serum albümin düzeylerine göre üç gruba ayrıldı. Ardışık olarak KPB eşliğinde izole KABG ameliyatı yapılan ek hastalık veya girişimde bulunulmayan serum albümin düzeyi  $\geq 3,5$  mgr/dL olan hastalar Grup 1; 2,5-3,5 mgr/dL arasında olanlar Grup 2;  $\leq 2,5$  olan hastalar Grup 3 olarak adlandırıldı.

## İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler SPSS® 16.0 bilgisayar programı kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli ve sıralı veriler için ortalama ve standart sapmalar hesaplandı. Normallik dağılımını değerlendirmek için Kolmogorov Smirnov testi ve Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal verileri değerlendirmek için ANOVA ve normal dağılmayan verileri değerlendirmek için frekans verilerde Ki-Kare testi, ordinal verilerde Kruskal Wallis testleri kullanıldı. İstatistiksel olarak 0.05'ten küçük alfa değeri anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Tablo 1'de de görüldüğü gibi grupların cinsiyet, yaş, vücut yüzey alanları (Body surface area=BSA), flowları, ejeksiyon fraksiyon yüzdeleri (EF%), koroner arter bypass greft sayıları, kross klemp süreleri ve total perfüzyon süreleri benzerdi ve grupların verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ).

**Tablo 1.** Demografik Veriler

		Grup 1 (Albumin $\geq 3,5$ mg/dL) (n=20)	Grup 2 (Albumin 2,5-3,5 mg/dL) (n=20)	Grup 3 (Albumin $< 2,5$ mg/dL) (n=20)	P
<b>Cinsiyet (n, %)</b>	<b>Erkek</b>	12, (%60.0)	11, (%55.0)	9, (%45.0)	0.263
	<b>Kadın</b>	8, (%40.0)	9, (%45.0)	11, (%55.0)	0.409
<b>Yaş (Yıl) (Ort±SS)</b>		72.05±3.45	70.31±6.53	74,19±5,41	0.396
<b>BSA (m<sup>2</sup>) (Ort±SS)</b>		1.78±0.15	1.81±0.13	1.76±0.23	0.714
<b>Flow (lt) (Ort±SS)</b>		4.27±0.35	4.34±0.43	4,22±0,37	0.759
<b>EF% (Ort±SS)</b>		45.10±7.42	47.52±7.37	46,49±7,63	0.648
<b>KABG Sayısı, (n, %)</b>	<b>II</b>	2, (%10)	1, (%5)	2, (%10)	0.381
	<b>III</b>	9, (%45)	8, (%40)	6, (%30)	0.427
	<b>IV</b>	8, (%40)	10, (%50)	10, (%50)	0.881
	<b>V</b>	1, (%5)	1, (%5)	2, (%10)	0.743
<b>Kross Klemp Süresi (Dakika) (Ort±SS)</b>		58.73±16.58	47.81±14.89	55.65±17.51	0.289
<b>Total Perfüzyon Süresi (Dakika) (Ort±SS)</b>		87.34±24.56	92.12±24.35	90.54±24,76	0.271

Ort±SS: Ortalama±Standart Sapma; n, %: Sayı, yüzde; BSA: Vücut Yüzey Alanı (Body Surface Area); EF%: Ejeksiyon Fraksiyonu Yüzdesi; KABG: Koroner arter bypass greft.

Tablo 2'de de görüldüğü gibi grupların renal fonksiyon hasar sınıflandırmasında KDIGO-I ve KDIGO-II'de anlamlı fark vardı ( $p<0.05$ ), ancak KDIGO-III, ekstübasyon süresi, yoğun

bakım ünitesinde kalış süreleri, hastanede kalış süreleri ve mortalite oranları benzerdi ve grupların verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ).

**Tablo 2.** Renal Fonksiyonların Hasar Sınıflandırılması Ve Postoperatif Verilerin Karşılaştırılması

	Grup 1 (Albumin $\geq 3,5$ mg/dL) (n=20)	Grup 2 (Albumin 2,5-3,5 mg/dL) (n=20)	Grup 3 (Albumin $< 2,5$ mg/dL) (n=20)	P
<b>KDIGO-I</b>	1, (%5)	8, (%40)	2, (%10)	$p<0.05$
<b>KDIGO-II</b>	0, (%0.0)	1, (%5)	6, (%30)	$p<0.05$
<b>KDIGO-III</b>	0, (%0.0)	0, (%0.0)	0, (%0.0)	1.000
<b>Ekstübasyon Süresi (Saat) (Ort<math>\pm</math>SS)</b>	6.87 $\pm$ 2.27	6.49 $\pm$ 2.56	6.73 $\pm$ 2,45	0.154
<b>YBÜ Kalış Süresi (Saat) (Ort<math>\pm</math>SS)</b>	32.23 $\pm$ 7.25	33.78 $\pm$ 8.54	32.89 $\pm$ 7,84	0.582
<b>Hastanede Kalış Süresi (Gün) (Ort<math>\pm</math>SS)</b>	10.21 $\pm$ 4.16	11.36 $\pm$ 4.45	11.48 $\pm$ 4,59	0.649
<b>Mortalite (n, %)</b>	0, (%0.0)	0, (%0.0)	0, (%0.0)	1.000

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

## TARTIŞMA

Son çalışmalar KPB ile ilişkili ABH için çeşitli risk faktörlerini kabul etmişlerdir. Genel olarak ABH'nin göreceli riski 2000'den başlayarak yılda %8 oranında azalmıştır ve ABH ile ilişkili mortalitenin de azaldığı belirtilmiştir. KPB ile ilişkili ABH gelişimini tahmin etmek için çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. Risk faktörleri, hastayla ilgili ve prosedürlerle ilgili faktörler olarak sınıflandırılmaktadır. ABH'nin kapsamlı bir şekilde anlaşılması ve KPB ile ilişkili ABH'yi kontrol etme yeteneğimize daha fazla katkıda bulunabilmesi için bu faktörlerin iyi anlaşılması gerekmektedir (7).

Çalışmamız da hastaların ameliyat öncesi serum albümin düzeylerine göre renal fonksiyonların hasar sınıflandırılması ve postoperatif verilerini karşılaştırdık. Renal fonksiyonların hasar sınıflandırılmasını KDIGO kılavuzuna göre yaptık. Bu analizler sonucunda preoperatif serum albümin düzeyindeki düşüklükle beraber renal hasarın arttığını saptadık. Ancak preoperatif serum albümin düzeyinin ekstübasyon süresi, yoğun bakım ünitesinde kalış süresi, hastanede kalış süresi ve mortalite üzerine etkisinin olmadığını saptadık.

Düşük serum albümin düzeyi postoperatif dönemde ABH, enfeksiyon ve mortalite ile ilişkili olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır (8). Yaptığımız çalışmada ise mortalite ile ilişkili bulmadık. Yine yapılan başka bir çalışmada da hipoalbumineminin, kötü sonucun güçlü, doza bağlı bağımsız bir göstergesi olduğunu belirtmişlerdir. Serum albümin konsantrasyonundaki her 10 g/L düşüş, mortalite olasılığını %137, morbiditeyi %89, uzamış yoğun bakım ünitesi ve hastanede kalış süresini sırasıyla %28 ve %71 ve kaynak kullanımını %66 artırdığını belirtmişlerdir. Hipoalbuminemi ile kötü sonuç arasındaki ilişkinin hem beslenme durumundan hem de inflamasyondan bağımsız olduğunu belirtmişlerdir (9).

ABH'nin, morbidite ve mortaliteyi artırdığı, kardiyak cerrahinin sık görülen bir komplikasyonu olduğu belirtilmektedir. Findik O. ve ark'nın yaptıkları çalışmada KABG sonrası ABH ve renal replasman tedavisi gerekliliği ile preoperatif serum albümin düzeylerinin ilişkisini araştırmışlardır. Çalışmalarında normal böbrek fonksiyonu ile izole KABG ameliyatı geçiren 530 yetişkin hastanın prospektif olarak toplanan verilerini retrospektif olarak incelemişlerdir. Çalışmalarında hastaların perioperatif klinik verileri, demografik verileri, laboratuvar verilerini, hastanede kalış sürelerini, hastane içi komplikasyonlarını ve mortaliteyi içeriyordu. Hastalarını iki gruba ayırmışlardır. Ameliyat

öncesi serum albümin seviyeleri <3.5 mg/dL olan grup I hastalar ve ameliyat öncesi serum albümin seviyeleri ≥3,5 mg/dL olan grup II hastalar olarak ayırmışlardı. Çalışmalarının sonucunda düşük preoperatif serum albümin seviyelerinin ciddi akut böbrek hasarına neden olduğunu ve izole KABG sonrası renal replasman tedavisi ve mortalite oranını artırdığını belirtmişlerdir (10). Benzer sonuçlar bulmakla beraber mortalite konusunda farklı sonuçlar saptadık. Bununda çalışma popülasyonunun büyüklüğü ile ilişkili olabileceğini düşünüyoruz.

Preoperatif hipoalbumineminin postoperatif birçok organ üzerine kötü sonuçlarla ilişkili olduğunu belirten çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda hipoalbumineminin ABH, inme, pnömoni, intraserebral kanama, karaciğer sirozu hastalarında mortalite ve ayrıca kalp dışı cerrahiye takiben yüksek riskli hastalarda ABH ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (11-15).

### **Çalışmanın Sınırlılıkları**

Çalışmamızın en önemli kısıtlılıkları tek merkezli olması, retrospektif olması ve hasta sayısının az olmasıdır. Ayrıca ABH'nin önemli bir öngördürücüsü olan sistatin C ve benzeri kan parametrelerinin değerlendirilmesi çalışmamızda yapılmadı. Daha fazla sayıda hasta ile daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

### **SONUÇ**

Sonuç olarak hipoalbuminemi ABH ile bir şekilde ilişkilidir. Renal fonksiyonların hasar sınıflandırılmasını KDIGO kılavuzuna göre preoperatif serum albümin düzeyindeki düşüklükle beraber renal hasarın arttığını düşünmekteyiz. Ancak preoperatif serum albümin düzeyinin ekstübasyon süresi, yoğun bakım ünitesinde kalış süresi, hastanede kalış süresi ve mortalite üzerine etkisinin olmadığını düşünmekteyiz.

**Finansman:** Bu araştırmayla ilgili özel bir finansman bulunmamaktadır.

**Çıkar Çatışması:** Bu makalenin yazımında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

### **Yazar Katkıları**

<b>Çalışma Konsepti / Tasarımı</b>	: MZB
<b>Veri toplama</b>	: MZB
<b>Veri Analizi / Yorumlanması</b>	: MZB
<b>Taslak Yazımı</b>	: MZB
<b>Teknik Destek / Malzeme Desteği</b>	: MZB
<b>İçeriğin eleştirel incelemesi</b>	: MZB
<b>Literatür Taraması</b>	: MZB

### **KAYNAKLAR**

1. Amaç B, Kankılıç N, Güngören F, Aydın MS, Çakmak Y, Güldür ME, et al. Protective effect of Tulbaghia violacea extract on cardiac damage: deep circulatory arrest rat model. *Eur Res J* 2022;8(3):396-403. DOI: 10.18621/eurj.1099649
2. Abanoz M, Amaç B, Tercan M. Kardiyak cerrahide perfüzyon süresinin laktat düzeyi üzerine etkisi. *ADYÜ Sağlık Bilimleri Derg.* 2021;7(1):45-53. doi:10.30569.adiyamansaglik.800494
3. Tanrıku N, Özbek B. Açık kalp cerrahisinde diyabetik hastalarda preoperatif albümin değerinin renal fonksiyon üzerine etkisi. *GKDA Derg.* 2020;26(1):26-31. doi: 10.5222/GKDAD.2020.64326
4. Kağan As A, Engin M, Amaç B, et al. Effect of del nido cardioplegia use on kidney injury after coronary bypass operations. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2021;67(9):1322-1327. doi:10.1590/1806-9282.20210642
5. Tercan M. , Patmano G. , Kaya A. , Yürekli U. , Amaç B. , Engin M. The Role of Thiol-Disulfide Hemostasis in Predicting Renal İnjury After Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Med Records.* 2021; 3(1): 29-35. doi:10.37990/medr.796076

- 6.** Tanrıku N, Özbek B. Açık kalp cerrahisinde diyabetik hastalarda preoperatif albümin değerinin renal fonksiyon üzerine etkisi. *GKDA Derg.* 2020;26(1):26-31. doi: 10.5222/GKDAD.2020.64326
- 7.** Liu D, Liu B, Liang Z, et al. Acute Kidney Injury following Cardiopulmonary Bypass: A Challenging Picture. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:8873581. Published 2021 Mar 9. doi:10.1155/2021/8873581
- 8.** Karas PL, Goh SL, Dhital K. Is low serum albumin associated with postoperative complications in patients undergoing cardiac surgery?. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015;21(6):777-786. doi:10.1093/icvts/ivv247
- 9.** Vincent JL, Dubois MJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Ann Surg.* 2003;237(3):319-334. doi:10.1097/01.SLA.0000055547.93484.87
- 10.** Findik O, Aydın U, Baris O, et al. Preoperative Low Serum Albumin Levels Increase the Requirement of Renal Replacement Therapy after Cardiac Surgery. *Heart Surg Forum.* 2016;19(3):E123-E127. Published 2016 Jun 23. doi:10.1532/hsf.1577
- 11.** Wiedermann CJ, Wiedermann W, Joannidis M. Hypoalbuminemia and acute kidney injury: a meta-analysis of observational clinical studies [published correction appears in *Intensive Care Med.* 2021 Feb;47(2):262]. *Intensive Care Med.* 2010;36(10):1657-1665. doi:10.1007/s00134-010-1928-z
- 12.** Wiedermann CJ, Wiedermann W, Joannidis M. Hypoalbuminemia and acute kidney injury: a meta-analysis of observational clinical studies [published correction appears in *Intensive Care Med.* 2021 Feb;47(2):262]. *Intensive Care Med.* 2010;36(10):1657-1665. doi:10.1007/s00134-010-1928-z
- 13.** Lv XN, Shen YQ, Li ZQ, et al. Neutrophil percentage to albumin ratio is associated with stroke-associated pneumonia and poor outcome in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Front Immunol.* 2023;14:1173718. Published 2023 Jun 14. doi:10.3389/fimmu.2023.1173718
- 14.** Hu W, Chen H, Ma C, et al. Identification of indications for albumin administration in septic patients with liver cirrhosis. *Crit Care.* 2023;27(1):300. Published 2023 Jul 28. doi:10.1186/s13054-023-04587-3
- 15.** Li N, Qiao H, Guo JF, et al. Preoperative hypoalbuminemia was associated with acute kidney injury in high-risk patients following non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *BMC Anesthesiol.* 2019;19(1):171. Published 2019 Sep 2. doi:10.1186/s12871-019-0842-3

## Troid Bozuklukları İle Eser Elementler Arasındaki İlişki: Sistematik Analiz

### The Relationship Between Thyroid Disorders and Trace Elements: A Systematic Analysis

 Fatmanur Zeytindal<sup>1</sup>

1 Özel Muayenehane, İstanbul, Türkiye

#### Özet

İyot (I) ve selenyum (Se) gibi eser elementler insan sağlığı için hayati öneme sahiptir ve metabolizmada önemli bir rol oynar. Ayrıca tiroid metabolizması ve fonksiyonu için de önemlidirler ve tiroid otoimmünitesi ve tümörleri ile ilişkilidirler. Demir (Fe), lityum (Li), bakır (Cu), çinko (Zn), manganez (Mn), magnezyum (Mg), kadmiyum (Cd) ve molibden (Mo) gibi diğer mineraller tiroid fonksiyonuyla ilişkili olabilir. Normal tiroid fonksiyonu, tiroid hormonu sentezi ve metabolizması için çeşitli eser elementlere bağlıdır. Bu eser elementler birbirleriyle etkileşim halindedir ve dinamik bir denge içerisindedir. Bununla birlikte, bu denge bir veya daha fazla elementin fazlalığı veya eksikliği nedeniyle bozulabilir, bu da anormal tiroid fonksiyonuna ve otoimmün tiroid hastalıklarının ve tiroid tümörlerinin gelişmesine yol açabilir. Eser elementler ile tiroid bozuklukları arasındaki ilişki hala belirsizdir ve bu konuyu açıklığa kavuşturmak ve eser elementlerin tiroid fonksiyonuna ve metabolizmaya etkisini anlamayı geliştirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bu incelemede, çeşitli eser elementler ile tiroid fonksiyonu arasındaki ilişkiye ilişkin yakın zamanda yayınlanmış literatürü sistematik olarak gözden geçirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Tiroid, Eser Elementler, Otoimmün Tiroid Hastalıkları, Hipertiroidizm, Hipotiroidizm.

#### Abstract

Trace elements such as iodine (I) and selenium (Se) are vital to human health and play an important role in metabolism. They are also important for thyroid metabolism and function and are associated with thyroid autoimmunity and tumors. Other minerals such as iron (Fe), lithium (Li), copper (Cu), zinc (Zn), manganese (Mn), magnesium (Mg), cadmium (Cd), and molybdenum (Mo) may be associated with thyroid function. Normal thyroid function depends on various trace elements for thyroid hormone synthesis and metabolism. These trace elements interact with each other and are in a dynamic balance. However, this balance can be disrupted by an excess or deficiency of one or more elements, which can lead to abnormal thyroid function and the development of autoimmune thyroid diseases and thyroid tumors. The relationship between trace elements and thyroid disorders is still unclear, and more research is needed to clarify this issue and improve understanding of the impact of trace elements on thyroid function and metabolism. This review systematically reviews the recently published literature on the relationship between various trace elements and thyroid function.

**Keywords:** Thyroid, Trace Elements, Autoimmune Thyroid Diseases, Hyperthyroidism, Hypothyroidism.

**Sorumlu Yazar:** Fatmanur Zeytindal, e-mail: fatmanur.zeytindal34063@gmail.com

**Geliş Tarihi:** 15.06.2023, **Kabul Tarihi:** 05.08.2023, **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 30.08.2023

**Atf:** Zeytindal F. Troid Bozuklukları İle Eser Elementler Arasındaki İlişki: Sistematik Analiz. Europeanatolia Health Sciences Journal. 2023;1(1):35-49. <https://doi.org/10.5281/zenodo.8321250>



## GİRİŞ

Tiroid bezi homeostazis, büyüme ve gelişme ile normal üreme, sinir ve kardiyovasküler sistem fonksiyonunda önemli bir rol oynar. Tiroid fonksiyonu hipotalamik-hipofiz-tiroid eksenini tarafından düzenlenir ve tirotropin salgılayan hormon (TRH), tiroid uyarıcı hormon (TSH), triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) aracılık eder. Tiroid hastalığı, prevalansı giderek artan yaygın bir endokrin bozukluktur ve tiroid hastalığının etiyolojisi giderek daha fazla dikkat çekmektedir. Araştırmalar sonuçsuz kalsa da eser elementler ile tiroid hastalıkları arasındaki ilişki araştırılmaktadır.

Eser elementler, insanın hayatta kalması ve birçok fizyolojik süreç için gereklidir (1). Tiroid eser element metabolizmasını etkiler ve eser elementlerin düzeyi de normal tiroid metabolizmasını ve fonksiyonunu etkiler (2). Eser element konsantrasyonundaki bir değişiklik endokrin sistemi ve diğer vücut sistemlerini etkileyerek hipertiroidizm, hipotiroidizm, otoimmün tiroid hastalığı (Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi), tiroid kanseri ve diğer sistem hastalıkları dâhil olmak üzere tiroid fonksiyon bozukluklarına neden olacaktır.

Bu incelemede, eser elementler ile tiroid fonksiyonu arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi ve çeşitli eser elementler ile tiroid hastalıkları arasındaki etkileşim tartışılacaktır. Gelecekteki araştırmalar için teorik bir temel sağlaması düşünülmektedir.

## İyot

İyot, T4 ve T3'ün bir bileşeni olan önemli bir eser elementtir. Yetersiz iyot alımı tiroid fonksiyonunu bozabilir ve iyot eksikliği bozuklukları olarak bilinen guatr, bilişsel-gelişimsel bozukluklar ve konjenital anormalliklere yol açabilir. Yetersiz iyot alımı nodüler guatrla yakından ilişkilidir (3). Hafif iyot eksikliğinde tiroid bezi uyum sağlayabilir ve tiroid hormonu üretimini normal sınırlar içinde tutabilir. Ancak iyot eksikliğinin uzun vadeli adaptasyonu foliküler hücre çoğalmasına, otonom tiroid büyümesine ve fonksiyon bozukluğuna yol açar (4). İyot eksikliği nodüler guatra şu şekilde neden olur. İyot, serbest radikallerin veya reaktif oksijen türlerinin (ROS) ana kaynağı olan hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) üretimini engelleyen bir antioksidandır (5). İyot eksikliğinden kaynaklanan aşırı H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve ROS üretimi, tiroid hücre büyümesiyle ilişkili genlerde mutasyonların artmasına neden olabilir. Bu durum, tiroid hormonu üretimini destekleyen ve TSH seviyesini azaltan otonom tiroid hücresi klonlamanın ortaya çıkmasına yol açabilir (4). Bu aynı zamanda iyot eksikliği olan kişilerde TSH düzeylerinin artmadığı, aksine azaldığı olgusunu da açıklamaktadır. Normal veya aşırı iyot alımı olan kişilerle karşılaştırıldığında, kronik hafif ila orta derecede iyot eksikliği olan kişilerde hipertiroidizm prevalansı daha yüksek ve TSH düzeyleri daha düşüktür. İyot eksikliği olan bireylerin yeterli tiroid hormonu üretmemesini ve TSH düzeylerinin yükselmesi beklenir ancak tam tersi de gerçekleşebilir. İyot eksikliğinin tiroid nodüllerinin görülme sıklığını arttırdığı ve bunu hipertiroidizmde bir artış takip ettiği bildirilmektedir (3).

İyot alımı aynı zamanda tiroid fonksiyonuyla da bağlantılıdır. Tiroid hormonunun sentezi için gerekli substratın eksikliği nedeniyle hipotiroidizmden ciddi iyot eksikliği sorumludur. Daha önce tartışıldığı gibi, kronik hafif ila orta dereceli iyot eksikliği, azalmış TSH ve hipertiroidizm ile ilişkilidir. İyot eksikliği olduğunda tiroid bezi, tiroid foliküler hücrelerinin otonom büyümesi ve hiperaktivitesi pahasına normal hormon seviyelerini koruyabilir (4). Wolf-Chaikoff etkisi, büyük miktarda iyotun hipotiroidizme neden olduğunu tanımlar. Bunun nedeni, sodyum iyodür simporterinin (NIS) aşağı regülasyonu sonucu iyot organifikasyonunun geçici olarak bloke edilmesi, iyotun tiroid hücrelerine taşınmasının azalması, hormon sentezi eksikliği ve düşük tiroid hormonu fonksiyonu ile sonuçlanmasıdır (5). Özellikle tiroid antikoru pozitif olanlarda artan iyot alımının neden olduğu subklinik

hipotiroidizm riskinde artış vardır (6). Bu primer otoimmün tiroid hastalığı ile ilişkili olabilir. Yapılan araştırmalara göre, iyot eksikliği olan hastalarda ağızdan alınan yüksek dozda iyot, otoantikör üretimini hızlandırabiliyor. Hashimoto tiroiditi olan hastalar yüksek düzeyde iyota maruz kaldıklarında hipotiroidizm riski artar (3). Bu durumun geçici olup olmadığı belli değildir ve daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. İyot alımı ile tiroid otoimmünitesindeki ilişki karmaşıktır ve tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Tiroid antikörlerinin varlığı, tiroid otoimmünitesinin önemli bir sinyalidir ve tiroid lenfosit infiltrasyonunun ciddiyeti ile yakından ilişkilidir (7). Bazı araştırmalar, yüksek iyot alımının yüksek tiroid antikör konsantrasyonuna neden olabileceğini ve yüksek dozda oral iyotun, iyot eksikliği olan hastalarda tiroid antikör üretimini hızlandırabileceğini öne sürüyor (8). Sabit, yüksek iyot alımıyla dolaşımdaki tiroid antikörlerinin artması çok yaygın değildir, ancak iyot alımındaki ani bir artış tiroid otoimmünitesini indükleyebilir. İyot eksikliği olan kişilerde iyot alımı aniden arttığında tiroid otoimmün reaksiyonu daha da şiddetlenecektir. Düşük iyot alımı olan kişilerin dolaşımdaki tiroid antikörlerinin prevalansının daha düşük olduğu, yüksek iyot alımı olanların ise dolaşımdaki tiroid antikörlerinin prevalansının daha yüksek olduğu bildirilmektedir (4). Ancak diğer çalışmalar iyot alımı ile yüksek antikör konsantrasyonu arasında bir ilişki bulamadı (9,10). Zorunlu veya gönüllü iyot takviye programlarının dünya çapında uygulanmasından sonra, son çalışmalar önerilen iyot alımının (ortalama iyot konsantrasyonu  $\leq 300 \mu\text{g/L}$ ) tiroid otoimmünitesine ilişkin riskleri büyük ölçüde azaltabileceğini açıkça göstermiştir. Çalışmalar ayrıca tiroid otoimmün hastalıklarındaki artışın iyot alımının kısıtlanması anlamına gelmediği, otoimmün hastalık prevalansındaki artışı etkileyen diğer faktörlerin de dikkate alınması gerektiği sonucuna varmıştır (11). İyot alımı ile dolaşımdaki tiroid antikörlerinin varlığı arasındaki ilişki şu anda anlaşıldığından daha karmaşıktır.

Bazı hayvan deneyleri ve epidemiyolojik araştırmalar, iyot alımı ile tiroid kanseri arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (12–14). 1170 hastayı kapsayan retrospektif bir çalışma, yeterli iyot alımının olduğu bölgelerde hem aşırı düşük hem de yüksek iyot alımının tiroid kanseri riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu gösterdi (15). Daha önce iyot eksikliği olan bölgelerde iyot takviyesi öncesi ve sonrası yapılan bir çalışma, iyot takviyesinin papiller tiroid kanseri (PTC) insidansını artırabileceği sonucuna varmıştır. Bunun olası nedeni, aşırı iyotun tiroid üzerinde toksik etkilere neden olabilmesidir (5). Daha önce de belirtildiği gibi, tiroid hormonu sentezi yüksek konsantrasyonlarda  $\text{H}_2\text{O}_2$  ve iyot gerektirir;  $\text{H}_2\text{O}_2$ , tiroid foliküler hücrelerinde potansiyel hasara neden olan serbest radikallerin veya ROS'un ana kaynağıdır. İyot,  $\text{H}_2\text{O}_2$  üretimini engelleyen bir antioksidandır. Bu nedenle, düşük düzeydeki iyot,  $\text{H}_2\text{O}_2$  veya ROS'u inhibe etme yeteneğine sahip değildir, bu da DNA hasarına ve mutasyonlara neden olur. İyotun mitokondriyi aktive ettiği, anti-apoptotik proteinlerin ekspresyonunu azalttığı ve p21 ekspresyonunu arttırdığı, seçici olarak kanser hücrelerinin apoptozunu indüklediği de gösterilmiştir (5). Uygun iyot alımı, kalıcı klinik hipotiroidizm insidansını artırmadan tirotoksikoz insidansını önemli ölçüde azaltabilir (6). İyot eksikliği vakalarında artan iyot alımı, guatr, yetişkinlerde tiroid otonom nodülleri ve tirotoksikoz prevalansını azaltabilir, çocuklarda zekâyı geliştirebilir ve tiroid kanseri riskini azaltabilir. Bir popülasyonun iyot alımı ile tiroid hastalığının ortaya çıkışı arasındaki ilişki U şeklindedir; çünkü hem iyot eksikliği hem de yüksek iyot durumu tiroid hastalıkları için risk faktörleridir. Ancak iyot fazlalığı veya eksikliğinin eşik değeri belirsizdir ve dünyanın her yerini ve tüm grupları kapsamamaktadır (8). İyot alımı büyük bir dikkatle düzenlenmelidir.

## Selenyum

Selenyum (Se), tiroid hormonu biyosentezi ve metabolizmasında önemli bir elementtir (16). Tiroid dokusu en yüksek Se konsantrasyonuna sahiptir (17). Se biyolojik işlevini



selenoproteinler aracılığıyla gerçekleştirir; selenoproteinlerin ana sınıfları glutatyon peroksidaz (GPX), iyodotironin deiyodinaz (DIO), tioredoksin redüktaz (TXNRD), selenoprotein P (SEPP), selenoprotein K (SELK) vb.'dir. DNA sentezi, oksidoredüksiyonlar, antioksidan savunma, tiroid hormonu metabolizması, bağışıklık tepkileri ve benzeri birçok farklı biyolojik süreç bulunmaktadır. Se eksikliği T4'ün T3'e dönüşme yeteneğini azaltır. Düşük serum Se seviyeleri (Se eksikliği), yeni teşhis edilen Graves hastalığı ve otoimmün hipotiroidizm ile ilişkilidir (18). İyot, tiroid hastalığının birçok etiolojisinde önemli bir faktör olmasına ve tiroid boyutunun önemli bir belirleyicisi olmasına rağmen, uzmanlar Se'nin tiroid boyutunu da etkilediğini ileri sürmüştür (16). Tiroid hormonlarının biyosentezi ve depolanması sırasında tiroid hücrelerinin ve vasküler foliküler ünitelerin normal fonksiyonu yeterli Se alımını gerektirir. İyot durumu, iyot eksikliği olan kişilerde tiroid büyüklüğündeki değişikliklerin önemli bir nedenidir. İyot bakımından zengin bireylerde Se'nin tiroid boyutu üzerindeki etkisi, iyot eksikliği olan bireylere göre daha belirgindir. Büyük bir müdahale çalışması, yetersiz Se alımının kadınlarda tiroid hacminin artmasıyla ilişkili olduğunu ancak erkeklerde bu durumun söz konusu olmadığını göstermiştir (19). Optimum Se dozajının belirlenmesinde ve gelecekteki araştırmalarda cinsiyet dikkate alınmalıdır. Se ile Graves hastalığı arasındaki ilişkiyi inceleyen gözlemsel bir çalışma, remisyonadaki hastalarda serum Se konsantrasyonunun nökseden hastalara göre daha yüksek olduğunu (20), yeni tanı alan hastalarda ise serum Se konsantrasyonunun kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu bulmuştur (17). Se konsantrasyonu ile Graves oftalmopatisi arasında karmaşık bir ilişki vardır. Graves oftalmopatisi olan hastaların serum Se konsantrasyonu sağlıklı deneklerden daha düşüktür (21), bu da Se eksikliğinin bu durum için bağımsız bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir. Ancak ayrı bir çalışmada Se düzeyi ile Graves oftalmopatisinin ciddiyeti veya aktivitesi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (22). 2019 tarihli bir makale, Se eksikliğinin hem Graves hastalığında hem de nodüler guatrda hipertiroidizm riskini artırdığını, ancak Se takviyesinin TSH reseptörü otoantikor düzeylerini ve T hücresi proliferasyonunu etkilemediğini bildirmiştir (23). Hipertiroidizmin iyileşmesi, tirotakazol tedavisi ile birlikte uygun Se takviyesi ile tek başına tirotakazol tedavisine göre daha hızlı olmuştur (24).

Bazı gözlemsel çalışmalar selenitin tiroid ve diğer endokrin bezlerinin otoimmün hastalıklarında yararlı bir rol oynadığını göstermiştir. Bu araştırma, Se durumunun iltihaplanma, alerjik reaksiyonlar ve astımdaki rolünün daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunabilir (17). Se, bağışıklık tepkilerini etkileyerek otoimmün tiroid hastalıklarının ilerlemesini etkileyebilir. Düşük Se koşulları altında tiroid otoimmün hastalıklarının patogenezi belirsizdir. Olası mekanizmalar arasında hücresele bağışıklık tepkisinin azalması, Se eksikliğinde interferon  $\gamma$  ve diğer sitokinlerin üretimini azalması veya bağışıklık sisteminin aşırı reaksiyonu yer alır. Oksidasyon ve antioksidan arasındaki denge, tiroid otoimmünitesinin önemli bir özelliğidir. Se, aşırı tepki veren bağışıklık sistemi aktivitesini baskılayabilir veya tiroid otoimmün hastalıklarının patogenezinde yer alan antioksidan mekanizmalar yoluyla T lenfositlerinin bağışıklık fonksiyonunu bozabilir (25,26). Bir dizi hayvan çalışmasında Se takviyesi tiroidid prevalansını ve tiroiddeki lenfosit infiltrasyonunu azaltmış, T hücrelerinin farklılaşmasını etkilemiş ve düzenleyici T hücrelerini yukarı regüle etmiştir. Düşük Se diyeti, tiroglobulin (Tg) ve tiroid peroksidazına (TPO) karşı otoantikorların gelişimini artırabilir (27). Se takviyesi Th1'e bağlı bağışıklık tepkisini baskılayabilir, inflamatuvar tepkiyi ve tiroidde yıkıcı hasarı engelleyebilir. Se takviyesinin, LT4 ile tedavi edilen otoimmün tiroididli hastalarda 3 ay, 6 ay ve 12 ayda ve tedavi görmeyen hastalarda 3 ayda serum tiroid peroksidaz antikor (TPO-Ab) düzeylerini azalttığı bildirildi. Tüm çalışmalar tutarlı değildir ve farklı sonuçlar, Se ve iyot alımındaki bölgesel farklılıklara veya inflamasyon şiddeti ve süresi, çalışma boyutu, örneklem büyüklüğü, müdahale süresi ve diğer mikro besinlerin varlığındaki farklılıklara bağlı olabilir. Bu nedenle Se seviyeleri ile

otoimmün hastalık arasındaki ilişkinin geniş ölçekli, ileriye dönük çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir (28).

Se ile kanser arasındaki ilişki uzun zamandır araştırılmaktadır. Se takviyesi karaciğer, yemek borusu, pankreas, prostat, kolon ve meme kanserlerinin görülme sıklığını azaltabilir (29). Pek çok veri, düşük Se seviyelerinin özellikle PTC olmak üzere tiroid kanseri vakalarının artmasıyla ilişkili olduğu hipotezini desteklemektedir (30,31). Se, tiroid dokusunda yüksek bir konsantrasyona sahiptir ve selenoproteinlerin sentezlenmesinde kullanılır. Selenoprotein DIO, T4 ve T3'ün dönüşümünü katalize eder, T3'ün kararlı durum seviyelerini korur. DIO, selenoprotein GPX ve TXNRD ile işbirliği yaparak antioksidan etkilere de sahiptir ve tiroid bezini ROS'a karşı korur. Se ayrıca kanser hücrelerinin ölümünü ve apoptozunu indükleyerek, süperoksit radikalleri üreterek ve mitokondriyal apoptozu tetikleyerek antikanser rolünü de oynayabilir. Se'nin antikanser etkisi, normal hücrelere önemli bir zarar vermeden kanser hücrelerinin apoptozunu seçici olarak indükleyebilir. Bu nedenle Se seviyelerindeki dalgalanma, tiroid bezinin normal fizyolojik sürecini etkileyebilir ve kanser dâhil patolojik süreçlerin gelişimini teşvik edebilir. Bu ilişki klinik olarak doğrulanmış olsa da spesifik mekanizma net olarak açıklığa kavuşturulmamıştır (32). İyot ve Se, tiroid metabolizmasında çeşitli şekillerde etkileşime girer. Hayvan ve insan verileri, Se konsantrasyonunun ve selenoprotein ekspresyonunun iyot alımıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (33). Yüksek iyot alımı veya maruziyeti tiroiddeki Se konsantrasyonunu ve selenoprotein ekspresyonunu azaltabilirken, düşük iyot alımı tiroid Se, selenoprotein ve kan Se belirteçlerinin artan seviyeleri ile ilişkili olabilir (16). Aşırı Se alımı, iyot eksikliğinin sonuçlarını ağırlaştırırken, uygun bir Se temini, aşırı iyotun tiroid üzerindeki olumsuz etkilerini azaltabilir ve tiroid iltihabını, fibrozisini ve tahribatını önleyebilir. İyot ve Se eksikliğinin kombine olduğu bölgelerde tiroid hasarının mekanizması şu şekilde anlatılmaktadır. GPX, tiroidi aşırı H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'den korur ve tiroidin antioksidan savunmasında önemli bir rol oynar. İyot eksikliği H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> üretimini uyarabilir ve Se eksikliği GPX aktivitesinin fazla H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'yi uzaklaştırmada yetersiz kalmasına neden olabilir (17).

Makul bir diyet veya Se takviyesi yoluyla fizyolojik Se dengesinin korunması, tiroid hastalığını önlemek ve genel sağlığı korumak için gereklidir. Şiddetli Se eksikliği ile tiroid fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişki, Se ile tiroid metabolizması arasındaki bağlantının anlaşılmasıyla ve Se takviyesinin otoimmün tiroid hastalıklarının tedavisinde yararlı olabileceği önerisiyle ancak 1990'larda resmi olarak öne sürülmüştür (34). Bazı çalışmalar PTC'li hastalarda ameliyat sonrası serum tiroglobulin antikoru (TgAb) artmasının tümör nüksü ve metastazı ile ilişkili olduğunu bulmuştur (35). Bu arada diğer çalışmalar, tiroid karsinomlu hastalarda ameliyat sonrası TgAb düzeylerinin oral Se maya tabletleri ile kontrol edilebileceğini bulmuştur (36). Bu, düşük Tg düzeylerinin (yüksek TgAb'nin neden olduğu) eşlik ettiği tümör nüksü veya metastazı olan hastaların kaçırılmış tanısının önlenmesine yardımcı olabilir. Ancak Se takviyesinde nispeten dar Se terapötik doz aralığı ve özellikle tip 2 diyabetli hastalarda akut ve kronik doz aşımı ile ilişkili riskler dikkate alınmalıdır. Se alımını artırmadan önce yeterli iyot düzeyleri oluşturulmalıdır (15).

## **Demir**

Demir, oksidasyon-redüksiyon reaksiyonlarına katıldığı ve vücutta oksijen taşınmasında rol oynadığı için insan sağlığı için gereklidir. Tiroid hormonu sentezindeki ilk iki adım heme bağımlı bir protein olan TPO tarafından katalize edilir. IR eksikliği bilişsel gelişimi, bağışıklık fonksiyonunu ve hamileliği olumsuz etkiler. Şiddetli IR eksikliği TPO aktivitesini azaltabilir ve tiroid hormonu sentezine müdahale edebilir. Çok sayıda hayvan ve insan çalışması, anemi olsun ya da olmasın, besinsel IR eksikliğinin tiroid metabolizmasını

etkileyebileceğini, plazma toplam T4 ve T3 düzeylerini azaltabileceğini, periferik T4-T3 dönüşümünü azaltabileceğini ve TSH düzeylerini artırabileceğini bulmuştur (37). Bir araştırma, okul çağındaki çocukların %23-25'inin hem guatr hem de IR eksikliği anemisinden muzdarip olduğunu ortaya çıkardı (38). Çalışmalar, hipotiroidizm ve hipertiroidizmi de içeren tiroid fonksiyon bozukluklarının hemogloblin düzeyleriyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Hipertiroidizm, IR metabolizmasını ve kullanımını değiştirerek, oksidatif stresi artırarak ve hemolizi artırarak, RBC'nin hayatta kalma oranını azaltarak, IR eksikliği anemisi ile ilişkilidir. Hipotiroidizm ve IR eksikliği anemisinin bir arada bulunmasının bir açıklaması, tiroid anormallikleri ile aneminin ortak bir nedeni paylaşmasıdır. Kronik inflamatuvar hastalık, yetersiz beslenme ve malabsorbsiyon, enerji eksikliğine adaptif bir yanıt olan hipotiroidizme yol açabilir. IR eksikliği aynı zamanda tiroid fonksiyon bozukluğu ve aneminin en yaygın nedeni olan TPO aktivitesini de azaltabilir (39). Hipotiroidili hastalarda IR malabsorbsiyonu görülebilir. IR eksikliği anemisi, merkezi sinir sisteminde tiroid eksenini kontrol edebilen ve tiroid hormon seviyesini etkileyebilecek değişikliklere yol açabilir. Hipotiroidizm ile anemi arasındaki bağlantı kısmen biyolojik olabilir. Bunun nedeni hipotiroidizmin periferik dokulara oksijen taşıma ve dağıtım ihtiyacını azaltmasıdır (37).

Sonuç olarak, IR eksikliğinin tiroid metabolizması üzerindeki etkisinin mekanizması tam olarak anlaşılammıştır ve daha fazla çalışma gerektirmektedir. Önceki çalışmalar aşırı IR'nin otoimmün süreçleri düzenleyebildiğini ve abartabildiğini, bunun da reaktif oksijen türlerinin üretimini, oksidatif stresi ve lipid peroksidasyonunu tetikleyebildiğini, otoimmün ensefalomyelit ve multipl skleroz gibi bazı otoimmün hastalıkların demiyelinizasyonuna yol açabildiğini göstermiştir (40,41). IR homeostazisi normal hücrelerin biyolojik süreçleri için gereklidir. IR homeostazisinin bozulması, büyümenin durması gibi çeşitli hücre bozukluklarına yol açabilir. Aşırı IR, proteinlere, DNA'ya ve diğer hücresel bileşenlere zarar verebilir. IR ve tiroid kanserine ilişkin araştırmalar devam etmektedir. Tiroid kanseri hücreleri hepsidin salgılar, bu da Ferroportin (FPN) ekspresyonunun azalmasına ve hücre içi IR tutulumunun artmasına yol açarak kanser çoğalmasını teşvik eder. Araştırmaların çoğu, IR ile tiroid kanseri arasında bir ilişki olduğunu öne sürüyor ancak spesifik mekanizma belirsizdir (42,43). IR eksikliği olan okul çağındaki çocuklarda, IR, iyotla desteklendiğinde veya bir gıda beslenme programına dâhil edildiğinde tiroid hacmi önemli ölçüde azaldı (38). Guatrın endemik olduğu bölgelerdeki çocuklarda IR eksikliğinin yüksek prevalansı, iyotlu tuz programlarının etkinliğini azaltabilir (37). Bu nedenle, IR eksikliği anemisinin önlenmesi, IR ile ilişkili hastalıkları azaltır ve iyotlu tuza verilen tepkileri iyileştirir. Bu nedenle hamile kadınlar ve küçük çocuklar için IR ve iyot eşzamanlı takviyesinin avantajları konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

## Lityum

İyot, sodyum iyodür taşıyıcıları yoluyla tiroid bezinde yoğunlaşır. Ancak lityumun tiroid bezi üzerindeki etki mekanizması belirsizdir. Lityumun (Li) insanlara uygulanmasının tiroid iyot alımını değiştirebileceği rapor edilmiştir. Bunun nedeni Li'nin iyot taşınmasıyla rekabet etmesi ve bunun da tiroid iyot alım oranının azalmasına yol açması olabilir. Li ayrıca iyot kinetiğini etkileyerek iyot tutulmasına neden olabilir, hipotiroidizme neden olabilir ve TSH sekresyonunu artırabilir. Li'nin hücre fizyolojisi üzerinde birçok etkisi vardır. Tiroid fonksiyonu üzerindeki ana etkisi, tiroid hormonu salınımını engelleyerek hipotiroidizm ve guatrın tetiklenmesidir. Uzun süreli lityum ile tedavi edilen hastalarda kontrollere kıyasla tiroid hacmi ve guatr büyümesi rapor edilmiştir (44). Li, tiroid hormonu salınımını etkili bir şekilde engeller. İlk kez 1976'da radyoaktif iyotla tedavi edilen hipertiroidizm için yardımcı tedavi olarak kullanıldı (45). O zamandan beri daha fazla araştırma Li'nin normal tiroid aktivitesi ve hipertiroidizm vakalarında tiroid hormonlarının salınımını engellediğini buldu

(46). Hipertiroidi hastalarında I-131'in adjuvan tedavisinde, radyoaktif iyot tutulumunu artırarak, hipertiroidizmin ilaç aktivitesini etkili bir şekilde azaltarak ve radyoaktif iyot tedavisi sonrasında gözlenen tiroid hormon konsantrasyonundaki artışı azaltarak kullanılabilir. Şiddetli hipertiroidizmin adjuvan tedavisinde tiamidlerle kombinasyon halinde kullanılabilir. Her ne kadar bir çalışma Li'nin hipertiroidizm için adjuvan tedavi olarak kullanılabileceğini gösterse de, bazı araştırmalar lityumla ilişkili asemptomatik tiroidit ve tirotoksikoz insidansının genel popülasyona göre çok daha yüksek olduğunu göstermiştir. Li ile ilgili epidemiyolojik bir çalışma, uzun süreli Li alımının tirotoksikozda artışla ilişkili olduğu sonucuna varmıştır (47). Bunun nedeni Li tedavisinin tiroid hormonlarını azaltması ve vücut Li tedavisine uyum sağladığında ortaya çıkan hipertiroidizm belirtilerini kapsamaması olabilir. Li ayrıca tiroid hücrelerine doğrudan zarar verebilir ve dolaşıma Tg ve tiroid hormonlarını salarak tiroidin geçici olarak hiperaktif olmasına neden olabilir. Li'nin, metastatik iyi diferansiye tiroid kanserinin radyoaktif iyot tedavisinde ve düşük riskli tiroid kanseri için postoperatif rezidüel dokunun ablasyonunda yardımcı bir element olduğu bildirilmektedir (48). Ancak şu anda Li'nin diferansiye tiroid kanseri gelişiminin kontrolünde herhangi bir yararlı etkisi olduğuna dair bir kanıt yoktur. Bazı çalışmalar Li'nin adjuvan ilaç olarak önemli bir etkisinin olmadığını bulmuştur (49).

İlk önce Li ile tedavi edilen hastalarda guatr gelişeceği, bunu hipotiroidizmin takip edeceği öne sürülmüştü (50). Ancak Li'ye bağlı hipotiroidizmin prevalansı çalışma popülasyonuna, laboratuvar değerlendirmelerine ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Li ile ilgili ilacın yaygın klinik yan etkileri guatr vakalarının %40'ında ve hipotiroid vakalarının %20'sinde rapor edilmektedir. Komplikasyonların görülme sıklığı hastaya ve analiz yöntemlerine göre büyük ölçüde değişir (48). Li, tiroid hormonu üretimini inhibe ederek TSH seviyelerinin yükselmesine ve guatr riskinin artmasına neden olur. Wnt/ $\beta$ -katenin sinyali, Li ile ilişkili guatlarda önemli bir rol oynayabilir. Li,  $\beta$ -katenin aracılı tiroid hücre proliferasyonunu teşvik eder ve dolaşımdaki antikorlardaki artışla kanıtlandığı gibi mevcut tiroiditin ilerlemesini hızlandırabilir. Aksine, bazı çalışmalar Li ile tedavi edilen hastalarda tiroidit prevalansında veya tiroid antikor düzeylerinde bir artış olmadığını öne sürmektedir (51,52). Li'ye bağlı hipotiroidizm, Li tarafından tiroid hormonu salgılanmasının inhibisyonuna bağlı olabilen otoimmünite ile ilişkili olabilir. Li tedavisi sırasında tiroid fonksiyonu uzun vadede izlenmelidir. Bazı hastalarda Li'nin başlamasından sonraki haftalar, aylar veya yıllar içinde gelişebilen ve miksödem gibi atipik özellikleri içerebilen subklinik hipotiroidizm görülür (53).

## Bakır

Oksidasyon azaltıcı aktif bir element olarak bakır (Cu), tiroid aktivitesini ve lipid metabolizmasını korur. Cu, T4'ün aşırı emilimini önler ve kalsiyum seviyelerini kontrol eder. Cu ile tiroid fonksiyonu arasındaki ilişki literatürde açıklanmıştır. Hayvan çalışmaları, nispeten yüksek Cu seviyelerinin hipotiroidizmle, nispeten düşük seviyelerinin ise hipertiroidizmle ilişkili olduğunu göstermektedir (19). Artan serum Cu seviyeleri ile TSH seviyesi monoton olarak azalır. Bazı çalışmalar Cu'nun tiroid hormonu ile pozitif ilişkili olduğunu ve tiroid hormonu üretimini uyarabildiğini bulmuştur (54). Cu azalması, tiroid hücrelerinde oksidatif stresi artırabilir, bu da tiroid hormon sentezinin azalmasına ve dolaşımdaki tiroid hormonu seviyelerinin azalmasına neden olabilir. Tersine, tiroid hormonları da kandaki Cu konsantrasyonunu etkileyebilir. Farelerde yapılan deneysel çalışmalar, tiroid hormonlarının karaciğerden Cu çıkışını artırarak kandaki Cu düzeylerini düzenleyebileceğini düşündürmektedir. T3 tedavisi farelerde seruloplazmin ekspresyonunu revize ederek serum Cu düzeylerinde artışa yol açar (55). Cu ile tiroid otoimmün hastalıkları

arasındaki ilişkiler hakkında çok az şey bilinmektedir. Yüksek serum Cu konsantrasyonunun tiroid otoantikörlerinin varlığı ile pozitif korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir (56).

Cu'nun tümör hücrelerinde anjiyogenezi başlattığı düşünülmektedir. Yüksek Cu konsantrasyonları, toksik hidroksil radikallerinin DNA hasarı yoluyla büyümeyi, çoğalmayı ve kanseri tetikleyebilir (57). Sağlıklı tiroid dokusunun Cu konsantrasyonu, iyi huylu tiroid dokusundakinden önemli ölçüde daha yüksektir ve bazı çalışmalar, iyi huylu tiroid hastalığı olan hastalarda ameliyattan sonra serum Cu seviyesinin ameliyat öncesine göre önemli ölçüde daha düşük olduğunu göstermektedir. Cu, tiroid kanseri ile ilişkilidir ve MEK1/2 kinaz aktivitesinin Cu şelasyon ajanları tarafından inhibisyonu, BRAF mutasyonu pozitif kanserleri ve BRAFV600E ve MEK1/2 inhibitörlerine dirençli kanserleri tedavi etmek için diğer MAPK yolu inhibitörleriyle kombinasyon halinde kullanılabilir (58).

## Çinko

Çinko (Zn) insan sağlığı için gereklidir ve gen ifadesinde, hücre bölünmesinde ve büyümesinde, bağışıklık ve üreme fonksiyonlarında yer alan çeşitli enzimlerde rol oynar. Çinko eksikliği çocukların fiziksel gelişimini etkileyebilir ve çeşitli enfeksiyon riskini artırabilir. Zn ve tiroid hormon düzeyleri üzerine birçok çalışma yapılmıştır ve hem hipotiroidizmin hem de hipertiroidizmin düşük Zn konsantrasyonlarıyla ilişkili olduğu bildirilmektedir (59). Düşük Zn düzeylerinin hipotiroidizmle, yüksek Zn düzeylerinin ise hipertiroidizmle ilişkili olduğuna inanılmaktadır (60). Bir çalışmada tiroid otoimmün hastalarında tiroid otoantikörleri ile Zn arasında anlamlı bir pozitif korelasyon bulunmuştur (61). Serum Zn konsantrasyonları, tiroidkanserli de dahil olmak üzere birçok kötü huylu tümörde (62) önemli ölçüde azalır. PTC ve foliküler karsinomdaki Zn seviyeleri sağlıklı bireylerdekenden daha düşüktür (63). Serum ve tiroid dokularındaki eser elementlerdeki değişiklikler tiroid kanseri patogeneziyle ilişkili olabilir.

Çinko tiroid hormonu metabolizması için gereklidir ve kanserle potansiyel bir ilişkisi vardır. Bu nedenle, tiroid kanseri hastalarına yönelik hedefe yönelik beslenme tedavisini optimize etmek için mikro besin eksikliklerinin değerlendirilmesi kritik öneme sahiptir. Başlangıçta bağışıklık fonksiyonunu düzeltmek için kullanılan diyetdeki Zn takviyesi aynı zamanda TSH seviyelerinin azalması gibi tiroid fonksiyonlarını da iyileştirir. Li'nin tek uygulamasıyla karşılaştırıldığında, Li ve Zn'nin uygulanması daha yüksek seviyelerde T3 ve T4 üretir; bu da Zn'nin tiroid hormonları üzerinde düzenleyici bir etkiye sahip olduğunu düşündürür. Bu nedenle Zn, Li takviyesi sonrasında tiroid fonksiyon değişikliklerini hafifletmek için bazı potansiyel koruyucu etkiye sahiptir (64).

## Manganez

Eser element manganez (Mn), birçok enzimin ortak faktörüdür ve çeşitli işlevlere sahiptir. Mn, tiroid hormonlarının doku seviyesinde bağlanmasına, taşınmasına ve aktivitesine müdahale edebilir. Bu eser elementin doku seviyesini genellikle sabit tuttuğumuz için insanlarda Mn eksikliği nadirdir (65). Mn'nin tiroid üzerindeki etkisi iyi anlaşılmamıştır. Bir çalışma, yüksek Mn konsantrasyonunun serbest T3 ve serbest T4 seviyelerini düşürerek hipotiroidizme neden olması nedeniyle serum Mn düzeylerinin tiroid hormonlarıyla güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu açıklığa kavuşturdu (66). Mn, T4'ü T3'e dönüştüren deiyodinazları düzenleyerek tiroid hormon düzeylerini etkileyebilir. Aşırı miktarda Mn ile tedavi edilen dişi farelerin tiroidleri büyümüştür. Toksik olmayan guatrlı çocuklarda serum manganez konsantrasyonu daha yüksektir (67). Hashimoto tiroiditi olan hastaların serum ve tiroid dokularındaki manganez konsantrasyonu normal tiroid hastalarına göre daha yüksektir. Mn eksikliğinin sadece tiroid hormonu metabolizması üzerinde değil aynı zamanda sinir sistemi

gelişimi gibi diğer fizyolojik süreçler üzerinde de etkisi vardır (68). Dopamin, TSH salgısının düzenleyicisidir ve Mn, TSH'yi ve tiroid hormonlarını etkileyerek dopaminerjik nöronları yok eder ve sonuçta nörogelişimsel kusurlara yol açar. Tiroid kanseri görülme sıklığının artması, Mn de dahil olmak üzere bir dizi mikro besinle ilişkilendirilmiştir. Tiroid dokusundaki Mn konsantrasyonu, tiroid kanserli hastalarda iyi huylu tiroid hastalarına göre daha yüksektir (69).

### **Magnezyum**

Magnezyum (Mg) tiroid hastalığında merkezi bir rol oynar. Mg, nükleik asitlerin yapısının stabilizasyonu ile ilgilidir ve aynı zamanda DNA replikasyonu, transkripsiyonu ve onarımında da rol oynadığı görülmektedir. Bu nedenle herhangi bir Mg eksikliği, DNA mutasyonları yoluyla tümörlerin gelişmesine yol açabilir. Serum Mg seviyeleri tiroid kanseri ile yakından ilişkilidir ve kötü huylu tümörler genellikle normal dokulardan daha yüksek Mg seviyelerine sahiptir (70). Bu arada tiroid kanseri hastalarında serum Mg düzeyleri sağlıklı insanlara göre daha düşüktür (71). Mg, iltihaplanma ve/veya serbest radikallerle ilişkisi yoluyla kanser gelişimini etkileyebilir, bu da DNA oksidatif hasarına ve kanser oluşumuna yol açabilir. Mg eksikliği olan hayvanlar, in vivo olarak oksidatif strese karşı daha yüksek bir duyarlılık gösterir ve dokuları, in vitro olarak peroksitlere karşı daha duyarlıdır. Ayrıca deneysel veriler, yüksek dozda Mg'nin tiroid aktivitesini artırabildiğini (72), Mg eksikliğinin Se'nin biyoyararlanımını ve doku dağılımını etkileyerek Se seviyelerinin azalmasına yol açtığını göstermektedir (73). Diyetteki Mg eksikliği tiroid aktivitesini etkileyebilir. Mg eksikliği olan sıçanlarda tiroid hacmi arttı ve toplam T4 düzeyi azaldı, T3'te ise anlamlı bir değişiklik olmadı. Mg, iyotun tiroid kullanımı ve aktif olmayan T4'ün aktif T3'e dönüştürülmesi için gereklidir (74). Bu veriler Mg'nin tiroid fonksiyonuyla ilişkisini desteklemektedir.

### **Kadmiyum**

Kadmiyum (Cd), 126 öncelikli kirleticiden biri ve bir tür kanserojen olarak listelenmiştir. Tiroid üzerindeki etkileri konusunda yeterli çalışma yoktur ancak kolloid kistik guatr, düşük displazili ve azalmış Tg sekresyonu ile birlikte adenomatöz foliküler hiperplazi, diffüz nodüler hiperplazi ve parafoliküler hücrelerin hipertrofisi durumlarında kronik Cd zehirlenmesinin sık görüldüğü bildirilmektedir (75). Kronik Cd maruziyetinin tiroid yapısını ve fonksiyonunu etkilediği, foliküler hücrelere ve parafoliküler hücrelere zarar verdiği ve tiroid bezinde Cd birikiminin anormal tiroid hormon seviyeleri ve tiroid lezyonları ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Daha yüksek seviyelerde Cd'ye maruz kalma TSH'yi artırabilir, bunun nedeni muhtemelen Cd'nin T4 seviyelerini azaltabilen tiroid hormonlarının üretimini ve salgılanmasını düzenlemesidir. Cd, merkezi ve periferik sinir sistemi de dahil olmak üzere tiroid hormonu metabolizmasını etkiler. Cd'ye maruz kalma, hipotalamik-hipofiz-tiroid eksenine veya tiroid hormonu taşınmasının kesintiye uğramasına ve periferik metabolik inaktivasyona bağlı olarak dolaşımdaki tiroid hormonu veya TSH seviyelerinde değişikliklere neden olur (76). Cd belirli konsantrasyonlarda guatr riskini artırabilir ve bu da tiroid bezinin hacmini etkileyebilir. Kandaki Cd düzeyleri dışı TgAb ile pozitif korelasyon gösterdi (77). Cd ve bileşikleri kanserojen olarak kabul edilmektedir, ancak Cd'nin insan tiroid kanserojeni olarak rolü belirsizliğini korusa da araştırmalar, ilerlemiş tiroid kanseri olan hastaların tiroid dokularında Cd'nin daha yüksek olduğunu göstermektedir. Tiroid dokularında Cd birikimi Koreli kadınlarda tiroid kanserinin ilerlemesine ve ağırlaşmasına neden olabilir (78).

### **Molibden**

Birçok çalışma molibdenin (Mo) tiroid metabolizmasıyla ilişkili olduğunu bulmuştur. Erkeklerde Mo düzeyi TSH düzeyi ile pozitif ilişkilidir. Mo, tiroid hormonu seviyelerini etkilemek için tiroid hormonu reseptörleri ile etkileşime girebilir ve Mo tedavisi, sıçanlarda

tiroid foliküler hücrelerinde histolojik değişikliklere neden olabilir, bu da Mo'nun tiroid hormonu seviyelerini değiştirebileceğini düşündürür. Mo ve tiroid hacmi üzerine az sayıda çalışma bulunmaktadır. İyot eksikliğine Mo eksikliği eşlik edebilir ve endemik guatrli bazı hastalara, iyot destekleyici tedavi temelinde Mo dahil eser elementlerle takviye edilmelidir (79). Diyetteki Mo miktarındaki bir artış hücre dönüşümünü hızlandırabilir veya destekleyebilir, dolayısıyla bir tümör destekleyicisi olarak hareket edebilir, ancak kanserojen değildir. Hipotiroidili sıçanlarda belirli seviyelerde bor, Cd ve Mo'ya kronik maruz kalma, tiroid hücrelerinin malign dönüşümünü hızlandırmıştır. Mo ile tiroid kanseri arasında bir miktar ilişki olabilir (80).

### Diğer Eser Elementler

Tiroid hastalığının görülme sıklığı son birkaç on yılda dramatik bir şekilde arttı. Tiroid hastalığının etiyolojisi tam olarak anlaşılmasına rağmen eser element eksikliği veya fazlalığının rolü tanınmaktadır. Yukarıda belirtilenlere ek olarak, insan tiroid metabolizmasının ve fonksiyonunun rolü, arsenik (As), kurşun (Pb) ve civa (Hg) gibi diğer eser elementleri de gerektirir. Hashimoto tiroiditi hastalarının tiroid dokusundaki As ve Pb konsantrasyonu önemli ölçüde arttı (81) ve anne idrarındaki As ve Pb konsantrasyonu, annedeki FT3 ve FT3/FT4 seviyeleri ile negatif korelasyon gösterdi. Bu konsantrasyon aynı zamanda neonatal tiroid hormon düzeylerini de etkiler. Ayrıca daha yüksek düzeyde kurşuna maruz kalmanın, toplam T3 (hem erkek hem de kadın) ve toplam T4 (kadın) konsantrasyonları ile pozitif olarak ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (82). Bir çalışmada toksik olmayan guatrli gençlerin kanında sağlıklı ergenlere kıyasla daha yüksek bir Pb düzeyi bulunmuştur (68). Epidemiyolojik araştırmalar As'ın insanlar için kanserojen olduğunu göstermesine rağmen etki mekanizması ve As ile tiroid kanseri arasındaki ilişki tam olarak anlaşılammıştır. As, tiroid homeostazisini doğrudan inhibe edebilir ve ilgili genlerin ekspresyonunu değiştirebilir. Ayrıca As'ın Se'nin antikanser aktivitesini bozduğu öne sürülmektedir (65). As Tiroid bezinde Pb birikimi, foliküler hücre yapısının tahrip olmasına ve tiroid fonksiyon bozukluğuna yol açar. Hg, T3 ve T4 seviyelerindeki düşüşle ilişkilendirilirken, bazı araştırmalar TSH seviyeleriyle herhangi bir korelasyon göstermemektedir. Ancak Hg'ye maruz kalan kişilerde serum TSH konsantrasyonu daha yüksek olabilir. Hg'ye maruz kalma, pozitif hücre otoimmünitesi ile ilişkilidir ve TgAb ve TPOAb ile pozitif korelasyon gösterir (80). Hg ayrıca potansiyel bir tiroid kanserojeni olabilir. Mesleki Hg maruziyetinin tiroid üzerindeki etkilerini daha fazla incelemek için maruz kalan popülasyonlarda tiroid koşullarının uzun süreli takibi önerilir.

### SONUÇ

Çeşitli eser elementler tiroid metabolizması ve fonksiyonu için önemlidir ve tiroid otoimmünitesi ve tümörleri ile ilişkilidir. Örneğin, IR ve iyotun tiroid metabolizmasıyla yakından ilişkili olduğuna ve serum Se, Zn ve Co'nun tiroid hormon düzeylerini etkilediğine dair güçlü kanıtlar vardır. Kanıtlar ayrıca Zn, Cu ve Cd'nin birbirleriyle etkileşime girebileceğini, eser element anormalliklerinin tiroid iyot alımını bozabileceğini göstermektedir. Eser element eksikliğinin önlenmesi, yalnızca o eser elementlerle ilişkili hastalıkları azaltmakla kalmaz, aynı zamanda diğer eser elementlerin etkinliğini de artırabilir. Eser element eksikliklerinin yaygınlığı, eser element etkileşimleri nedeniyle devam eden halk sağlığı programlarının etkinliğini azaltabilir. Bu arada, gelecekte tiroid hastalığının daha iyi klinik tanı ve tedavi stratejilerini sağlamak amacıyla tiroidle ilişkili eser elementler için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

**Finansman:** Bu araştırmayla ilgili özel bir finansman bulunmamaktadır.

**Çıkar Çatışması:** Bu makalenin yazımında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

#### **Yazar Katkıları**

<b>Çalışma Konsepti / Tasarımı</b>	: FZ
<b>Veri toplama</b>	: FZ
<b>Veri Analizi / Yorumlanması</b>	: FZ
<b>Taslak Yazımı</b>	: FZ
<b>Teknik Destek / Malzeme Desteği</b>	: FZ
<b>İçeriğin eleştirel incelemesi</b>	: FZ
<b>Literatür Taraması</b>	: FZ

#### **KAYNAKLAR**

1. Zaichick V, Tsyb AF, Vtyurin BM. Trace elements and thyroid cancer. *Analyst*. 1995;120(3):817–821.
2. Cooper DS. Subclinical thyroid disease: consensus or conundrum? *Clin. Endocrinol*. 2004;60(4):410–412.
3. Zimmermann MB, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(4):286–295.
4. Laurberg P, Cerqueira C, Ovesen L, et al. Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations. *Best Pract. Res. Clin.Endocrinol.Metab*. 2010;24(1):13–27.
5. Liu XH, Chen GG, Vlantis AC, et al. Iodine mediated mechanisms and thyroid carcinoma. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci*. 2009;46(5-6):302–318.
6. Vagenakis AG, Braverman LE. Adverse effects of iodides on thyroid function. *Med. Clin. North Am*. 1975;59(5):1075–1088.
7. Farebrother J, Zimmermann MB, Andersson M. Excess iodine intake: sources, assessment, and effects on thyroid function. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2019;1446(1):44–65.
8. Aghini Lombardi F, Fiore E, Tonacchera M, et al. The effect of voluntary iodine prophylaxis in a small rural community: the pescopagano survey 15 years later. *J. Clin.Endocrinol.Metab*. 2013;98(3):1031–1039.
9. Duntas LH. The catalytic role of iodine excess in loss of homeostasis in autoimmune thyroiditis. *Curr.Opin.Endocrinol. Diabetes Obes*. 2018;25(5):347–352.
10. Pedersen IB, Knudsen N, Carle A, et al. A cautious iodization programme bringing iodine intake to a low recommended level is associated with an increase in the prevalence of thyroid autoantibodies in the population. *Clin.Endocrinol*. 2011;75(1):120–126.
11. Ruggeri RM, Trimarchi F. Iodine nutrition optimization: are there risks for thyroid autoimmunity? *J. Endocrinol.Invest*. 2021;44(9):1827–18235.
12. Wang F, Wang Y, Wang L, et al. Strong association of high urinary iodine with thyroid nodule and papillary thyroid cancer. *Tumour Biol*. 2014;35(11):11375–11379.
13. Guan H, Ji M, Bao R, et al. Association of high iodine intake with the T1799A BRAF mutation in papillary thyroid cancer. *J. Clin.Endocrinol.Metab*. 2009;94(5):1612–1617.
14. Boltze C, Brabant G, Dralle H, et al. Radiation-induced thyroid carcinogenesis as a function of time and dietary iodine supply: An in vivo model of tumorigenesis in the rat. *Endocrinology*. 2002;143(7):2584–2592.
15. Kim HJ, Kim NK, Park HK, et al. Strong association of relatively low and extremely excessive iodine intakes with thyroid cancer in an iodine-replete area. *Eur. J. Nutr*. 2017;56(3):965–971.
16. Liu Y, Huang H, Zeng J, et al. Thyroid volume, goiter prevalence, and selenium levels in an iodine-sufficient area: A cross-sectional study. *BMC Public Health*, 2013;13:1153.



17. Kohrle J. Selenium and the thyroid. *Curr.Opin.Endocrinol. Diabetes Obes.* 2015; 22(5):392–401.
18. Bulow Pedersen I, Knudsen N, Carle A, et al. Serum selenium is low in newly diagnosed graves' disease: a population-based study. *Clin.Endocrinol.* 2013;79(4):584–590.
19. Derumeaux H, Valeix P, Castetbon K, et al. Association of selenium with thyroid volume and echostructure in 35- to 60-year-old French adults. *Eur. J. Endocrinol.* 2003;148(3):309–315.
20. Wertenbruch T, Willenberg HS, Sagert C, et al. Serum selenium levels in patients with remission and relapse of graves' disease. *Med. Chem.* 2007;3(3):281–284.
21. Khong JJ, Goldstein RF, Sanders KM, et al. Serum selenium status in graves' disease with and without orbitopathy: A case-control study. *Clin.Endocrinol.* 2014;80(6):905–910.
22. Dehina N, Hofmann PJ, Behrends T, et al. Lack of association between selenium status and disease severity and activity in patients with graves' ophthalmopathy. *Eur. Thyroid J.* 2016;5(1):57–64.
23. Wang Y, Zhao F, Rijntjes E, et al. Role of selenium intake for risk and development of hyperthyroidism. *J. Clin.Endocrinol.Metab.* 2019;104(2):568–580
24. Wang L, Wang B, Chen SR, et al. Effect of selenium supplementation on recurrent hyperthyroidism caused by graves' disease: A prospective pilot study. *Horm.Metab. Res.* 2016;48(9):559–564.
25. Stoedter M, Renko K, Hog A, et al. Selenium controls the sex-specific immune response and selenoprotein expression during the acute-phase response in mice. *Biochem. J.* 2010;429(1):43–51.
26. Broome CS, McArdle F, Kyle JA, et al. An increase in selenium intake improves immune function and poliovirus handling in adults with marginal selenium status. *Am. J. Clin.Nutr.* 2004;80(1):154–162.
27. Wang W, Xue H, Li Y, et al. Effects of selenium supplementation on spontaneous autoimmune thyroiditis in NOD.H-2h4 mice. *Thyroid.* 2015;25(10):1137–1144.
28. Wichman J, Winther KH, Bonnema SJ, et al. Selenium supplementation significantly reduces thyroid autoantibody levels in patients with chronic autoimmune thyroiditis: A systematic review and meta-analysis. *Thyroid.* 2016;26(12):1681–1692.
29. Glattre E, Nygard JF, Aaseth J. Selenium and cancer prevention: observations and complexity. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2012;26(2-3):168–169.
30. Combs GF. Current evidence and research needs to support a health claim for selenium and cancer prevention. *J. Nutr.* 2005;135(2):343–347.
31. Rayman MP. Selenium and human health.*Lancet.* 2012;379(9822):1256–1268.
32. Kohrle J, Jakob F, Contempre B, et al. Selenium, the thyroid, and the endocrine system. *Endocr. Rev.* 2005;26(7):944–984.
33. Drutel A, Archambeaud F, Caron P. Selenium and the thyroid gland: more good news for clinicians. *Clin. Endocrinol.* 2013;78(2):155–164.
34. Feng XL, Qu YK, Zhao MT, et al. Effect of selenium yeast on TgAb and TG in patients with differentiated thyroid carcinoma after total resection medical diet and health. *Med. Food Ther. Health.* 2021;19(2):137–138.
35. Stuss M, Michalska-Kasiczak M, Sewerynek E. The role of selenium in thyroid gland pathophysiology.*Endokrynol Pol.* 2017;68(4):440–465.
36. Zimmermann MB, Zeder C, Chaouki N, et al. Dual fortification of salt with iodine and microencapsulated iron: a randomized, double-blind, controlled trial in Moroccan schoolchildren. *Am. J. Clin.Nutr.* 2003;77(2):425–432.
37. Yucel R, Ozdemir S, Dariyerli N, et al. Erythrocyte osmotic fragility and lipid peroxidation in experimental hyperthyroidism. *Endocrine.* 2009;36(3):498–502.

38. Beard JL, Brigham DE, Kelley SK, et al. Plasma thyroid hormone kinetics are altered in iron-deficient rats. *J. Nutr.* 1998;128(8):1401–1408.
39. Antel JP, Moumdjian R. Paraneoplastic syndromes: a role for the immune system. *J.Neurol.* 1989;236(1):1-3.
40. Izawa T, Yamate J, Franklin RJ, et al. Abnormal iron accumulation is involved in the pathogenesis of the demyelinating dmy rat but not in the hypomyelinating mv rat. *Brain Res.* 2010;1349:105–114.
41. Chisholm M. The association between webs, iron and post-cricoid carcinoma. *Postgrad Med. J.* 1974;50(582):215–219.
42. Lazarus JH. Lithium and thyroid. *Best Pract. Res. Clin.Endocrinol.Metab.* 2009; 23(6):723–733.
43. Bauer M, lumentritt H, Finke R, et al. Using ultrasonography to determine thyroid size and prevalence of goiter in lithium-treated patients with affective disorders. *J. Affect Disord.* 2007;104(1-3):45–51.
44. Vandendriessche B, Lapauw B, Kaufman JM, et al. A practical approach towards the evaluation of aberrant thyroid function tests. *Acta Clin. Belg.* 2020;75(2):155–162.
45. Miller KK, Daniels GH. Association between lithium use and thyrotoxicosis caused by silent thyroiditis. *Clin.Endocrinol.* 2001;55(4):501–508.
46. Liu YY, Van der Pluijm G, Karperien M, et al. Lithium as adjuvant to radioiodine therapy in differentiated thyroid carcinoma: clinical and in vitro studies. *Clin.Endocrinol.* 2006; 64(6):617–624.
47. Luo H, Tobey A, Auh S, et al. The effect of lithium on the progression-free and overall survival in patients with metastatic differentiated thyroid cancer undergoing radioactive iodine therapy. *Clin.Endocrinol.* 2018;89(4):481–488.
48. Schou M, Amdisen A, Eskjaer Jensen S, et al. Occurrence of goitre during lithium treatment. *Br. Med. J.* 1968;3(5620):710–713.
49. Klein PS, Melton DA. A molecular mechanism for the effect of lithium on development. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1996;93(16):8455–8459.
50. Van Melick EJ, Wilting I, Meinders AE, et al. Prevalence and determinants of thyroid disorders in elderly patients with affective disorders: Lithium and nonlithium patients. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2010;18(5):395–403.
51. Waldman SA, Park D. Myxedema coma associated with lithium therapy. *Am. J. Med.* 1989;87(3):355–356.
52. Shopsin B, Shenkman L, Blum M, et al. Iodine and lithium-induced hypothyroidism. documentation of synergism. *Am. J. Med.* 1973;55(5):695–699.
53. Maouche N, Meskine D, Alamir B, et al. Trace elements profile is associated with insulin resistance syndrome and oxidative damage in thyroid disorders: Manganese and selenium interest in Algerian participants with dysthyroidism. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2015;32:112–121.
54. Zhang F, Liu N, Wang X, et al. Study of trace elements in blood of thyroid disorder subjects before and after 131I therapy. *Biol. Trace Elem. Res.* 2004;97(2):125–134.
55. Liu Y, Liu S, Mao J, et al. Serum trace elements profile in graves' disease patients with or without orbitopathy in northeast China. *BioMed. Res. Int.* 2018;p:3029379.
56. Blazewicz A, Dolliver W, Sivsammye S, et al. Determination of cadmium, cobalt, copper, iron, manganese, and zinc in thyroid glands of patients with diagnosed nodular goitre using ion chromatography. *J. Chromatogr.B Analyt.Technol. BioMed. Life Sci.* 2010;878(1):34–38.
57. Rezaei M, Javadmoosavi SY, Mansouri B, et al. Thyroid dysfunction: how concentration of toxic and essential elements contribute to risk of hypothyroidism, hyperthyroidism, and thyroid cancer. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2019;26(35):35787–35796.

- 58.** Betsy A, Binitha M, Sarita S. Zinc deficiency associated with hypothyroidism: an overlooked cause of severe alopecia. *Int. J. Trichol.* 2013;5(1):40–42.
- 59.** Ertek S, Cicero AF, Caglar O, et al. Relationship between serum zinc levels, thyroid hormones and thyroid volume following successful iodine supplementation. *Hormones (Athens).* 2010;9(3):263–268.
- 60.** Gumulec J, Masarik M, Adam V, et al. Serum and tissue zinc in epithelial malignancies: A meta-analysis. *PloS One.* 2014;9(6):e99790.
- 61.** Baltaci AK, Dundar TK, Aksoy F, et al. Changes in the serum levels of trace elements before and after the operation in thyroid cancer patients. *Biol. Trace Elem. Res.* 2017;175(1):57–64.
- 62.** Pathak R, Pathak A. Effectiveness of zinc supplementation on lithium-induced alterations in thyroid functions. *Biol. Trace Elem. Res.* 2021;199(6):2266–2271.
- 63.** Memon NS, Kazi TG, Afridi HI, et al. Correlation of manganese with thyroid function in females having hypo- and hyperthyroid disorders. *Biol. Trace Elem. Res.* 2015;167(2):165–171.
- 64.** Eder K, Kralik A, Kirchgessner M. The effect of manganese supply on thyroid hormone metabolism in the offspring of manganese-depleted dams. *Biol. Trace Elem. Res.* 1996;55(1-2):137–145.
- 65.** Savchenko OV, Toupelev PA. Lead, cadmium, manganese, cobalt, zinc and copper levels in whole blood of urban teenagers with non-toxic diffuse goiter. *Int. J. Environ. Health Res.* 2012;22(1):51–59.
- 66.** Hsu JM, Root AW, Duckett GE, et al., Yunice AA, Kepford G. The effect of magnesium depletion on thyroid function in rats. *J. Nutr.* 1984;114(8):1510–1517.
- 67.** Van Gerwen M, Alerte E, Alsen M, et al. The role of heavy metals in thyroid cancer: A meta-analysis. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2022;69:126900.
- 68.** Szmaja Z, Koncziwska H. Red blood cell, serum and tissue magnesium levels in subjects with laryngeal carcinoma. *ORL J. Otorhinolaryngol Relat. Spec.* 1983;45(2):102–107.
- 69.** Durlach J, Bara M, Guiet-Bara A, et al. Relationship between magnesium, cancer and carcinogenic or anticancer metals. *Anticancer Res.* 1986;6(6):1353–1361.
- 70.** Shen F, Cai WS, Li JL, et al. The association between serum levels of selenium, copper, and magnesium with thyroid cancer: a meta-analysis. *Biol. Trace Elem. Res.* 2015; 167(2):225–235.
- 71.** Ige AO, Chidi RN, Egbeluya EE, et al. Amelioration of thyroid dysfunction by magnesium in experimental diabetes may also prevent diabetes-induced renal impairment. *Heliyon.* 2019;5(5):e01660.
- 72.** Digiesi V, Bandinelli R, Bisceglie P, et al. Magnesium in tumoral tissues, in the muscle and serum of subjects suffering from neoplasia. *Biochem. Med.* 1983;29(3):360–363.
- 73.** Pavia Junior MA, Paier B, Noli MI, et al. Evidence suggesting that cadmium induces a non-thyroidal illness syndrome in the rat. *J. Endocrinol.* 1997;154(1):113–117.
- 74.** Zoeller RT, Tan SW, Tyl RW. General background on the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis. *Crit. Rev. Toxicol.* 2007;37(1-2):11–53.
- 75.** Luca E, Fici L, Ronchi A, et al. Intake of boron, cadmium, and molybdenum enhances rat thyroid cell transformation. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2017;36(1):73.
- 76.** Malandrino P, Russo M, Ronchi A, et al. Increased thyroid cancer incidence in a basaltic volcanic area is associated with non-anthropogenic pollution and biocontamination. *Endocrine.* 2016;53(2):471–479.
- 77.** Çelik T, Savaş N, Kurtoğlu S, et al. Iodine, copper, zinc, selenium and molybdenum levels in children aged between 6 and 12 years in the rural area with iodine deficiency and in the city center without iodine deficiency in hatay. *Turk Pediatri Ars.* 2014;49(2):111–116.
- 78.** Sun X, Liu W, Zhang B, et al. Maternal heavy metal exposure, thyroid hormones, and birth outcomes: A prospective cohort study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019;104(11):5043–5052.

- 79.** Kim K, Argos M, Persky VW, et al. Associations of exposure to metal and metal mixtures with thyroid hormones: Results from the NHANES 2007-2012. *Environ. Res.* 2022;212(Pt C):113413.
- 80.** Sun HJ, Xiang P, Luo J, et al. Mechanisms of arsenic disruption on gonadal, adrenal and thyroid endocrine systems in humans: A review. *Environ. Int.* 2016;95:61–68.
- 81.** Stojavljevic A, Rovcanin B, Jagodic J, et al. Significance of arsenic and lead in hashimoto's thyroiditis demonstrated on thyroid tissue, blood, and urine samples. *Environ. Res.* 2020;186:109538.
- 82.** Jain RB, Choi YS. Interacting effects of selected trace and toxic metals on thyroid function. *Int. J. Environ. Health Res.* 2016;26(1):75–91.