



MEVLANA TIP BİLİMLERİ

Mevlana Medical Sciences

Cilt: 4 Sayı: 1 Yıl: 2024

eISSN: 2757-976X



Editör/Editor-in-Chief

Abdullah ARSLAN, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı, Konya

Yardımcı Editörler/Associate Editors

Enver Mirza, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz
Hastalıkları AD, Konya

Fatma Gökşin Cihan, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile
Hekimliği AD, Konya

Gül Kanyılmaz

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Radyasyon Onkolojisi AD, Konya

Mehmet Giray Sönmez

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Üroloji AD, Konya

İlkay Özer

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve
Zührevi Hastalıklar AD, Konya

Editöryal Kurul Üyeleri/ Editorial Board members

Christine Y. Ko, MD

Yale School of Medicine,
Department of Dermatology and Pathology, New Haven

Figen Güney, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Nöroloji Anabilim Dalı, Konya

Hatice Savaş

Northwestern University, Feinberg School of Medicine Radiology
and Nuclear Medicine & Molecular Imaging, Chicago

Ahmet Fevzi Kekeç

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ortopedi ve
Travmatoloji AD, Konya

Mehmet Asıl, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları AD, Gastroenteroloji BD, Konya

Mustafa Kürşat Evrenos

Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi AD, Manisa

Mustafa Karaağaç, MD

VM Medical Park Samsun Hastanesi,
Medikal Onkoloji Kliniği, Samsun

Sameh Hany Emile Rizkalla, MBBCh, MSc, MD, FACS

Colorectal Surgery Department, Ellen Leifer Shulman and Steven
Shulman Digestive Disease Center, Cleveland Clinic, Florida

Sumet Gujral, MD

Tata Memorial Hospital,
Department of Pathology, Mumbai, India

Tariq Roshan, MD

University of Calgary, Department of Pathology & Laboratory Medicine, Canada

Danışma Kurulu /Advisory Board

Ahmet Karakoyun, MD

Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD, Aksaray

Hülya Vatansev, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs
Hastalıkları AD, Konya

Müslim Yurtçu, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk
Cerrahisi Anabilim Dalı, Konya

Bahar Kandemir, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Konya

İsmail Erşan, MD

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Çanakkale

Necip Kara, MD

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Gaziantep

Beray Selver Eklioğlu, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Çocuk Hastalıkları AD, Çocuk Endokrinoloji BD, Konya

Jule Eriç Horasanlı, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın
Hastalıkları ve Doğum AD, Konya

Nuriye Emiroğlu, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Çocuk Hastalıkları AD, Yenidoğan BD, Konya

Berrin Okka, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıp
Tarihi ve Etik AD, Konya

Kadir Küçükceran, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil
Tıp AD, Konya

Özlem Şahin, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Nükleer Tıp AD, Konya

Dilek Emlik, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Radyoloji AD, Konya

Mehmet Yanartaş, MD

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura şehir Hastanesi
Kalp Damar Cerrahisi Eğitim Kliniği, İstanbul

Selman Alkan, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel
Cerrahi AD, Konya

Duygu Akın Saygın, PhD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Anatomi AD, Konya

Mehmet Emin Cem Yıldırım, MD

Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Florence Nightingale Hastanesi,
Plastik Cerrahi AD, İstanbul

Şirin Küçük Özer, MD

Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Patoloji AD, Uşak

Funda Gök, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Konya

Mehmet Salih Boğa, MD

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Üroloji Kliniği, Antalya

Tamer Altınok, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs
Cerrahisi AD, Konya

Hasan Küçükkendirci, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk
Sağlığı AD, Konya

Melek Karakurt Eryılmaz, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları AD, Medikal Onkoloji BD, Konya

Yunus Emre Göger, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji
AD, Konya

Hasibe Vural, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi
Biyoloji AD, Konya

Mithat Arıcıgil, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kulak
Burun Boğaz Hastalıkları AD, Konya

Zeynep Bayramoğlu, MD

İstanbul Medipol Mega Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji AD, İstanbul

Hilal Akay Çizmecioglu, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları AD, Genel Dahiliye BD, Konya

Mustafa Kaçmaz, MD

Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Niğde

Z. Işık Solak Görmüş, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi
Fizyoloji AD, Konya

Biyoistatistik editörü/Statistical Editor

Mehmet Uyar, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk
Sağlığı AD, Konya

E-Mail: mehmetuyardr@hotmail.com

İngilizce Dil Editörü/Language (English) Editor

Ferhat Özden, MD

Medipol Üniversitesi, Uluslararası Tıp Fakültesi,
Tıbbi Patoloji AD (İngilizce Tıp), İstanbul

E-Mail: ferhat.ozden@medipol.edu.tr



This journal is a member of, and subscribes to the principles of, the Committee on Publication Ethics (COPE) www.publicationethics.org

Sahibi/Owner

Necmettin Erbakan Üniversitesi Rektörlüğü

Yaka Mah. Yeni Meram Cad. Kasım Halife Sok. No: 11/1
(A Blok) No: 11 (B Blok)

Posta Kodu: 42090 Meram / KONYA

Telefon : 0332 221 05 00

E-posta : bilgi@erbakan.edu.tr

Editör asistanı/ Editor assistant

İlkay Kurt

Tlf: +90 332 223 62 54

E-Mail: ilkaykurt@mevlanamedsci.org

**Yayıncı, Grafik ve Kapak tasarım/
Publisher, Graphic and Cover design**

NEU Yayınları

Yaka Mah. Yeni Meram Cad. Kasım Halife Sok. No: 11/1 (A
Blok) Meram / KONYA

Tlf : +90 332 221 0 575

Mobil Tlf: 0 532 262 48 46

E-Mail: bilgi@neuyayin.com

Yayın Türü / Publication Type

Ulusal Süreli Yayın / National Periodical

Yayın Periyodu / Publication Period

Yılda üç kez (Nisan, Ağustos ve Aralık) yayınlanır
Published third-annual (April, August and December)

Baskı Tarihi / Print Date

Nisan/April 2024



Mevlana Tıp Bilimleri (Mev Med Sci) Dergisi, Necmettin Erbakan Üniversitesi'nin bilimsel, bağımsız, hakemli, açık erişimli yayın organıdır. Her yıl Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında üç sayı olarak yayımlanmaktadır. Yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir.

Mevlana Tıp Bilimleri dergisi tıp öğrencileri, tıpta uzmanlık öğrencileri, tıp doktorları, araştırmacılar ve bilim adamlarından oluşan geniş bir kitleye hitap eden disiplinli bir dergidir. Temel amaç genel tıp alanında tanı ve tedavideki güncel gelişmeler, cerrahi yenilikler ve bilim dünyasına katkıda bulunacak çalışmaların ulusal ve uluslararası literatürde paylaşımının sağlanmasıdır.

Temel Yayın politikası

Derginin yayın politikası ve süreçleri Uluslararası Medikal Dergisi Editörleri Komitesi (International Committee of Medical Journal Editors-ICMJE), Dünya Tıbbi Editörler Derneği (World Association of Medical Editors-WAME), Bilim Editörleri Konseyi (Council of Science Editors-CSE), Avrupa Birliği Derneği Bilim Editörleri (European Association of Science Editors-EASE) ve Yayın Etiği Komitesi (Committee on Publication Ethics-COPE) ve Ulusal Bilgi Standartları Örgütü (National Information Standards Organization) (NISO) yönergelerini takip eder.

Etik ilkeler ve Feragatname

Dergimiz 'Şeffaflık ve Akademik Yayıncılık En İyi Uygulamalar İlkelerine' (Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing) (doaj.org/bestpractice) uygundur.

Dergiye yüklenen makalelerin daha önce hiçbir yerde yayınlanmamış ve yayın için başka bir dergiye gönderilmemiş olması gerekir. Tüm çalışmalarda etik kurul onayı ve bu onamın belgelendirilmesi gerekmektedir. Tüm çalışmalarda yazarların çalışmaya katkı düzeyi ve onayı bildirilmelidir. Çalışmada veri toplanması, deney aşaması, yazım ve dil düzenlemesi dahil olmak üzere herhangi bir aşamasında finansal çıkar çatışması olmadığı bildirilmelidir. Çalışmada varsa ticari sponsorluk bildirilmelidir.

Mevlana Tıp Bilimleri dergisinde yayımlanan yazılarda ifade edilen ifadeler veya görüşler yazarların görüşleri olup, editörlerin, yayın kurulu ve yayıncının görüşlerini yansıtmaz; editörler, yayın kurulu ve yayıncı, bu tür materyaller için herhangi bir sorumluluk veya yükümlülük kabul etmemektedir.

Bütün makaleler editor ve yayın kurulu tarafından en geç üç ay içerisinde sonuçlandırılacaktır. Fakat elde olmayan gecikmelerden dolayı bu süre uzayabilir.

Yayın Ücretleri

Yazarlardan Mevlana Tıp Bilimleri dergisinde yayımlanacak makalelerin gönderim, değerlendirme ve yayınlanma olmak üzere hiçbir aşamasında ücret talep edilmez. Yazarlar dergiye gönderdikleri çalışmalar için makale işlem ücreti veya gönderim ücreti ödemezler. Derginin tüm giderleri Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Dekanlığı tarafından karşılanmaktadır.

Dergi İçeriğine Erişim

Mevlana Tıp Bilimleri dergisi, ücretsiz, açık erişim politikası benimsemektedir. Yayımlanan makalelerin özetleri ve tam metinlerine www.mevlanamedsci.org adresinden ücretsiz erişilebilir.

YAZARLARA BİLGİ

Mevlana Tıp Bilimleri dergisi (Mev Med Sci), hakemli ve açık erişimli bir dergidir. Dergi, Tıp bilimi alanındaki makaleleri hızı ve düzenli bir şekilde yayınlamayı hedefler. Mevlana Tıp Bilimleri dergisi, tıp bilimine ve akademik çalışmalara katkısı olan editöryal yazıları, orijinal deneysel ve klinik araştırma makalelerini, derlemeleri, olgu sunumlarını, editöre mektupları ve güncel tıp konularına dair makaleleri yayınlar.

Makale gönderilerde dergimize ait yazım kurallarına dikkate alınmalıdır.

Yazarlık

Mevlana Tıp Bilimleri Dergisine gönderilen çalışmalarda yazar olarak listelenen herkesin ICMJE (www.icmje.org) tarafından önerilen yazarlık koşullarını karşılaması gerekmektedir. ICMJE, yazarların aşağıdaki 4 koşulu karşılamasını önermektedir:

1-Çalışmanın konseptine/tasarımına; ya da çalışma için verilerin toplanmasına, analiz edilmesine ve yorumlanmasına önemli katkı sağlamış olmak;

2-Yazı taslağını hazırlamış ya da önemli fikrinsel içeriğin eleştirel incelemelerini yapmış olmak;

3-Yazının yayından önceki son halini gözden geçirmiş ve onaylamış olmak;

4-Çalışmanın herhangi bir bölümünün geçerliliği ve doğruluğuna ilişkin soruların uygun şekilde soruşturulduğunun ve çözümlendiğinin garantisini vermek amacıyla çalışmanın her yönünden sorumlu olmayı kabul etmek.

Yazar olarak belirtilen her kişi yazarlığın dört koşulunu karşılamalıdır ve bu dört koşulu karşılayan her kişi yazar olarak tanımlanmalıdır. Yazar olarak atanan tüm kişiler yazarlık için hak kazanmalı ve hak kazanan herkes listelenmelidir. Dört kriterin hepsini karşılamayan kişilere makalenin başlık sayfasında teşekkür edilmelidir. Finansman alımı, veri toplanması ya da araştırma grubunun genel gözetimi, kendi başlarına, yazarlığı haklı çıkarmaz. Bir ya da daha fazla yazar, çalışma başlangıcından yayınlanmış makaleye kadar, bütün olarak çalışmanın bütünlüğünün sorumluluğunu üstlenmelidir.

Çok merkezli çalışmalarda yazarlık bir gruba atfedilir. Yazar olarak adlandırılan grubun tüm üyeleri, yukarıdaki yazarlık kriterlerini tam olarak karşılamalıdır. Bu kriterleri karşılamayan grup üyeleri, onayları ile birlikte onaylarında listelenmelidir. Mali ve maddi destek de kabul edilmelidir.

Mevlana Tıp Bilimleri Dergisi 'nde yayımlanan makalelerde yapılan tüm açıklama ve görüşler, yazar(lar)ın görüşlerini yansıtmaktadır. Reklamların tüm sorumluluğu reklam veren kuruluşlara aittir.

Dergiye makale gönderen yazarlar bu açıklamaları okumuş ve sorumluluğunu kabul etmiş sayılırlar.

Tüm içerik yazarların sorumluluğundadır. Ulusal ve uluslararası kanunlarla korunan, sunulan tablo, şekil ve diğer görsel materyallerin telif hakları ile ilgili tüm mali sorumluluk ve yasal sorumluluk yazarlara aittir. Yazarlar makaleleriyle ilgili dergiye karşı çıkarılan her türlü yasal işlemde sorumludur.



Bilimsel katkıları ve sorumlulukları ve yazıyla ilgili çıkar çatışması (conflict of interest - COI) konularını açıklığa kavuşturmak için, Yazar Katkı Formu'nun tüm bölümleri ilgili yazar tarafından doldurulmalı ve ICMJE Potansiyel Çıkar Çatışmaları için Beyan Formu tüm yazarlar tarafından çevrimiçi olarak doldurulmalıdır. Her iki form da, orijinal sunum sırasında yazıya dahil edilmelidir.

Yazar isimleri Telif Hakkı Devir Formu'nda listelendiği için yayımlanacaktır. İlgili tüm tarafları korumak için, üyelikteki değişiklikler veya daha sonraki bir tarihte isim değişikliği yapılmayacaktır.

Düzeltilme ve Yayından Geri Çekme Talepleri

Mevlana Tıp Bilimleri Dergisi tarafından yayımlanan makaleler nihai versiyondur. Bu nedenle yayımlandıktan sonra düzeltme talepleri, Yayın Kurulu tarafından COPE yönergelerine göre değerlendirilir.

Yazar isimleri, bağlantıları, makale başlıkları, özetler, anahtar kelimeler , herhangi bir bilgi yanlışlığı ve dijital nesne tanımlayıcılardaki [digital object identifier (DOI)] yazım hataları, bir "erratum" ile birlikte düzeltilebilir. Yayından geri çekme talepleri de Editörün onayına tabidir.

Makale Değerlendirme Süreci

Dergiye gönderilen makalelerin hızlı bir şekilde değerlendirilmesi ve yayımlanması hedeflenmiştir. Tüm makaleler çift kör hakem değerlendirme sürecine tabidir. Makaleler, içerik, özgünlük, alandaki önem, istatistiksel analizin uygunluğu ve sonuçların çıkarılması için iki tarafsız hakem tarafından gözden geçirilecektir. Hakemler arasında tutarsızlıklar olması durumunda, makale üçüncü yada dördüncü bir hakeme gönderilebilecektir. Gönderilen makalelerin kabulüne ilişkin nihai karar, baş Editöre aittir.

Hakemler tarafından bildirilen ve yazarlar için faydalı oldukları değerlendirilen yorum ve değerlendirmeler yazarlara gönderilir. Hakemler tarafından yapılan talimat, itiraz ve talepler kesinlikle yerine getirilmelidir. Yazının gözden geçirilmiş şekliyle yazarlar, hakemlerin taleplerine uygun olarak atılan her adımı açık ve net bir şekilde belirtmelidir. Yazar açıklama notları, hakemlerin değerlendirme sırasına göre numaralandırılmış olarak listelenmelidir. Ayrıca makale içerisinde de gerekli değişiklikleri yapmalı ve bunları makale içerisinde belirterek (boyayarak), revize edilmiş makale ve hakem önerilerine verilmiş yanıtları içeren formlar www.mevlanamedsci.org adresinden titizlikle yüklenmelidir.

Yazıların Gönderilmesi

Yazarlar Yayın Hakları devir Formunu sisteme yüklemelidir. Tüm yazışmalar sorumlu yazara gönderilecektir. İlgili sorumlu yazarın, tüm diğer yazışmalar için bir e-posta adresi bildirilmelidir. Yazarlar makalelerinin alındığından kendisine verilen numara ile haberdar edilirler. Bildirilen makale numarası yapılan tüm yazışmalarda kullanılmalıdır. Yazarlara beyan edilir ki; editör ofisinin ilk değerlendirmesi sonucu okuyucunun menfaatine dönük olarak makalelerin içeriği dolayısıyla makalesi geri iade edilebilir. Bu hızlı reddetme süreci, yazarın başka bir yerde makalesini yayımlanmasına olanak sağlar. Mevlana Tıp Bilimleri Dergisi'ne makale gönderilmesi, tüm yazarların, derginin yayın politikalarını ve yayın etiğini okuduğu ve kabul ettiği anlamına gelir. Makale gönderimi ve ilgili diğer tüm işlemler www.mevlanamedsci.org adresinden online olarak yapılacaktır.

Yazıların Hazırlanması:Yazarların, materyallerini göndermeden önce aşağıdaki kuralları okumaları ve makalelerini bu kurallara uygun halde sisteme yüklemeleri gerekmektedir:

Genel yazı biçimi: Tüm makaleler, her tarafta 2,5 cm genişliğinde kenar boşlukları bulunan standart A4 boyutunda bir word dosyası kullanılarak yazılmalı, kaynaklar , resim şekil ya da tablolar metinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Metin, sol hizalı ve heceli satır sonları olmayan 12 puntolu bir fontta çift boşluk kullanılarak ve Times New Roman karakterinde yazılmalıdır. Kelimeler arasında ve cümle noktası sonrasında tek boşluk bırakmaya özen gösterilmelidir. Paragraf için sol girintiyi sekme tuşulabir kez tıklayarak ayarlanmalıdır. Ölçüm birimleri için Uluslararası Birimler Sistemi (SI) kullanılmalıdır. Makalenin tüm sayfaları sayfa sonunda numaralandırılmalıdır. Tüm yazılar Türkçe yazım kurallarına uymalı, noktalama işaretlerine uygun olmalıdır. Tüm makalelerde; Kapak sayfası, Ön yazı (cover letter), makale dosyası, Şekiller ve Resimler, Telif Hakları Devir Formu, ve gerekli ise hasta onam formu ayrı dosyalar olarak yüklenmelidir Kaynaklar, şekil tablo ve resimler

Makale bölümleri hakkında:

1-Kapak Sayfası: Makalenin Türkçe ve İngilizce tam başlığı ve 50'den fazla karakter içermeyen Türkçe kısa bir başlık, tüm yazarların açık şekilde adları ve soyadları, ORCID numaraları, kurumları, sorumlu yazar ismi iş veya cep telefonu, e-posta ve yazışma adresi belirtilmelidir (Anadili Türkçe olmayan yazarların yüklediği İngilizce makalelerde Türkçe Başlık ekleme şartı mevcut olmayıp opsiyoneldir).Makale daha önce tebliğ olarak sunulmuş ise tebliğ yeri ve tarihi belirtilmelidir. Yazarlar ve kurumları hakkındaki bilgiler başlık sayfası haricinde ana metinde (materyal metot bölümü dahil), tablolarda, şekillerde ve video dokümanlarında yer almamalıdır. Herhangi bir hibe ya da diğer destek kaynaklarının detayları, Makalenin hazırlanmasına katkıda bulunan ancak yazarlık kriterlerini karşılamayan bireylere teşekkür bölümü de kapak sayfasına eklenmelidir.

2-Ana makale dosyası; 1. Başlık , 2. Türkçe özet ve anahtar kelimeler, 3. İngilizce özet ve anahtar kelimeler, 4. Makale ana bölümü, 5. Kaynaklar, 6. Tablolar ve açıklamaları, 7. Resim ve Şekil açıklamaları ile birlikte resim ve şekiller, 8. Alt yazılar şeklinde dizilmelidir:

Başlık:

Makale Word dosyasında en baş kısımda makalenin yazım dilinde tek uzun başlığı yer almalıdır.

Özet:

Editöre Mektup haricinde tüm yazılar Türkçe ve İngilizce özet içermelidir (Anadili Türkçe olmayan yazarların yüklediği İngilizce makalelerde Türkçe Özet ekleme şartı mevcut olmayıp opsiyoneldir). Orijinal araştırma makalelerinin özetleri Amaç, Yöntemler, Bulgular ve Sonuç alt başlıklarını içermelidir. Özetler; kaynak, şekil veya tablo numarası içermemelidir. Sözcük sayısı ve özellikler için Tablo 1'deki veriler dikkate alınmalıdır.

Anahtar sözcükler:

Özelerin sonunda en az üç ile en fazla altı anahtar sözcük bildirilmelidir. Anahtar sözcükler kısaltmalar olmaksızın tam olarak listelenmeli birbirinden virgül yada noktalı virgül kullanılarak ayrılmalıdır. Anahtar kelimeler, "Tıbbi Konu Başlıklarına (MESH)" uygun olmalıdır (Bakınız: www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html).Özetlerde ve başlıklarda uluslararası olarak bilinenler hariç kısaltmalar kullanılmamalıdır.



Makalede kullanılacak kısaltmalar, mümkünse ulusal veya uluslararası kabul görmüş olmalı, ilk kullanıldığında metin içinde tanımlanmalı ve parantez içinde yazılmalıdır. Daha sonra metin boyunca o kısaltma kullanılmalıdır. Yaygın olarak kabul edilen kısaltmalar ve kullanım için lütfen “Bilimsel Stil ve Biçim”e bakınız. (<https://www.scientificstyleandformat.org/Home.html>). Ana metinde Bir ticari markalı ilaç, ürün, donanım veya yazılım programı ana metinde yer aldığında, ürün bilgisi, ürünün adını, ürünün imalatçısını ve şirket ile şirket merkezinin bulunduğu ülkeyi aşağıdaki biçimde parantez içinde verilmelidir: “Discovery St PET / CT tarayıcı (General Electric, Milwaukee, WI, ABD).

Makale ana metni:

Giriş: Konuyu ve çalışmanın amacını açıklayacak spesifik bilgilere yer verilir.

Yöntemler, Materyal/Metot: Etik kurul kararı, çalışmanın gerçekleştirildiği yer, zaman ve çalışmanın planlanması ile kullanılan elemanlar ve yöntemler bildirilmelidir. Verilerin derlenmesi, hasta ve bireylerin özellikleri, deneysel çalışmanın özellikleri ve istatistiksel metotlar detaylı olarak açıklanmalıdır. Çalışmaya alınanlar ve çalışmayı yürütmek için kullanılan tüm yöntemler ayrıntılı olarak açıklanmalıdır. Kullanılan yeni veya modifiye yöntemler ayrıntılı olarak açıklanmalı kaynak belirtilmelidir. İlaçların ve kimyasal ajanların dozları, konsantrasyonları, verilme yolları ve süresi belirtilmelidir. Elde edilen verileri özetlemek ve önerilen hipotezi test etmek için kullanılan tüm istatistiksel yöntemlerin kısa bir raporu, istatistiksel olarak anlamlı farklılık için belirlenen p değeri ölçütleri de dahil olmak üzere bir alt başlık altında sunulmalıdır. Yapılan istatistiksel değerlendirme ayrıntılı olarak açıklanmalıdır. Olabildiğince standart istatistiksel yöntemler kullanılmalıdır. Nadiren kullanılmış veya yeni istatistiksel yöntemler kullanılmışsa konuya ilişkin ilgili referanslar belirtilmelidir. Gerekirse, olağandışı, karmaşık veya yeni istatistiksel yöntemlerle ilgili daha ayrıntılı açıklamalar, çevrimiçi ek veri olarak okuyucular için ayrı dosyalarda verilmelidir.

Bulgular: Elde edilen veriler istatistiksel sonuçları ile beraber ayrıntılı olarak verilmelidir. Bulgular şekiller ve tablolar ile desteklenmelidir. Rakam ve tablolarda verilen bilgilerin gerekli olmadıkça metinde tekrarlanmamasına özen gösterilmelidir.

Tartışma: Çalışmanın sonuçları literatür verileri ile karşılaştırılarak değerlendirilmeli, yerel ve/veya uluslararası kaynaklarla desteklenmelidir. Yazıyla alakasız veya gereksiz genel bilgiler eklenmemeli, yazının amacına uygun yeterli uzunlukta olmalıdır.

Kaynaklar:

Kaynaklar ayrı bir sayfaya yazılmalıdır. Kaynaklar Vancouver sistemine uygun olarak belirtilmelidir. Buna göre, kaynak numaraları cümle sonuna nokta konmadan () içinde verilmeli, nokta daha sonra konulmalıdır. Kaynak yazar isimleri cümle içinde kullanılıyorsa ismin geçtiği ilk yerden sonra () içinde kaynak verilmelidir. Birden fazla kaynak numarası veriliyorsa arasına “,”, ikiden daha fazla ardışık kaynak numarası veriliyorsa ise rakamları arasına “-” konmalıdır [ör. (1,2), (1- 3)] gibi. Kaynaklar metindeki kullanış sırasına göre numaralandırılıp listelenmelidir. Atf doğruluğu, yazarın sorumluluğundadır. Kaynaklar orijinal yazım, aksan, noktalama vb. ile tam olarak uyumlu olmalıdır. Metin içindeki tüm kaynaklar belirtilmelidir. Kaynak listesinde mükerrer yazım yapılmamalıdır. **Farklı yayın türleri için kaynak stilleri aşağıdaki örneklerde sunulmuştur:**

Araştırma Makalesi: Kocakuşak A, Yücel AF, Arıkan S. Karına nazif delici kesici alet yaralanmalarında rutin abdominal eksplorasyon yönteminin retrospektif analizi. Van Tıp Dergisi 2006;13(3):90-6. Vikse BE, Aasard K, Bostad L, et al. Clinical prognostic factors in biopsyproven benign nephrosclerosis. Nephrol Dial Transplant 2003;18:517-23.

Tek Yazarlı Kitaplar: Danovitch GM. Handbook of Kidney Transplantation. Boston: Little, Brown and Company (Inc.), 1996: 323-8.

Kitap Bölümü: Soysal Z, Albek E, Eke M. Fetüs hakları. Soysal Z, Çakalır C, ed. Adli Tıp, Cilt III, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, İstanbul, 1999:1635-50.

Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, et al. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. In: Williams G, ed. Mesangiocapillary glomerulonephritis. New York: Oxford University Press, 1998: 591- 613.

Baskıdan önce çevrim içi olarak yayımlanan dergi makalesi: Doğan GM, Sığircı A, Akyay A, Uğuralp S, Güvenç MN. A Rare Malignancy in an Adolescent: Desmoplastic Small Round Cell Tumor. Türkiye Klinikleri J Case Rep. 10.5336/caserep.2020-77722. Published online: 31 December 2020.

Cai L, Yeh BM, Westphalen AC, Roberts JP, Wang ZJ. Adult living donor liver imaging. Diagn Interv Radiol. 2016 Feb 24;doi: 10.5152/dir.2016.15323. [Epub ahead of print].

Toplantı Raporları: Bengissou S, Sothemin BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sept 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. pp.1561-5.

Bilimsel veya Teknik Rapor: Cusick M, Chew EY, Hoogwerf B, Agrón E, Wu L, Lindley A, et al. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Risk factors for renal replacement therapy in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Kidney Int: 2004. Report No: 26. **Tez:** Kaplan SI. Post-hospital home health care: elderly access and utilization (dissertation). St Louis (MO): Washington Univ; 1995. **Web sayfası ve Sosyal Medya araçları:** Yazar. Başlık. Erişim linki: URL. Erişim tarihi ve yılı

Tablolar ve açıklamaları:

Tablolar, ana makale metnine dahil edilmelidir, kaynak listesinden sonra sunulmalı ve ayrı bir sayfada olmalıdır. Ana metinde yer alan sıraya göre numaralandırılmalıdır. Her bir tablonun üzerine açıklayıcı bir başlık konulmalıdır. Tabloda kullanılan kısaltmalar, tablonun altında dipnotlarla tanımlanmalıdır (ana metin içerisinde tanımlanmış olsa bile). Tablolar kolay okunması için açık bir şekilde düzenlenmelidir. Tablolarda sunulan veriler, ana metinde sunulan verilerin tekrarı olmamalı, ancak ana metni desteklemelidir.

Şekil ve Resimler:

Şekil, grafik ve resimler makale gönderim sistemi aracılığıyla ayrı dosyalar (TIFF veya JPEG formatında) halinde yüklenmeli ilaveten ayrı bir sayfada tablolardan sonra ana metin içinde de gösterilmelidir. Sisteme ayrı olarak yüklenmeyen sadece makale içerisinde geçen resimler kabul edilmeyecektir. Şekil ve resimler mutlaka isimlendirilmeli ve numaralandırılmalı, metin içinde sıralamaya dikkat edilerek belirtilmelidir. Ana metine eklenecek resim, şekil ve grafik altına açıklamaları da eklenmelidir. Resimler minimum 300 dots per inch (dpi) çözünürlüğünde ve net olmalıdır. Şekil ve resim altlarında kısaltmalar kullanılmış ise, kısaltmaların açılımı alfabetik sıraya göre alt yazının altında belirtilmelidir. Mikroskopik resimlerde büyütme oranı ve tekniği açıklanmalıdır. Yayın kurulu, yazının özünü değiştirmeden gerekli gördüğü değişiklikleri yapabilir. Şekil alt birimleri olduğunda, alt birimler tek bir görüntü oluşturmak için birleştirilebilir. Şekiller, alt birimleri göstermek için işaretlenmeli ve her birinin açıklamaları (a, b, c, vb.) yazılmalıdır. Şekilleri desteklemek için kalın ve ince oklar, ok uçları, yıldızlar, yıldız işaretleri ve benzer işaretler kullanılabilir. Makale içeriği gibi şekiller de kör olmalıdır. Bir birey ya da kurumu tanımlayabilecek resimlerdeki olası bilgiler anonimleştirilmelidir.



Hasta fotoğrafı paylaşımlarında kimliğin birebir tanınmamasına özen göstermeli, hastalığı belirlemeye yetecek yeterlilikte görüntü paylaşılmalıdır. Hastanın kimliğini açık eden resim paylaşımları için, hastanın resminin paylaşımına izin verdiği onam formu şarttır.

Tablo 1. Makale türlerine göre sınırlamalar

Makale türü	Sözcük sınırı	Özet sınırı	Kaynak sınırı	Tablo sınırı	Şekil sınırı
Araştırma Makalesi	3500	300	50	6	6
Derleme	5000	300	80	6	10
Olgu Sunumu	1500	200	15	3	5
Editöre Mektup	1000	Özet içermez	8	Tablo içermez	Şekil içermez

Makale Türleri: Mevlana Tıp Bilimleri Dergisi'nde aşağıda kısaca açıklanan makale türleri yayınlamaktadır:

Araştırma Makaleleri: Orijinal araştırmalara dayanan yeni sonuçlar sağlayan en önemli makale türüdür. Orijinal makalelerin ana metni Giriş, Yöntemler, Bulgular, Tartışma, Sonuç ve Kaynaklar alt başlıklarıyla yapılandırılmalıdır. Sözcük sayısı ve özellikler için lütfen Tablo 1'e bakınız. İstatistiksel analiz genellikle sonuçları desteklemek için gereklidir. İstatistiksel analizler uluslararası istatistik raporlama standartlarına uygun olarak yapılmalıdır (Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. Br Med J 1983;7:1489-93). İstatistiksel analizler hakkında bilgi Materyaller ve Yöntemler bölümünde ayrı bir alt başlık ile sağlanmalı ve süreç boyunca kullanılan istatistiksel yazılım belirtilmelidir. Birimler Uluslararası Birimler Sistemine (SI) uygun olarak hazırlanmalıdır. Makalenin kısıtlılıkları, sakıncalar ve eksik yönler, sonuç paragrafından önce Tartışma bölümünde belirtilmelidir.

Derleme Makaleleri: Yeterli sayıda bilimsel makaleyi tarayıp, konuyu bugünkü bilgi ve teknoloji düzeyinde özetleyen, değerlendirme yapan ve bulguları karşılaştırarak yorumlayan yazılar olmalıdır. Temel ve uygulamalı bilim alanlarında tüm gelişmeleri ile birlikte son bilimsel çalışmalarındaki teknik ve uygulamalar değerlendirilir. Belirli bir alan hakkında kapsamlı bilgi sahibi olan ve bilimsel geçmişi yüksek atıf potansiyeli olan yazarlar tarafından hazırlanan derlemeler dergimiz tarafından kabul edilecektir. Bu yazarlardan makale kabul şekli davet yöntemiyle de olabilir. Ana metin Giriş, Klinik ve Araştırma Sonuçları ve Sonuç bölümlerini içermelidir. Sözcük sayısı ve özellikler için lütfen Tablo 1'e bakınız.

Olgu Sunumları: Tanı ve tedavide zorluk teşkil eden, yeni tedaviler sunan veya literatürde yer almayan bilgileri ortaya koyan nadir olgu veya durumlar hakkında eğitici olgu sunumları dergimizde yayınlanmak için kabul edilir. Olgu sunumu, Giriş, Olgu Sunumu ve Tartışma alt başlıklarını içermelidir. İlginç ve sıra dışı resimler değerlendirme sürecinde bir avantajdır. Hasta tanımlayıcı resimlerde hasta kimliği açık ediliyorsa resmin paylaşımına izin veren hasta onamı mutlaka olmalıdır. Sözcük sayısı ve özellikler için lütfen Tablo 1'e bakınız.

Editöre Mektuplar: Bu yazı türü, daha önce yayınlanmış bir makalenin önemli kısımlarını, gözden kaçan yönlerini veya eksik kısımlarını tartışır. Derginin dikkatini çekebilecek konular başta olmak üzere, okuyucuların dikkatini çekebilecek konular hakkında makaleler, özellikle eğitici konularda Editöre Mektup şeklinde sunulabilir. Okuyucular, yayınlanmış yazılar hakkındaki yorumlarını Editöre Mektup olarak da sunabilirler.

Editöre mektuplar; Özet, Anahtar Sözcükler ve Tablolar, Şekiller, Görüntüler ve diğer medya eklenmemelidir. Metin alt başlıkları içermemelidir. Sözcük sayısı ve özellikler için lütfen Tablo 1'e bakınız.

Sorumluluk Reddi

Mevlana Tıp Bilimleri Dergisi bağımsız ve üç ayda bir yayınlanana bilimsel bir dergidir. Ücretsiz olarak basılmaktadır. Dergide ifade edilen görüşler, sponsor ilaç şirketlerinin kendi yayınlanmış literatürünü yansıtmayabilir. Dergide yer alan bir şirketten bahsetmek teklif veya talep nedeni değildir. Hakem Raporu Sonrasında Değerlendirme Yazarlar hakem raporunda belirtilen düzeltme istenen konuları maddelendirerek bir cevap olarak kendilerine ayrılan cevap bölümüne yazmalıdırlar ve ek bir dosya şeklinde www.mevlanamedsci.org adresinden yüklenmelidir. Ayrıca makale içerisinde de gerekli değişiklikleri yapmalı ve bunları makale içerisinde belirterek (boyayarak) online olarak tekrar gönderilmelidir.

Son Kontrol

1. Yayın hakkı devir ve yazarlarla ilgili bildirilmesi gereken konular formu gereğince doldurulup imzalanmış,
2. Özet makalede ve olgu sunumunda gerekli kelime sayıları aşılmamış
3. Yeterli sayıda anahtar kelime eklenmiş,
4. Başlık Türkçe ve İngilizce olarak yazılmış,
5. Kaynaklar kurallara uygun olarak yazılmış,
6. Tablo, resim ve şekillerde bütün kısaltmalar açıklanmış olmalıdır.

Online Yükleme Basamakları

<https://www.mevlanamedsci.org> sayfasında;

1. Makale türü *
2. Türkçe ve İngilizce başlık *
3. Kısa başlık *
4. Türkçe ve İngilizce özet*
5. Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler *
6. Yazarlar*
7. Hakem önerileri*
8. Yüklmesi gerekli bölümler (Ön mektup, word makale dosyası, Kapak sayfası, copyright formu, ek dosyalar (resim, şekil ve tablolar) etik kurul belgesiv(araştırma makalelerinde) şeklinde 9 basamakta tamamlanmalıdır.

Editör: Doç.Dr. Abdullah ARSLAN

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp AD, Konya

Sahibi: Necmettin Erbakan Üniversitesi Rektörlüğü

Yaka Mah. Yeni Meram Cad. Kasım Halife Sok. No: 11/1 (A Blok) No: 11 (B Blok)

Posta Kodu: 42090 Meram / KONYA

Telefon : 0332 221 05 00

Yayıncı: NEU Yayınları

Yaka Mah. Yeni Meram Cad. Kasım Halife Sok. No: 11/1 (A Blok) Meram / KONYA

Tlf : +90 332 221 0 575

Mobil Tlf: 0 532 262 48 46

E-Mail: bilgi@neuyayin.com





İÇİNDEKİLER/CONTENTS

ARAŞTIRMA MAKALESİ/RESEARCH ARTICLE

- 1 Hematolojik Malignitelerde Kemoterapi Ajanlarının Serum Elektrolit Düzeylerine Etkisi**
Effects of Chemotherapeutic Agents on Serum Electrolyte Levels in Hematological Malignancies
Elif Kerimoğlu, Mehmet Asıl, Özcan Çeneli.....1-6
- 2 Triglycerides-Glucose Index as a Predictor of Stroke Risk in Hemodialysis Patients**
Hemodiyaliz Hastalarında İnme Riskinin Belirleyicisi Olarak Trigliserit Glikoz İndeksi
Yasin Ozturk, Ismail Baloglu, Hakan Ozer, Fethi Yonet, Mustafa Altaş, Nedim Yılmaz Selcuk, Halil Zeki Tonbul, Kultigin Turkmen.....7-12
- 3 Reasons for Requesting Preoperative and/or Postoperative Neurology Consultation in Open Heart Surgery Patients**
Açık Kalp Ameliyatı Yapılan Hastalarda Preoperatif ve/veya Postoperatif Nöroloji Konsultasyon İstem Nedenleri
Mehmet Işık, Hasan Hüseyin Kozak.....13-17
- 4 The Relationship between Bevacizumab and Body Mass Index in Metastatic Colorectal Cancer**
Metastatik Kolorektal Kanseri Hastalarda Bevacizumab ile Vücut Kitle İndeksi Arasındaki İlişki
Mehmet Zahid Kocak, Murat Araz, Melek Karakurt Eryılmaz, Mustafa Korkmaz, Mehmet Artac.....18-22
- 5 Regulatory T Cell Ratios in CD19 Deficiency Patients**
CD19 Eksikliği Olan Hastalarda Regülatör T Hücre Oranları
Hatice İrem Efe, Mehmet Ali Karaselek, Şükrü Nail Güner, Şeyma Çelikkbilek Çelik, Sevgi Keleş, İsmail Reisli.....23-27
- 6 Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Yaşam Doyumu, Umutsuzluk Düzeyleri ve İlişkili Faktörlerin Değerlendirilmesi**
Evaluation of Life Satisfaction, Hopelessness Levels and Related Factors in Medical Students
Hatice Küçükceran, Nazan Karaoğlu, Kezban Elif Çayır, Kerime Merve Küçükşen, Yusuf Can Çukur....28-36
- 7 Factors Affecting Survival in Elderly Rectum Cancer Patients Undergoing Neoadjuvant Chemoradiotherapy**
Neoadjuvan Kemoradyoterapi Uygulanan Yaşlı Rektum Kanseri Hastalarda Sağkalımı Etkileyen Faktörler
Meryem Aktan, Gul Kanyılmaz, Berrin Benli Yavuz.....37-41

OLGU SUNUMU/CASE REPORT

- 8 İzole Penil Kurvaturda Modifiye Nesbit Tekniği**
Modification of Nesbit's Technique in Penile Curvature
Müslim Yurtçu.....42-44

Saygıdeğer Okurlar;

Mevlana Tıp Bilimleri Dergimizin Nisan 2024 sayısını değerli katkılarınızla yayınlıyoruz. Bu sayı ile dergimizin 4. yılına adım atıyoruz.

Bu sayımızda 7 araştırma makalesi ve 1 vaka sunumunu sizlere sunuyoruz. Literatüre katkı sağlayacağını düşündüğümüz bu çalışmaların ilgiyle değerlendirileceğini düşünmekteyiz. Bu sayımızda makale yazarları arasında tıp fakültesi öğrencilerinin bulunması, ilerleyen yıllarda akademik çalışmalarını şimdiden başlatan meslektaşlarımızın olması bizi gururlandırmaktadır.

Makalelerinde bizi tercih eden yazarlara, makalelerde değerli katkılarını sunan hakemlerimize, makale değerlendirme sürecini itina ile yürüten editör yardımcılara ve derginin yayınlanmasını sağlayan NeüPress ailesine en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Bundan sonraki sayılarımızda sizlerden gelen katkılarla daha iyi sayılar yayınlamayı hedefliyoruz.

Saygılarımla,

Doç.Dr.Abdullah ARSLAN

Editör

Hematolojik Malignitelerde Kemoterapi Ajanlarının Serum Elektrolit Düzeylerine Etkisi

Effects of Chemotherapeutic Agents on Serum Electrolyte Levels in Hematological Malignancies

 Elif Kerimoğlu¹,  Mehmet Asıl²,  Özcan Çeneli³

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

²Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye

³Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye

Makale Tarihleri/Article Dates:

Geliş Tarihi/Received: 21 Haziran 2023

Kabul Tarihi/Accepted: 15 Aralık 2023

Yayın Tarihi/Published Online:

24 Nisan 2024

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Elif Kerimoğlu,

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi,

İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

e mail: elifkerimoglu1@outlook.com

Açıklama/Disclosure: Yazarların hiçbir, bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkar ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazarlar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedirler.

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada hematolojik maligniteler nedeniyle kemoterapi alan hastalarda tedavinin 1. gününde çeşitli elektrolitlerin serum düzeylerinde ortaya çıkan değişikliklerin araştırılması amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: 2010-2014 arasında, hematolojik maligniteler nedeniyle kemoterapi alan hastalarda, 1. kür kemoterapi öncesinde ve sonrasında çeşitli elektrolitlerin serum düzeyleri retrospektif olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Yüz doksan beş hastanın verisi analiz edilmiştir. Kemoterapi sonrasında multipl miyelom (p=0,013), Hodgkin lenfoma (p=0,03), non-Hodgkin lenfoma (p=0,002) gruplarında serum kalsiyum konsantrasyonunun, kemoterapi öncesi düzeylerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede düştüğü görüldü. Kronik lenfositik lenfoma grubunda sodyum (p=0,017) ve magnezyum (p=0,006) konsantrasyonlarında; akut miyeloid lösemi grubunda sodyum (p=0,012) konsantrasyonunda kemoterapi sonrasında anlamlı derecede düşüş saptandı. Akut lenfoblastik lösemi grubunda magnezyum değerinin kemoterapi sonrasında anlamlı derecede yükseldiği (p=0,028) tespit edildi.

Sonuç: Hematolojik maligniteler nedeniyle kemoterapi alan hastalarda kemoterapi sonrası erken dönemde bile çeşitli serum elektrolitlerinin plazma konsantrasyonlarında anlamlı değişiklikler orta çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hematolojik neoplaziler, kemoterapi, sodyum, kalsiyum, magnezyum

ABSTRACT

Aim: This study aimed to investigate the changes in serum levels of various electrolytes on the 1st day of treatment in patients receiving chemotherapy due to hematological malignancies.

Patients and Methods: Serum levels of various electrolytes before and after the first course of chemotherapy were compared retrospectively in patients receiving chemotherapy for hematological malignancies between 2010-2014.

Results: Data from 195 patients were analyzed. Serum calcium concentrations decreased significantly in multiple myeloma (p=0.013), Hodgkin lymphoma (p=0.03) and non-Hodgkin lymphoma (p=0.002) groups after chemotherapy compared to pre-chemotherapy levels. In the chronic lymphocytic lymphoma group sodium (p=0.017) and magnesium (p=0.006) concentrations, in the acute myeloid leukemia group sodium concentration (p=0.012) were decreased significantly after chemotherapy. In the acute lymphoblastic leukemia group, magnesium concentration significantly increased after chemotherapy (p=0.028).

Conclusion: In patients receiving chemotherapy for hematological malignancies significant changes occur in plasma concentrations of serum electrolytes even in the early period after chemotherapy.

Key words: Hematological malignancies, chemotherapy, sodium, calcium, magnesium



Atıf yapmak için/ Cite this article as: Kerimoğlu E, Asıl M, Çeneli Ö. Hematolojik Malignitelerde Kemoterapi Ajanlarının Serum Elektrolit Düzeylerine Etkisi. Mev Med Sci. 2024; 4(1): 1-6

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

GİRİŞ

Kanser dünyada yaygın bir hastalıktır ve önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Amerikan Kanser Derneği'nin verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 1.700.000 yeni kanser vakası teşhis edilmektedir ve bunların %10'unu çeşitli hematolojik maligniteler oluşturmaktadır (1). Hematolojik maligniteler lenfomalar, lösemiler ve miyelomalar olarak üç ana grupta sınıflanmaktadır ve en sık görülen hematolojik maligniteler lenfomalardır. Tekinalp ve ark. (2) 2020 yılında yaptıkları bir çalışmada en sık tanı konulan hematolojik malign hastalık grubunun non-Hodgkin Lenfomalar (NHL) olduğunu bildirilmişlerdir. Hematolojik maligniteler diğer kanserler gibi kök hücrelerinden gelişirler ve DNA tamir genlerinde, onkogenlerde ve/veya tümör süpresör genlerde ortaya çıkan çeşitli mutasyonlarla ilişkili ortaya çıkarlar. Hematolojik malignitelerin tedavileri diğer kanserlerle benzerlik gösterir ve son yıllarda kanser tedavisindeki gelişmelere paralel olarak 5 yıllık sağ kalımlarında önemli iyileşmeler olmuştur. Tedavide kullanılan ana yöntemler kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi ve kemik iliği naklidir.

Kemoterapi birçok kanserin tedavisinin temelini oluşturur. Değişik mekanizmalarla tümör hücrelerini öldüren bir ya da birkaç ilacın kombinasyonundan oluşan çeşitli kemoterapi rejimleri hematolojik ve hematolojik olmayan birçok malignitenin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Kemoterapi ilaçlarının kanser hücreleri dışında vücutta birçok organ ve doku sistemi üzerinde de istenmeyen etkileri oluşmakta ve çeşitli yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Kemoterapiyle ilişkili olarak en sık ortaya çıkan yan etkiler arasında kemik iliği süpresyonu, kardiyovasküler ve pulmoner toksisiteler ile santral ve periferik sinir sistemi hasarı sayılabilir. Bunlar dışında vücuttaki hemen tüm organ sistemlerinde kemoterapiye bağlı gelişen çeşitli yan etkiler tanımlanmıştır (3). Kemoterapiyle ilişkili olarak ortaya çıkan yan etkiler tedavinin uygulanmasını ve tedavi başarısını etkileyebileceği gibi elektrolit dengesizliği gibi bazı yan etkiler ölüme varan sonuçlar doğurabilir. Kemoterapiye bağlı ortaya çıkan bazı yan etkiler kullanılan ilaçlarla ilişkiliyken bazı yan etkiler ise kemoterapiye bağlı olarak oluşan hücre hasarı nedeni ile ortaya çıkarlar. Hematopoietik progenitör hücreler gibi hızlı bölünen hücreler kemoterapötik ajanlara daha duyarlı oldukları için bu hastalarda tümör hücrelerinin lizisi ile ilişkili olarak ortaya çıkan yan etkilerle daha sık karşılaşılır (4).

Vücudumuzda sodyum, potasyum, kalsiyum gibi çeşitli elektrolitlerin hücre içi ve hücre dışı düzeylerinin oldukça dar aralıklarda stabil olarak tutulması hayati öneme sahiptir. Bu elektrolitlerle ilişkili olarak ortaya çıkan dengesizlikler ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilir. Hastalarda elektrolit dengesinde meydana gelen değişimler bazen bulantı, kusma,

ishal gibi eşlik eden komorbid nedenlere bağlı olarak, bazen uygulanan kemoterapi rejiminde kullanılan ilaçların yan etkisi olarak, bazen de kemoterapiye sekonder tümör hücrelerinin lizisi nedeniyle ortaya çıkarlar (5).

Bu bilgiler doğrultusunda planlanan çalışmamızda çeşitli hematolojik maligniteler nedeniyle kemoterapi alan hastalarda kemoterapi öncesinde ve sonrasında çeşitli elektrolitlerin serum düzeylerinin incelenmesi ve bu hastalarda uygulanan çeşitli kemoterapilerin serum elektrolitleri üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya 2010-2014 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniği'nde Hodgkin Lenfoma (HL), NHL, Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL), Akut Miyeloid Lösemi (AML), Kronik Lenfositik Lösemi (KLL), Miyelodisplastik Sendrom (MDS) ve Multiple Miyelom (MM) tanısı alan ve kemoterapi verilen, 18-75 yaş arası, toplam 195 hasta dahil edildi. Hasta seçimi için hastane otomasyon sistemi verileri retrospektif olarak taranarak sadece yeni tanı konan ve ilk defa kemoterapi uygulanan hastalar belirlendi. Bu hastalara ait 1. kür kemoterapi öncesinde ve kemoterapi aldıktan sonraki ilk 24 saat içerisindeki serum sodyum, potasyum, kalsiyum ve magnezyum konsantrasyonları hastane otomasyon sistemi kullanılarak retrospektif olarak kaydedildi. On sekiz yaşından küçük ve 75 yaşından büyük olan hastalar, daha önce başka merkezlerde tanı konularak kemoterapi almış olan hastalar, kemoterapi öncesinde bilinen akut ya da kronik böbrek yetmezliği, sepsis ve tümör lizis sendromu olan hastalar, verileri eksik olan hastalar çalışmadan dışlandı. Serum kalsiyum düzeyleri değerlendirilirken albümin düzeltmesi uygulandı. Düzeltilmiş kalsiyum hesabı için şu formül kullanıldı; Düzeltilmiş kalsiyum = Total kalsiyum + $[0.8 \times (4.0 - \text{albumin})]$. Hastalara ait demografik veriler, tanıları ve aldıkları tedaviler, sağ kalım süreleri gibi çalışma için gerekli diğer veriler de hastane otomasyon sistemi kullanılarak retrospektif olarak kayda geçirildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri için IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0 (Armonk, NY: IBM Corp.) yazılımı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ve kategorik değişkenler sıklık ve yüzde olarak ifade edildi. Veri grupları one-sample Kolmogorov Smirnov testi kullanılarak normal dağılım açısından test edildi. Tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmalar için paired samples t test kullanıldı. İki den çok grup karşılaştırması için Bonferroni düzeltmeli Kruskal Wallis Varyans analizi uygulandı. Tüm istatistiksel analizler için p değerinin 0,05'in altında olması anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 117'si erkek ve 78'i kadın olmak üzere toplam 195 hasta dâhil edildi. Hasta grubuna ait demografik özellikler ve tanı grupları Tablo 1'de özetlenmiştir. İstatistiksel analizlerde tanı gruplarında cinsiyet dağılımının benzer olduğu ($p=0,401$) ancak ortalama yaş açısından gruplar arasında anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0,001$). AML, ALL ve HL gruplarının yaş ortalamalarının en düşük, MM ve KLL gruplarının yaş ortalamalarının ise en yüksek olduğu görüldü. Hastanemiz hematoloji kliniğinde Tekinalp ve ark. (6) 2020'de yaptıkları son 10 yılın verilerini inceleyen retrospektif bir çalışmada da hasta yaşları açısından benzer

Tablo 1. Hastaların Epidemiyolojik Özellikleri ve Tanısal Dağılımı

	Cinsiyet*		Yaş (yıl)# Ort ± SS
	Erkek, n (%)	Kadın, n (%)	
MM, n=53	31 (58,5)	22 (41,5)	65±8,1
NHL, n=41	23 (56,1)	18 (43,9)	58,5±16,3
KLL, n=29	23 (79,3)	6 (20,7)	62,7±8,5
AML, n=26	15 (57,7)	11 (42,3)	53,5±19,5
HL, n=19	9 (47,4)	10 (52,6)	52,2±14,9
MDS, n=14	8 (57,1)	6 (42,9)	65,5±11,1
ALL, n=13	8 (61,5)	5 (38,5)	52,1±11,5

HL: Hodgkin Lenfoma, NHL: Non Hodgkin Lenfoma, ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi, AML: Akut Myeloblastik Lösemi, KLL: Kronik Lenfositik Lösemi, MDS: Miyelodisplastik Sendrom, MM: Multiple Myelom

* Hasta gruplarında cinsiyet dağılımı açısından $p=0,401$

Hasta gruplarında yaş dağılımı açısından $p=0,001$

Tablo 2. Çeşitli hematolojik malignite gruplarında uygulanan kemoterapi rejimleri

	n (%)
MM	
VAD (Vinkristin, Doksorubisin, Deksametazon)	33 (62,3)
Bortezomib, Deksametazon	9 (17)
Bortezomib, Siklofosfamid	3 (5,7)
VCD (Vinkristin, Siklofosfamid, Deksametazon)	2 (3,8)
Melfalan+Prednizon	1 (1,9)
MPT (Melfalan, Prednizon, Talidomid)	1 (1,9)
Siklofosfamid, Adriamisin	1 (1,9)
Bortezomib	1 (1,9)
CAD (Siklofosfamid, Doksorubisin, Deksametazon)	1 (1,9)
CIDEX (CCNU, Oral İdarubisin, Dexamethasone)	1 (1,9)
NHL	
R-CHOP (Rituksimab, Siklofosfamid, Adriablastin [Daunorubisin], Vinkristin, Metilprednizolon)	21 (51,2)
CHOP (Siklofosfamid, Adriablastin [Daunorubisin], Vinkristin, Metilprednizolon)	9 (22)
R-CVP (Rituksimab, Siklofosfamid, Vinkristin, Metilprednizolon)	4 (9,8)
CVP (Siklofosfamid, Vinkristin, Metilprednizolon)	3 (7,3)
HiperCVAD (Siklofosfamid, Vinkristin, Deksametazon, Metotreksat, Ara-C)	2 (4,9)
R-DHAP (Rituksimab, Deksametazon, Yüksek doz Sitozin Arabinozid [ARA-C], Sisplatin)	1 (2,4)
R-ICE (Rituksimab, İfosfamid, Karboplatin, Etoposid)	1 (2,4)
KLL	
FC (Fludarabin, Siklofosfamid)	19 (65,5)
R-FC (Fludarabin, Siklofosfamid, Rituksimab)	6 (20,7)
ABVD (Adriamisin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin)	1 (3,4)
CVP (Siklofosfamid, Vinkristin, Metilprednizolon)	1 (3,4)
R-BENDA (Rituksimab, Bendamustine)	1 (3,4)
R-KLO+MP	1 (3,4)
AML	
7+3 (Standard doz sitozin arabinozid, İdarubisin)	8 (30,8)
ATRA+IDA (ATRA, İdarubisin)	6 (23,1)
Azasitidin	6 (23,1)
5+2	3 (11,5)
Ara-C+IDA	3 (11,5)
HL	
ABVD (Adriamisin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin)	17 (89,5)
DHAP (Deksametazon, Yüksek doz Sitozin Arabinozid [ARA-C], Sisplatin)	2 (10,5)
MDS	
Azasitidin	14 (100)
ALL	
HiperCVAD (Siklofosfamid, Vinkristin, Doksorubisin, Deksametazon, Metotreksat, Ara-C)	8 (61,5)
Linker 1A (Daunorubisin, Vinkristin, Deksametazon, L-Asparaginaz, intretekal metotreksat)	3 (23,1)
HiperVAD-A (Vinkristin, Doksorubisin, Deksametazon, Metotreksat, Ara-C)	2 (15,4)

HL: Hodgkin Lenfoma, NHL: Non Hodgkin Lenfoma, ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi, AML: Akut Miyeloid Lösemi, KLL: Kronik Lenfositik Lösemi, MDS: Miyelodisplastik Sendrom MM: Multiple Miyelom

Tablo 3. Hasta gruplarında kemoterapi öncesi ve kemoterapi sonrası serum elektrolitleri

	Kemoterapi Öncesi (Ort ± SS)	Kemoterapi sonrası (Ort ± SS)	P*
MM			
Na (mmol/L)	136,09±4	133,22±18,66	0,301
K (mmol/L)	4,17±0,52	4,3±0,68	0,232
Ca (mg/dL)	10,52±1,87	8,42±1,72	0,013
Mg (mg/dL)	1,87±0,31	1,92±0,28	0,486
NHL			
Na (mmol/L)	138,32±3,45	138±3,09	0,511
K (mmol/L)	4,27±0,54	4,2±0,56	0,403
Ca (mg/dL)	8,83±0,86	8,55±0,71	0,002
Mg (mg/dL)	1,95±0,24	1,91±0,28	0,064
KLL			
Na (mmol/L)	140±2,2	139±2,36	0,001
K (mmol/L)	4,29±0,46	4,29±0,45	0,740
Ca (mg/dL)	8,75±0,52	8,63±0,48	0,245
Mg (mg/dL)	2,15±0,2	2,06±0,22	0,055
AML			
Na (mmol/L)	138,31±3,5	136,85±2,96	0,012
K (mmol/L)	4,08±0,47	4,09±0,48	0,909
Ca (mg/dL)	8,63±0,62	8,52±0,77	0,206
Mg (mg/dL)	2,08±0,25	2,06±0,25	0,520
HL			
Na (mmol/L)	138,84±2,93	138,37±2,27	0,658
K (mmol/L)	4,18±0,64	4,04±0,51	0,217
Ca (mg/dL)	8,81±0,84	8,55±0,94	0,030
Mg (mg/dL)	1,89±0,27	1,85±0,22	0,486
MDS			
Na (mmol/L)	138,64±2,68	137,21±3,58	0,130
K (mmol/L)	4,11±0,44	4,19±0,44	0,950
Ca (mg/dL)	8,86±0,76	8,59±0,64	0,187
Mg (mg/dL)	1,82±0,25	1,88±0,26	0,470
ALL			
Na (mmol/L)	137,85±3,16	137,62±3,86	0,875
K (mmol/L)	4,13±0,66	4,29±0,51	0,220
Ca (mg/dL)	8,42±0,61	8,55±0,75	0,388
Mg (mg/dL)	1,99±0,17	2,22±0,41	0,028

sonuçlar elde edilmiş, MM hastalarının yaş ortalaması 66 yıl olarak bildirilmiştir.

Çalışma grubunda en sık görülen kanserler sırasıyla MM (n=53, % 27,2), NHL (n=41, %21,0) ve KLL (n=29, %14,9) idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların tanılarına göre aldıkları kemoterapi protokolleri de Tablo 2'de özetlenmiştir. Buna göre en sık uygulanan kemoterapi rejimlerinin MM'de VAD (n=33, %62,3), NHL'de R-CHOP (n=21, %51,2), KLL'de FC (n=19, %65,5), AML'de 7+3 (n=8, %30,8), HL'de ABVD (n=17, %89,5), MDS'de azasitidin (n=14, %100) ve ALL'de HiperCVAD (n=8, %61,5) olduğu görüldü.

Hematolojik malignite gruplarında kemoterapi öncesinde ve kemoterapinin ilk gününde ölçülen serum elektrolit değerleri Tablo 3'te özetlenmiştir. Yapılan istatistiksel analizlerde kemoterapi sonrası 1. günde serum kalsiyum

konsantrasyonunun MM grubunda (p=0,013), HL grubunda (p=0,03) ve NHL grubunda (p=0,002) kemoterapi öncesi düzeylerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü. Diğer hastalık gruplarında kemoterapi öncesi ve kemoterapi sonrası serum kalsiyum düzeyleri benzerdi. KLL grubunda serum sodyum (p=0,017) ve magnezyum (p=0,006) konsantrasyonlarının kemoterapi sonrasında anlamlı derecede azaldığı AML grubunda ise sadece serum sodyum konsantrasyonunda kemoterapi sonrasında anlamlı derecede düşme olduğu gözlemlendi (p=0,012). Diğer hastalık gruplarında kemoterapi öncesi ve sonrası serum sodyum ve magnezyum konsantrasyonları açısından fark yoktu. MDS grubunda serum elektrolitlerinde kemoterapi sonrası dönemde anlamlı bir değişiklik görülmediği ve ALL grubunda ise serum magnezyum değerinin kemoterapi sonrasında kemoterapi öncesi değerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (p=0,028).

TARTIŞMA

Kanser tedavilerinde önemli gelişmeler olmasına rağmen hematolojik kanserler günümüzde hala önemli morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedirler. Diğer tüm kanserlerde olduğu gibi hematolojik kanserlerin tedavisi de yönetilmesi zor bir süreçtir. Tedavi sürecinde altta yatan hastalıkla ilişkili olarak ortaya çıkan komplikasyonların yanında uygulanan ilaçlara bağlı olarak gelişen çeşitli yan etkilerle de titizlikle mücadele edilmesi gerekir. Bu yan etkiler morbidite ve mortaliteye neden olabilecekleri gibi tedavinin tamamlanmasını güçleştirerek tedavi sonuçları üzerine olumsuz yönde etki edebilirler. Bu çalışmada çeşitli hematolojik maligniteleri olan ve bu nedenle kemoterapi alan hastalarda kemoterapi öncesinde ve sonrasında çeşitli serum elektrolitlerinde ortaya çıkan değişimler araştırılmıştır.

Çalışmamızın sonuçları bu hasta gruplarında altta yatan hastalık ve alınan kemoterapi rejimleriyle ilişkili olarak çeşitli serum elektrolitlerinin düzeylerinin kemoterapi sonrasında değiştiğini ortaya koymuştur. MM, HL ve NHL hastalarında kemoterapi sonrasında ortalama serum kalsiyum konsantrasyonunun, KLL ve ALL hastalarında ortalama serum sodyum konsantrasyonunun kemoterapi öncesi değerlerle karşılaştırıldığında daha düşük olduğu görüldü. Çeşitli elektrolitlerin ortalama serum konsantrasyonlarında kemoterapinin daha 1. gününde saptanan bu değişiklikler her ne kadar çok belirgin olmasa da istatistiksel olarak anlamlı fark yaratacak düzeydeydi. Farklı kemoterapi rejimleri değerlendirildiğinde MM'li hastalarda bortezomib, deksametazon rejiminin, NHL'li hastalarda R-CHOP rejiminin ve HL'li hastalarda ABVD rejiminin serum kalsiyum değerlerinde, KLL'li hastalarda ise FC rejiminin serum sodyum konsantrasyonunda anlamlı azalmalara neden olduğu tespit edildi.

Kemoterapi sonrasında serum elektrolit düzeylerinde ortaya çıkan bu değişikliklerin birkaç nedeni olabilir. İlk olarak kemoterapi ile ilişkili olarak tümör hücrelerinin ölümü nedeniyle tümör hücreleri içerisindeki elektrolitlerin dolaşıma katılması serum elektrolit düzeylerinde değişikliklere neden olabilir. Bu durumun kliniğe yansıyan en şiddetli formu tümör lizis sendromudur. Kemoterapi sonrası her hastada tümör lizis sendromuna neden olacak kadar olmasa da tümör hücrelerinde ölüm olması beklenen bir bulgudur. Hematolojik malignitelerin genellikle kemoterapiye duyarlı olması nedeniyle bu hastalarda subklinik düzeyde tümör lizis sendromu benzeri bir klinik tablo oluşması olasıdır. Nitekim hasta gruplarında tümör lizis sendromunda olduğu gibi serum kalsiyum düzeylerinde düşme olduğu saptanmıştır. Hücre içinde en çok bulunan elektrolitin potasyum olduğu göz önüne alındığında bu hastalarda neden hiperpotasemi gelişmediği sorusu akla gelmektedir. Bilindiği gibi serum potasyum düzeyinin dar bir aralıkta tutulması hayati öneme sahiptir ve hiperpotasemi de hipopotasemi de kardiyak etkileri nedeniyle ölüme neden olabilir. Bu nedenle vücuttaki serum dengesini hassasiyetle koruyan ve çok çabuk devreye giren çeşitli mekanizmalar mevcuttur. Çalışmamızda tümör lizis sendromu olan hastalar dışlanmıştır. Bu nedenle çalışma kapsamında değerlendirilen ve tümör lizis sendromu olmayan hastalarda kemoterapi sonrası parçalanmış hücrelerden ortaya çıkan potasyum miktarı muhtemelen vücuttaki serum potasyum dengesini koruyan çeşitli dinamik mekanizmaların (renal atılım, intraselüler kompartmana yönlendirme v.b.) kapasitesinin çok altında kalmakta, hızlı bir şekilde potasyum dengesi sağlanmakta ve serum düzeylerinde değişiklik olmamaktadır (7). Oysa tümör lizis sendromunda ortaya çıkan aşırı potasyum yükü vücuttaki kompensatuar mekanizmaların kapasitesini aşmakta ve hiperkalemi oluşmaktadır (8).

Kemoterapi sonrası çeşitli elektrolitlerin serum düzeylerinde ortaya çıkan değişikliklerin diğer bir nedeni de kullanılan kemoterapötiklerin renal fonksiyonları etkilemesi ya da başka çeşitli mekanizmalarla elektrolit dengesinde bozukluklara yol açmış olması olasıdır (9,10). Çiftçiler ve ark. (11) akut promiyelositik lösemi hastalarında yaptıkları bir çalışmada erken ölüm görülen ve görülmeyen gruplar arasında serum kreatinin düzeyleri açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Bu bulgu da elektrolit düzeylerindeki akut değişiklikler için böbrek fonksiyonlarının yanı sıra hücrel mekanizmaları da incelemek gerektiğine işaret etmektedir.

Çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle kemoterapinin 1. gününde saptanan elektrolit değişikliklerinin nedenleri konusunda daha kesin yorumlar yapılması mümkün değildir. Literatürde çeşitli kemoterapötiklerin serum elektrolit düzeylerini etkilediğini bildiren yayınlar mevcuttur. Siklofosfamid verilen hastalarda ilacın verilmesini takip

eden saatler içerisinde uygunsuz ADH sendromu geliştiği ve bu tablonun genellikle 24 ila 48 saat içinde düzeldiği bildirilmiştir. Bu hastalarda nörolojik belirti ve bulgular ortaya çıkmadığı sürece sıvı kısıtlaması ve konservatif yaklaşım önerilmektedir (12). Morikawa ve ark. (13) 69 yaşında bir NHL hastasına verilen ilk kür THP-COP (siklofosfamid, pirarubicin, vinkristin ve prednizolon) kemoterapisi sonrasında ciddi hiponatremi (serum Na=109 mmol/L) geliştiğini ve aynı hastaya verilen ikinci, üçüncü ve dördüncü kemoterapi kürlerinde siklofosfamid ve vinkristinin tedavi protokolünden çıkarılması sonrasında derin hiponatremi gelişmediğini bildirilmişlerdir. Bu makalede yazarlar gelişen derin hiponatremiyi öncelikle siklofosfamide bağlı renal tübül hasarına bağlamış, siklofosfamid ve vinkristinin beraber verileceği durumlarda ekstra önlem alınmasını önermişlerdir. Bizim çalışmamızda da siklofosfamid içeren FC ve R-FC kemoterapi rejimlerini alan KLL hastalarında serum sodyum düzeylerinde anlamlı düşüş saptanmıştır.

Rituksimab genetik mühendislik ile üretilmiş kimerik murin/insan monoklonal antikoru olup diğer kemoterapötiklerle birlikte NHL hastalarının tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır (14). Çalışmamızda NHL hastalarına en sık uygulanan kemoterapi protokolünün rituksimab içeren R-CHOP (rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednisolon) rejimi olduğu görüldü. Rituksimab içeren kemoterapi rejimleri alan NHL grubunda kemoterapinin 1. gününde ortalama serum kalsiyum konsantrasyonunun anlamlı derecede düştüğü görülmüştür. Daniels ve ark. (15) yaptıkları bir çalışmada rituksimab etkisiyle Burkitt lenfomalı hücre serilerinde hücre içi kalsiyum düzeylerinde artış olduğunu ve bu artışın sadece antikor tarafından öldürülen hücrelerde olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada hücre içine lokalize riyanodin ve inozitol 1, 4, -5 trifosfat kalsiyum kanallarının dantrolen ile inhibisyonunun ritüksimabı engellemediği buna rağmen hücre içi kalsiyum seviyesinin artıp hücre ölümünün gerçekleştiği bildirilmiştir. Araştırmacılar plazma membranındaki kanallardan kalsiyum girişinin difenilborat ile inhibisyonu ya da kalsiyumun ekstraselüler şelasyonu ile hücre içinde kalsiyum artışının engellendiğini ve hücre ölümünün azaldığını saptamışlardır. Rituksimab-CD 20 bağının dış çevreden hücre içerisine kalsiyum girişini arttırarak malign hücrelerin ölümüne yol açtığı sonucuna varmışlardır. Çalışmamızdaki NHL hasta grubunda ortalama serum kalsiyum konsantrasyonunda kemoterapiden sonra saptanan azalmaya katkıda bulunabilecek mekanizmalardan biri de rituksimab etkisiyle kalsiyumun tümör hücreleri içerisine yönlendirilmiş olması olabilir.

Çalışmamızda ALL grubunda kemoterapi sonrasında serum magnezyum düzeyinde anlamlı artış olduğu saptandı. Bu artışla beraber hastaların hemogram değerleri incelendiğinde beyaz küre sayısında kemoterapi sonrasında

anlamalı düşüş olduğu görüldü. Magnezyumun önemli bir intraselüler elektrolit olduğu göz önüne alınırsa bu durumun kemoterapiye bağlı olarak lökositlerde ortaya çıkan hücre lizisiyle ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı retrospektif olarak yapılmış olmasıdır. Verilerin geriye dönük olarak toplanmış olması nedeniyle kemoterapi alan hastalarda serum elektrolit düzeylerini etkileyebilecek olası tüm faktörlerin (aldıkları intravenöz sıvı tedavileri, şiddetli bulantı-kusma, ishal v.b) tam ve objektif olarak değerlendirilmesi mümkün değildir. Ancak bu konudaki literatür incelendiğinde olgu sunumu şeklindeki yayınlar dışında bu konuyu ayrıntılı olarak inceleyen büyük çaplı, prospektif çalışmaların eksik olduğu görülmektedir. Gene de çalışmamızın dört yılı aşan bir sürede kayda değer sayıda hastayı değerlendirmesi, sadece yeni tanı konulan hematolojik malignitesi olan hastalarda verilen ilk kemoterapilerin etkilerini değerlendirmesi nedeniyle çalışma sonuçlarımızın bu alanda bir eksikliğin doldurulmasına katkıda bulunduğunu düşünüyoruz.

Sonuç olarak bu çalışmada çeşitli hematolojik maligniteler nedeniyle kemoterapi alan hastalarda kemoterapi sonrası erken dönemde bile çeşitli serum elektrolitlerinin plazma konsantrasyonlarında anlamalı değişiklikler orta çıktığı görülmüştür. Çeşitli serum elektrolitlerinde saptanan bu değişikliklerin çoğu subklinik düzeydedir, klinik ve prognostik önemleri bilinmemektedir. Bu nedenle kemoterapi alan hastalarda serum elektrolit düzeylerinin yakın takip edilmesi gerektiğini ve prospektif çalışmalarla elektrolit düzeylerindeki değişimlerin klinik sonuçlar üzerindeki etkilerinin araştırılmasının yararlı olacağını düşünüyoruz.

Etik Kurul: Bu çalışma için T.C Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'nun 30/09/2016 tarihli 2016/664 sayılı kararı ile etik kurul onayı almıştır.

Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.

Sorumlu Yazar: Elif Kerimoğlu, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye.
e-mail: elifkerimoglu1@outlook.com

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(1):7-30.
2. Tekinalp A, Çeneli Ö, Güzel ME, ve ark. SARS-CoV-2'nin Hematolojik Hastalıklar Üzerindeki Etyolojik Rolü. *Selcuk Med J* 2022;38(1): 40-44.
3. Morris EC, Neelapu SS, Giavridis T, et al. Cytokine release syndrome and associated neurotoxicity in cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2022;22(2):85-96.
4. Bose P, Simmons GL, Grant S. Cyclin-dependent kinase inhibitor

therapy for hematologic malignancies. *Expert Opin Investig Drugs.* 2013;22(6):723-38.

5. Dahlgren D, Sjöblom M, Hellström PM, et al. Chemotherapeutics-Induced Intestinal Mucositis: Pathophysiology and Potential Treatment Strategies. *Front Pharmacol.* 2021;12:681417.
6. Tekinalp A, Demircioğlu S, Bilgen H ve ark. B12 Vitamini Düzeyinin Multiple Miyelom Kliniğine Etkisi. *Selcuk Med J* 2021;37(1):11-6.
7. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol.* 2004;127(1):3-11.
8. Lupuşoru G, Ailincăi I, Frătilă G, et al. Tumor Lysis Syndrome: An Endless Challenge in Onco-Nephrology. *Biomedicines.* 2022;10(5):1012.
9. Chen Z, Peng H, Zhang C. Advances in kidney-targeted drug delivery systems. *Int J Pharm.* 2020;587:119679.
10. Tang TT, Lv LL, Wang B, et al. Employing Macrophage-Derived Microvesicle for Kidney-Targeted Delivery of Dexamethasone: An Efficient Therapeutic Strategy against Renal Inflammation and Fibrosis. *Theranostics.* 2019;9(16):4740-55.
11. Ciftçiler R, Haznedaroğlu IC, Aksu S, et al. The Factors Affecting Early Death in Newly Diagnosed APL Patients. *Open Med (Wars).* 2019;14:647-52.
12. Sørensen JB, Andersen MK, Hansen HH. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in malignant disease. *J Intern Med.* 1995;238(2):97-110.
13. Morikawa G, Kinjo T, Hanaoka Y, et al. [Life-Threatening Hyponatremia by Chemotherapy in a Patient with Non-Hodgkin's Lymphoma]. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2015;42(13):2493-6. Japanese.
14. Marcus R, Hagenbeek A. The therapeutic use of rituximab in non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol Suppl.* 2007;(67):5-14.
15. Daniels I, Turzanski J, Haynes AP. A requirement for calcium in the caspase-independent killing of Burkitt lymphoma cell lines by Rituximab. *Br J Haematol.* 2008;142(3):394-403.

Triglycerides-Glucose Index as a Predictor of Stroke Risk in Hemodialysis Patients

Hemodiyaliz Hastalarında İnme Riskinin Belirleyicisi Olarak Trigliserit Glikoz İndeksi

 Yasin Ozturk¹,  Ismail Baloglu¹,  Hakan Ozer¹,  Fethi Yonet¹,  Mustafa Altaş²,  Nedim Yılmaz Selcuk¹,
 Halil Zeki Tonbul¹,  Kultigin Turkmen¹

ÖZET

Arka Plan: Trigliserit-glukoz indeksi (TyG), insülin direncinin basit bir göstergesidir. TyG bağımsız olarak inme oluşumu ile ilişkilidir. Önceki çalışmalar inme ve hemodiyaliz hastalarında TyG arasındaki ilişkiyi araştırmıştır.

Amaç: Hemodiyaliz hastalarında inme ile TyG arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma yoktur. Bu nedenle, TyG'nin hemodiyalizde inmeyi tahmin edip etmediğini incelemek istedik.

Yöntemler: Altı aydan uzun süredir hemodiyaliz tedavisi gören 149 son dönem böbrek hastalığı (ESKD) hastasını retrospektif olarak inceledik. Hastalar MR görüntüleri ve kliniklerine göre inmeli ve inmesiz olarak gruplara ayrıldı. İnme için bağımsız belirleyicileri belirlemek için ikili lojistik regresyon analizi yapıldı.

Bulgular: Ortalama TyG değeri $9,13 \pm 0,74$ idi ve inmeli hastalarda anlamlı olarak yüksekti ($p= 0,003$). Medyan değer üzerinde olan grupta inmeli hasta sayısı daha yüksekti ($OR= 1,981, p= 0,039$). İki değişkenli korelasyon analizinde, TyG değeri C-reaktif protein ile pozitif, HDL ile negatif korelasyon gösterdi. Çok değişkenli analizimizin sonucunda yaş ve TyG değerleri inmenin bağımsız belirleyicileriydi.

Sonuç: Çalışmamızda regresyon analizinde TyG indeksinin inme için bağımsız bir belirteç olarak belirlenmesi, TyG indeksinin hemodiyalize giren hastalarda inme için yararlı bir gösterge olduğunu kanıtlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Trigliserit glukoz indeksi, son dönem böbrek hastalığı, hemodiyaliz, inme

ABSTRACT

Background: The triglycerides-glucose index (TyG) is a simple indicator of insulin resistance. The TyG is independently associated with stroke occurrence. Previous studies have investigated the relationship between the TyG in stroke and hemodialysis patients.

Aim: There is no study investigating the relationship between stroke and TyG in hemodialysis patients. Therefore, we wanted to examine whether the TyG predicts stroke in hemodialysis

Methods: We retrospectively analyzed 149 end-stage kidney disease (ESKD) who had been on hemodialysis for more than six months were included. The patients were divided into groups, stroke, and non-stroke, according to their MR images and clinics. Binary logistic regression analysis was performed to identify independent predictors for stroke.

Results: The mean TyG value was 9.13 ± 0.74 and significantly higher in patients with stroke ($p= 0.003$). The number of patients with stroke was higher in the group above the median value ($OR= 1.981, p= 0.039$). In the bivariate correlation analysis, the TyG value was positively correlated with C-reactive protein and negatively associated with HDL. As a result of our multivariable analysis, age and TyG values were independent predictors of stroke.

Conclusion: The determination of the TyG index as an independent predictor for stroke in the regression analysis in our study proves that the TyG index is a helpful indicator for stroke in patients undergoing hemodialysis.

Key words: Triglyceride glucose index, end-stage kidney disease, hemodialysis, stroke

¹Necmettin Erbakan University, Medicine Faculty, Department of Nephrology, Konya, Türkiye

²Necmettin Erbakan University, Medicine Faculty, Department of Neurology, Konya, Türkiye

Makale Tarihleri/Article Dates:

Geliş Tarihi/Received: 17 July 2023

Kabul Tarihi/Accepted: 12 February 2024

Yayın Tarihi/Published Online:

24 April 2024

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Yasin Ozturk,

Necmettin Erbakan University, Medicine Faculty, Department of Nephrology, Konya, Türkiye

e mail: yozturk29@gmail.com

Açıklama/Disclosure: Yazarların hiçbir, bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkar ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazarlar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedirler.

Atıf yapmak için/ Cite this article as: Ozturk Y, Baloglu I, Ozer H, Yonet F, Altaş M, Selcuk NY, Tonbul HZ, Turkmen K. Triglycerides-Glucose Index as a Predictor of Stroke Risk in Hemodialysis Patients. Mev Med Sci. 2024; 4(1): 7-12

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



INTRODUCTION

The risk of stroke increases sevenfold in the first year of dialysis treatment, and these patients are four to ten times more at risk than in the normal population (1). Accelerated atherosclerosis and malnutrition-inflammation due to uremia, anticoagulants used during dialysis, are blamed for the increased risk of stroke, especially in dialysis patients (2). These uremia-specific factors trigger endothelial dysfunction, platelet aggregation, and vascular calcification and increase the risk of cerebrovascular disease.

It is known that insulin resistance leads to the emergence and recurrence of ischemic stroke. The increase in platelet adhesion, activation, and aggregation is among the reasons accused in this hypothesis (3). The triglyceride glucose index (TyG index), which is more readily applicable, less costly, and reliable, has been suggested in recent studies and has been determined to overlap with (HIEC) and HOMA IR. The TyG index has been associated with the progression of renal failure and also increased cardiovascular death in this group. As expected, increased TyG index has been shown to be associated with increased stroke. An increased TyG index is associated with mortality and poor prognosis in patients with acute ischemic stroke (4).

While the relevance of the TyG index to stroke in patients with CKD has been shown in different studies, there is very little literature data investigating this situation in hemodialysis patients. Therefore, in this study, we wanted to investigate the relationship between the triglycerides-glucose index and stroke in hemodialysis patients.

METHODS

Hemodialysis modality included conventional 4-h HD three times a week with polysulfone dialyzers. A mean blood flow rate of 250 ml/min (range 200–300 ml/min) was obtained during dialysis sessions. Dialysate fluid composition included 140 mEq/l of sodium, 1–4 mEq/l of potassium, three mEq/l of calcium, 1.8 mEq/l of magnesium, and 33 mEq/l of bicarbonate.

Patients were evaluated for ischemic or hemorrhagic stroke with clinical and MR imaging (axial T1-, T2- and proton density-weighted, slice thickness 5 mm, interslice spacing 1.5 mm on 1.5 T MRI scanners). As a result of the evaluation, 80 patients (both known and newly diagnosed) were included in the cerebrovascular disease group. The exclusion criteria were: (1) being under the age of 18, (2) the presence of active infection, (3) autoimmune disease, (4) malignant disease, (5) the presence of non-stroke cerebrovascular disease, and (6) patients with uncontrolled hypertension and diabetes.

Biochemical analyses

Venous blood samples for biochemical analyses were drawn after an overnight fast between 8.00 p.m. and 8.00 a.m.

at a single midweek dialysis session. Serum glucose levels were determined using an oxidase-based technique at Roche/Hitachi Modular System (Mannheim, Germany). Serum creatinine, urea, calcium, albumin, uric acid, total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglyceride (TG), and phosphorus (P) were determined using a Synchron LX20 system (Beckman Coulter, USA) with original Beckman reagents. HDL-C levels were determined by a direct enzymatic method without precipitation. LDL-C levels were calculated using the Friedewald Formula (5). Serum C-reactive protein (CRP) levels were measured with an immunoturbidimetric assay using an automated clinical chemistry analyzer.

Definition of triglyceride glucose index

Triglyceride and glucose were obtained to calculate the TyG index. TyG index was calculated by formula $\ln [\text{fasting triglycerides (mg/dL)} \times \text{fasting glucose (mg/dL)}] / 2$ (6).

Statistical analysis

The Statistical Package conducted the statistical analysis for Social Sciences for Windows ver. 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Data were expressed as mean $\pm$ standard deviation or median and interquartile range (IQR), with a significance level of $p < 0.05$. For dichotomous variables, the frequency of positive occurrences was given along with their corresponding percentages. Statistical comparisons of individual groups were based on Student's t-test for continuous variables, whereas the Spearman test evaluated the correlations between groups. Binary logistic regression analysis was performed to determine independent predictors for cerebrovascular disease. Factors with a p-value of <0.2 were included in the univariate analysis in the regression test, while those that were significant in the univariate analysis were included in the multivariable evaluation.

RESULTS

The laboratory and clinical characteristics of the patients are summarized in Table 1. The mean TyG index value of 149 hemodialysis patients was 9.13 ± 0.74 . Patients were divided into two subgroups (group 1: patients with stroke, $n = 80$ and group 2: patients without stroke, $n = 69$) according to stroke. TyG index value was significantly higher in patients with stroke (group 1) than in patients without stroke (group 2) ($p = 0.003$) (Table 1). When the patients were grouped according to the median TyG index value, the number of patients with stroke was higher in the group above the median value ($OR = 1.981$, $p = 0.039$) (Figure 1).

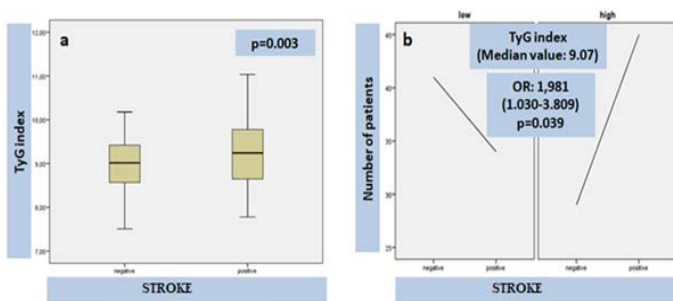
In the bivariate correlation analysis, the TyG index value was positively correlated with C-reactive protein ($r = 0.313$, $p = 0.008$) and negatively associated with HDL ($r = -0.207$, $p = 0.011$) (Figure 2).

We also performed binomial logistic regression analysis

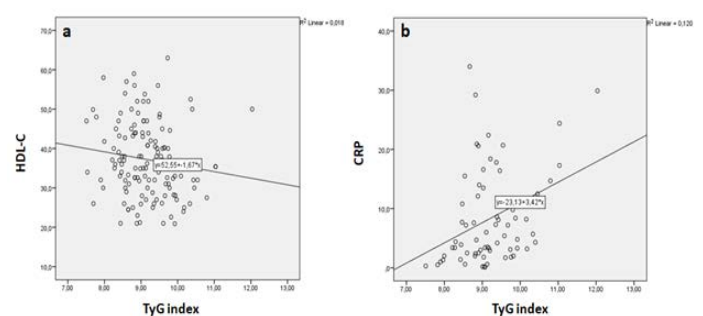
Table 1. Demographic, clinic, and biochemical features of the patients undergoing hemodialysis according to stroke groups

Parameters	Patients with Storke (n=80) (Mean±SD), Median (IQR) or Frequency (n-%)	Patients without Stroke (n=69) (Mean±SD), Median (IQR) or Frequency (n-%)	p-value
Age (years)	61.75 + 16.17	58.39 + 18.18	0.184
Female/Male	40/40	32/37	0.623
History of DM	31 (39.2%)	30 (42.8%)	0.739
History of HT	51 (64.5%)	48 (68.5%)	0.728
White blood cell count (103/ μ L))	9.25 (6.61)	8.75 (6.87)	0.869
Hemoglobin (gr/dl)	10.52 + 2.37	10.84 + 2.41	0.425
Platelet count (103/mm ³)	203 (196.3)	189.5 (142)	0.025
Glukoz (mg/dl)	158 (131.3)	111 (59.8)	0.142
Urea (mg/dl)	82.5 (88.25)	75 (92.78)	0.947
Creatinine (mg/dL)	4.66 (2.87)	4 (3.03)	0.236
Albumin (g/L)	3.33 + 0.72	3.26 + 0.75	0.547
Calcium (mg/dl)	8.73 + 0.93	8.9 + 1.21	0.330
Phosphorus (mg/dl)	4.12 + 1.42	4.55 + 1.97	0.132
Parathormone (pg/ml)	107.5 (164.75)	89 (175)	0.702
Uric acid (mg/dl)	5.51 + 2.08	5.59 + 1.54	0.790
CRP (mg/L)	6.45 (6.72)	4.15 (5.5)	0.047
Magnesium (mg/dl)	2.19 + 0.51	2 + 0.35	0.013
LDL - cholesterol (mg/dL)	110 (62)	99 (66.5)	0.271
Triglyceride (mg/dl)	156.5 (117.5)	141.5 (87.3)	0.016
HDL- cholesterol (mg/dL)	36.5 (15.9)	37.5 (16.8)	0.868
TyG index	9.3 + 0.82	8.94 + 0.6	0.003

DM diabetes mellitus, HT hypertension, CRP C-reactive protein, LDL-cholesterol low density lipoprotein cholesterol, HDL-cholesterol high density lipoprotein cholesterol, TyG index Trigliserid glucose index

**Figure 1.** The analysis between TyG index and stroek in the patients undergoing hemodialysis (a) Comparison of stroke groups according to the TyG index (b) Comparison of patients with stroke according to median TyG index value

to define variables independently associated with stroke in hemodialysis patients (Table 2). Age, gender, platelet count, glucose, phosphorus, magnesium, C-reactive protein, and TyG index were included in this model. As a result of our multivariable analysis, age and TyG index values were independent predictors of stroke.

**Figure 2.** The correlation analyses between TyG index and (a) serum level of high density lipoprotein cholesterol and (b) C-reactive protein in the patients undergoing hemodialysis

DISCUSSION

This study, in which we investigated the relationship of the TyG Index with stroke in hemodialysis patients, had several main findings. Firstly, the TyG index was higher in the group with stroke in hemodialysis patients. Secondly, the number of patients with stroke was higher in the group with the TyG

Table 2. Binomial Logistic Regression Analysis of stroke and other parameters in the patients undergoing hemodialysis

Parameters	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
	OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)	p-value
Age (years)	1.022 (1.016-1.031)	0.033	1.019 (1.014-1.033)	0.045
Gender	1.218 (0.639-2.321)	0.549	-	-
Platelet count ($10^3/\text{mm}^3$)	1.003 (1.00-1.006)	0.05	1.003 (0.996-1.010)	0.345
Glukoz (mg/dl)	1.161 (0.604-2.234)	0.654	-	-
Phosphorus (mg/dl)	0.863 (0.710-1.047)	0.136	-	-
Magnesium (mg/dl)	2.337 (0.933-5.855)	0.070	-	-
CRP (mg/L)	0.999 (0.992-1.005)	0.672	-	-
TyG index	2.027 (1.247-3.296)	0.004	2.053 (1.243-3.389)	0.005

CRP C-reactive protein, TyG index Triglycerid glucose index

index above the median value than in the group with the lower median value. Third, the TyG index was positively correlated with CRP and negatively associated with HDL. Finally, age and TyG index values were independent predictors of stroke. The lipid pattern seen in ESKD patients is high triglyceride levels and decreased high-density lipoprotein (HDL) levels. Our study's negative correlation between the TyG index and HDL is consistent with the CKD lipid pattern. Therefore, current guidelines recommend using lipid-lowering agents in patients with CKD who are not on dialysis, but there are insufficient data on their use in patients undergoing dialysis. (7). In our study, no significant difference was observed between the two groups regarding LDL and HDL cholesterol levels, but triglyceride levels were significantly higher in the stroke group. In addition, those with diabetes mellitus and hypertension were similar between the two groups, and there was no significant difference. Therefore, it may be correct to think that the difference in triglyceride levels between the two groups is related to stroke.

Insulin resistance causes hyperglycemia by affecting the activity and expression of glucose transporters in plasma and hypertriglyceridemia by increasing lipid metabolism, triglyceride synthesis, and release into plasma. Stroke and ESKD cause higher insulin resistance in this group, which may explain why the TyG index and triglyceride levels are higher (8). However, accelerated atherosclerosis due to uremia, malnutrition-inflammation, and anticoagulants are held accountable for ischemic stroke in hemodialysis patients, and it causes platelet aggregation by inducing endothelial dysfunction (1). Studies have shown that insulin resistance contributes to endothelial dysfunction, which causes platelet

reactivation and chronic inflammation (9). In addition, it has been demonstrated that improving insulin resistance by providing blood sugar control with insulin-sensitizing treatments reduces thrombosis.

However, studies have shown that thrombocyte activation may develop even under treatment and cause stroke. Yinping et al. in their research, which included 1002 cases of acute ischemic stroke who received antiplatelet therapy, found the TyG index as an indicator of insulin resistance and also found a correlation between high residual on-treatment platelet reactivity (HRPR) and TyG in patients under treatment. The same study observed that as the TyG index increased, the platelet count increased significantly (10). Antiplatelet therapies can reduce aggregation by inhibition of thromboxane A₂. However, it has been suggested that insulin resistance may cause activation by activating platelets through different mechanisms other than the thromboxane pathway (11-13). In our study, the higher platelet levels in the stroke group might be higher due to these different pathways and mechanisms, such as increased TyG index and insulin resistance.

Inflammation markers such as CRP and IL-6 TNF alpha were found to be positively correlated with GFR in the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study (14). In CKD patients, it has been shown that inflammatory cytokines are released not only from lymphocytes but also by the dysfunctional adipose tissue. Previous studies have shown that renal replacement therapies such as hemodialysis are associated with chronic inflammation in patients with CKD and that inflammation markers such as CRP and IL-6 are found to be high in the plasma (15). Qi Mao et al., in their study on patients with non-ST MI, found a positive

correlation between the TyG index and CRP and a negative correlation with HDL cholesterol. In this study, patients were grouped according to the median TyG index value, and the CRP (8.4 µg/dl) level was highest in the group with a high TyG index with a median value of >8.85. Likewise, the group with the lowest HDL cholesterol level had the highest TyG index (16). Similarly, in a cohort study investigating the relationship between the TyG index and arterial stiffness in another study conducted in China, CRP levels increased as the TyG index increased (17). In the findings of our study, the CRP level was higher in the group with a high TyG index and showed a positive correlation. Although the whole group was hemodialysis patients, had a similar number of diabetic and hypertensive patients, and did not receive any lipid-lowering treatment, the significant difference in TyG Index, CRP, and HDL between these two groups could be explained by CKD-related uremia and increased inflammation due to hemodialysis itself and stroke. We can associate the increase in inflammation and insulin resistance with increased TyG, increased CRP, and decreased HDL cholesterol, which are biomarkers of insulin resistance.

The risk of cerebrovascular disease is significantly higher in dialysis patients. In the US-based Choices for Healthy Outcomes in Caring for End-Stage Renal Disease (CHOICE) data, the risk of stroke was found to be 10-fold, while ischemic stroke constituted 76% of them (18). Several studies have proven that the TyG index is independently associated with CVD. A higher TyG index indicates all-cause mortality and poor outcomes in patients with acute ischemic stroke (19-20). TyG index, an indicator of insulin resistance in many atherogenic diseases such as stroke, has been accepted as a helpful marker. Insulin resistance contributes to mortality by causing apoptosis in macrophages of vascular smooth muscle cells by causing muscle loss with increased proinflammatory cytokines and prothrombotic effect, increased sympathetic activity in muscles and catabolism, and increased platelet adhesion in CVD (21-23).

CONCLUSIONS

In our study, the TyG index was higher in hemodialysis patients with CVD than in those without. It is known in the literature that the TyG index is high in both CVD and CKD patients, but data on patients with CVD undergoing dialysis are scarce. Quiroga et al. (15) compared to his study, the median value of the TyG index was found to be higher in our study (respectively, 8.63-9.07). This was thought to be because our study included stroke and CKD patients. Again, as in the study mentioned above, the stroke rate was higher in the group with a TyG index above the median value. In addition, the determination of the TyG index as an independent predictor for stroke in the regression analysis in our study

proves that the TyG index is a helpful indicator for stroke in patients undergoing hemodialysis (15).

Etik Kurul: This retrospective study was approved from the Medical Ethics Committee of our hospital (Date and Ethics Committee Number 2022-4084).

Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.

Sorumlu Yazar: Yasin Ozturk, Necmettin Erbakan University, Medicine Faculty, Department of Nephrology, Konya, Türkiye.
e-mail: yozturk29@gmail.com

REFERENCES

1. Esmail A, Ibrahim M, Nage S. Efficacy of topical insulin for recurrent epithelial corneal erosions. *Irish Journal of Medical Science* (1971-). 2023;1-7.
2. Toyoda K, Ninomiya T. Stroke and cerebrovascular diseases in patients with chronic kidney disease. *The Lancet Neurology*. 2014;13(8):823-33.
3. Deng X-L, Liu Z, Wang C, et al. Insulin resistance in ischemic stroke. *Metabolic brain disease*. 2017;32:1323-34.
4. Forero R, Nahidi S, De Costa J, et al. Application of four-dimension criteria to assess rigour of qualitative research in emergency medicine. *BMC health services research*. 2018;18(1):1-11.
5. Friedwald W, Leve R, Fredrichson D. Estimation of concentration of low density lipoproteins separated by three different methods. *Clin Chem*. 1972;18:499-502.
6. Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2008;6(4):299-304.
7. Quiroga B, Muñoz Ramos P, Sánchez Horrillo A, et al. Triglycerides-glucose index and the risk of cardiovascular events in persons with non-diabetic chronic kidney disease. *Clinical Kidney Journal*. 2022;15(9):1705-12.
8. Du Z, Xing L, Lin M, et al. Estimate of prevalent ischemic stroke from triglyceride glucose-body mass index in the general population. *BMC cardiovascular disorders*. 2020;20(1):1-9.
9. Deng X-L, Liu Z, Wang C, et al. Insulin resistance in ischemic stroke. *Metabolic brain disease*. 2017;32:1323-34.
10. Guo Y, Zhao J, Zhang Y, et al. Triglyceride glucose index influences platelet reactivity in acute ischemic stroke patients. *BMC neurology*. 2021;21(1):1-8.
11. Patrono C, Baigent C, Hirsh J, et al. Antiplatelet drugs: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2008;133(6):199S-233S.
12. Moore SF, Williams CM, Brown E, et al. Loss of the insulin receptor in murine megakaryocytes/platelets causes thrombocytosis and alterations in IGF signalling. *Cardiovascular research*. 2015;107(1):9-19.
13. Topcuoglu MA, Arsava EM, Ay H. Antiplatelet resistance in stroke. *Expert review of neurotherapeutics*. 2011;11(2):251-63.
14. Gupta J, Mitra N, Kanetsky PA, et al. Association between albuminuria, kidney function, and inflammatory biomarker profile in CKD in CRIC. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. 2012;7(12):1938.
15. Kumai Y, Kamouchi M, Hata J, et al. Proteinuria and clinical outcomes

- after ischemic stroke. *Neurology*. 2012;78(24):1909-15.
16. Mao Q, Zhou D, Li Y, et al. The triglyceride-glucose index predicts coronary artery disease severity and cardiovascular outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Disease markers*. 2019;2019.
 17. Wu S, Xu L, Wu M, et al. Association between triglyceride-glucose index and risk of arterial stiffness: A cohort study. *Cardiovascular diabetology*. 2021;20:1-8.
 18. Sozio SM, Armstrong PA, Coresh J, et al. Cerebrovascular disease incidence, characteristics, and outcomes in patients initiating dialysis: the choices for healthy outcomes in caring for ESRD (CHOICE) study. *American journal of kidney diseases*. 2009;54(3):468-77.
 19. Hu L, Bao H, Huang X, et al. Relationship between the triglyceride glucose index and the risk of first stroke in elderly hypertensive patients. *International Journal of General Medicine*. 2022:1271-9.
 20. Ma X, Han Y, Jiang L, et al. Triglyceride-glucose index and the prognosis of patients with acute ischemic stroke: a meta-analysis. *Hormone and Metabolic Research*. 2022;54(06):361-70.
 21. Harada S, Fujita-Hamabe W, Tokuyama S. Ischemic stroke and glucose intolerance: a review of the evidence and exploration of novel therapeutic targets. *Journal of pharmacological sciences*. 2012;118(1):1-13.
 22. Narici MV, Maffulli N. Sarcopenia: characteristics, mechanisms and functional significance. *British medical bulletin*. 2010;95(1):139-59.
 23. Sung K-C, Wild SH, Kwag HJ, et al. Fatty liver, insulin resistance, and features of metabolic syndrome: relationships with coronary artery calcium in 10,153 people. *Diabetes care*. 2012;35(11):2359-64.

Reasons for Requesting Preoperative and/or Postoperative Neurology Consultation in Open Heart Surgery Patients

Açık Kalp Ameliyatı Yapılan Hastalarda Preoperatif ve/veya Postoperatif Nöroloji Konsültasyon İstem Nedenleri

 Mehmet Işık¹,  Hasan Hüseyin Kozak²

ÖZET

Amaç: Açık kalp ameliyatı yapılan hastalarda preoperatif ve/veya postoperatif istenen nöroloji konsültasyon nedenlerinin ve sıklıklarının belirlenmesi.

Yöntemler: 2015-2020 yılları arasında açık kalp ameliyatı yapılan 3145 hasta geriye dönük incelendi. Preoperatif ve/veya postoperatif nöroloji konsültasyonu yapılan 294 vaka çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Toplam nöroloji konsültasyon sayısı 294 (%9,3) olarak bulundu. Preoperatif konsültasyon sayısı 168 (%57,1), postoperatif konsültasyon sayısı 126 (%42,8) idi. Hem preoperatif hem de postoperatif konsültasyon sayısı 15 (%5,1) olarak bulundu. Preoperatif nöroloji konsültasyon istem nedenleri ve sayıları: Geçirilmiş inme %64,2, epilepsi %11,9, tremor/parkinson %7,1, vertigo %4,1, baş ağrısı %2,9, demans %2,9, periferik fasyal paralizi %1,7, senkop etyolojisi %1,7, TİA %1,7 ve nöropati %1,1 şeklinde idi. Postoperatif konsültasyon istem nedenleri ve sayıları: Akut inme 54 (%42,8), bilinç bozukluğu etyolojisi 38 (%30,1), deliryum 13 (%10,3), muhtemel inme (tetkik edilmemiş) %10,3, postoperatif nöbet %3,9, TİA %1,5 ve akut subaraknoid kanama %0,7 kişi olarak bulundu. Preoperatif konsültasyon istem zamanı dağılımı: Ameliyattan 1 gün önce %48,2, 2 gün önce %28,5, 3 gün önce %14,2, 5-7 gün önce %8,9 olarak bulundu. Postoperatif konsültasyon istem süresi: ameliyatla aynı gün %10,3, birinci gün %19, ikinci gün %26,1 bulundu. Diğer günlerde dağılım %6,3-11,9 aralığında idi.

Sonuç: Preoperatif en sık nöroloji konsültasyon istem nedeni, geçirilmiş inmeler iken postoperatif en sık neden akut inmelerdi. Preoperatif konsulte edilip, postoperatif yeniden konsültasyon gereken hastaların büyük çoğunluğunun akut inme geçirdiği saptandı.

Anahtar Kelimeler: İnme, önceki inme, konsültasyon, TİA, kalp cerrahisi

ABSTRACT

Aim: To determine the reasons and frequency of preoperative and/or postoperative neurology consultation in open heart surgery patients.

Methods: Between 2015 and 2020, 3145 patients who underwent open heart surgery were retrospectively analyzed. A total of 294 patients who underwent preoperative and/or postoperative neurology consultation were included in the study.

Results: The total number of neurology consultations was 294 (9.3%). The number of preoperative consultations was 168 (57.1%) and the number of postoperative consultations was 126 (42.8%). The number of patients who underwent both preoperative and postoperative consultation was 15 (5.1%). Reasons and numbers of preoperative neurology consultation requests: Previous stroke 64.2%, epilepsy 11.9%, tremor/parkinsonian 7.1%, vertigo 4.1%, headache 2.9%, dementia 2.9%, peripheral facial paralysis 1.7%, etiology of syncope 1.7%, TIA 1.7%, and neuropathy 1.1%. Reasons and numbers of postoperative consultation requests: Acute stroke 42.8%, consciousness disorder etiology 30.1%, delirium 10.3%, probable stroke (not investigated) 10.3%, post-operative seizures 3.9%, TIA 1.5% and acute subarachnoid hemorrhage 0.7%. Preoperative consultation request time distribution: 1 day before the operation 48.2%, 2 days before 28.5%, 3 days before 14.2%, 5-7 days before 8.9% was found. Postoperative consultation request time: on the same day of surgery 10.3%, on the first day 19%, and on the second day 26.1%. In the other days, the distribution was between 6.3%-11.9%.

Conclusion: The most common reason for neurology consultation preoperatively was previous stroke, while the most common reason postoperatively was acute stroke. The majority of patients who were consulted preoperatively and required reconsultation postoperatively had acute stroke.

Key words: Stroke, previous stroke, consultation, TIA, cardiac surgery

¹Necmettin Erbakan University, Faculty of Medicine, Cardiovascular Surgery, Konya, Türkiye

²Necmettin Erbakan University, Faculty of Medicine, Neurology, Konya, Türkiye

Makale Tarihleri/Article Dates:

Geliş Tarihi/Received: 26 September 2023

Kabul Tarihi/Accepted: 25 December 2023

Yayın Tarihi/Published Online:

24 April 2024

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Mehmet Işık, Necmettin Erbakan University, Faculty of Medicine, Cardiovascular Surgery, Konya, Türkiye.

e mail: drmisik@hotmail.com

Açıklama/Disclosure: Yazarların hiçbir, bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkar ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazarlar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedirler.



Atıf yapmak için/ Cite this article as: Işık M, Kozak HH. Reasons for Requesting Preoperative and/or Postoperative Neurology Consultation in Open Heart Surgery Patients. Mev Med Sci. 2024; 4(1): 13-17

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

INTRODUCTION

In adult cardiac surgery cases, preoperative preparation and postoperative care are important because of the frequent presence of comorbid conditions and the fact that surgery is a long and complicated procedure (1). Increasing scientific data and specialty areas make consultation mandatory.

In patients scheduled for cardiac surgery, the reasons for requesting preoperative consultation include detection and treatment of comorbidities, resolution of obstacles to surgery, and referral to alternative treatments (other than surgery) if contraindicated. Postoperative consultations are requested due to new perioperative or postoperative conditions or changes in the postoperative course of existing comorbidities. Unnecessary consultation requests not only prolong the preoperative period, but also increase the workload of the relevant clinics.

There is limited data in the literature on neurology consultations before and after cardiac surgery. Determination of common conditions will allow for early diagnosis and treatment, and will yield results in favor of the patient. The aim of this study was to determine the reasons and frequency of preoperative and/or postoperative neurology consultation in patients undergoing open heart surgery.

MATERIAL AND METHOD

Between January 2015 and December 2020, 3145 adult patients who underwent open heart surgery in our clinic were retrospectively analyzed. A total of 294 patients who underwent preoperative (n=168) and/or postoperative (n=126) neurology consultation during hospitalization were included in the study. Patients in whom the decision to operate was abandoned for any reason, emergency cases, post-discharge consultation requests and non-neurologic (wrong) consultation requests were excluded from the study. The study design is shown in Figure 1.

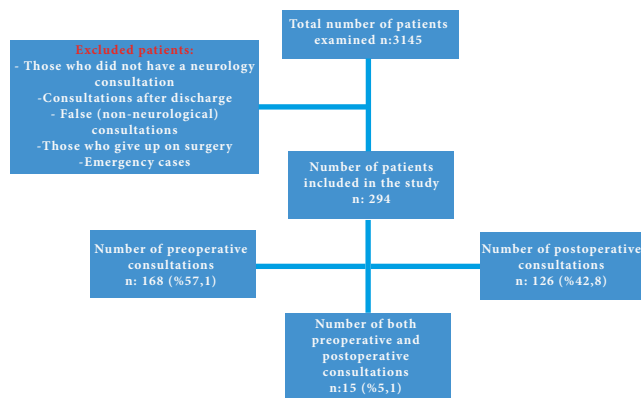


Figure 1. Study design

Patient information was obtained from the hospital software system, medical records, physician follow-up notes and the national health system database. Written informed consent was obtained from each patient and study protocol approval (2023/4217) was obtained from the local ethics committee of the faculty for our retrospective study. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

General medical history, standard laboratory tests and 12-lead electrocardiogram were obtained from all patients on admission. All neurology consultations requested preoperatively and postoperatively were reviewed and the reasons for request and diagnoses were recorded. All data regarding previous stroke and peri/postoperative new stroke attack were adjudicated by a neurologist. Age, gender, type of surgery, duration of consultation, discharge time, time to death, echo cardiography findings and comorbid conditions [Diabetes (DM), hypertension (HT), DM+HT, smoking, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), peripheral arterial disease (PAD), atrial fibrillation (AF), end-stage renal disease (ESRD)] were also recorded.

Patients with suspected postoperative stroke were diagnosed with clinically and radiologically confirmed stroke based on clinical findings as well as non-contrast brain CT and diffusion-weighted MRI (dwMRI). All diagnoses were adjudicated by a neurologist.

For statistical frequency analyses, IBM SPSS ver. 22.0 (SPSS Inc. Chicago. IL.USA) was used for statistical frequency analyses.

RESULTS

The total number of neurology consultation requests was 294 (9.3%). 70.7% (n=208) were male and 29.2% (n=86) were female. The mean age was 68.1 (33-86) years. HT was present in 68% (n=200), DM in 53.7% (n=158), DM+HT association in 40.4% (n=119), smoking in 29.5% (n=87), AF in 21.4% (n=63), COPD in 14.6% (n=43), ESRD in 10.2% (n=30) and lower extremity PAH in 6.8% (n=20). Mean BMI was 28.1 (21.1-43) kg/m², mean EF 51.7% (30-60), mean discharge duration 11.2 (4-58) days and mean exitus duration 9.1 (0-41) days. Demographic distribution of the cases is given in Table 1.

The number of preoperative consultation requests was 168 (57.1%) and the number of postoperative consultation requests was 126 (42.8%). The number of both preoperative and postoperative consultations was 15 (5.1%). Reasons and number of preoperative neurology consultation requests: Previous stroke 108 (64.2%), epilepsy 20 (11.9%), tremor/parkinson 12 (7.1%), vertigo 7 (4.1%), headache 5 (2.9%), dementia 5 (2.9%), peripheral facial paralysis 3 (1.7%), syncope etiology 3 (1.7%), TIA 3 (1.7%) and neuropathy 2

Table 1. Demographic data and co-morbid conditions

Demographic data	Number of patients (n=294)	%
Gender: Female/Male	86 / 208	29,2 / 70,7
Age (average)	68,1 (33-86)	
Hypertension	200	68
Cigarette	87	29,5
Diabetes	158	53,7
Diabetes + Hypertension	119	40,4
End-stage renal disease	30	10,2
Peripheral artery disease	20	6,8
Chronic obstructive pulmonary disease	43	14,6
Atrial fibrillation	63	21,4
Body mass index (mean)	28,1 (21,1-43)	

(1.1%). Reasons and number of postoperative consultation requests: Acute stroke 54 (42.8%), impaired consciousness etiology 38 (30.1%), delirium 13 (10.3%), probable stroke (unexamined) 13 (10.3%), postoperative seizure 5 (3.9%), TIA 2 (1.5%) and acute subarachnoid hemorrhage 1 (0.7%).

Distribution of preoperative consultation request time: 1 day before surgery 81 (48.2%), 2 days before surgery 48 (28.5%), 3 days before surgery 24 (14.2%), 5-7 days before surgery 15 (8.9%). Duration of postoperative consultation request: 13 (10.3%) on the same day, 24 (19%) on Day 1, 33 (26.1%) on Day 2, 15 (11.9%) on Day 3, 13 (10.3%) on Day 4, 10 (7.9%) on Day 5, 8 (6.3%) on Day 6, 10 (7.9%) on Day 7.

The distribution of surgical procedures was 63.6% isolated CABG, 8.8% isolated MVR, 2.7% isolated AVR, 1% isolated ASD and 23.8% combined procedures. While 91.7% of the cases were discharged, 8.2% died.

DISCUSSION

In our study, the rate of preoperative and/or postoperative neurology consultation request was 9.3%. The most common reason for preoperative consultation was previous stroke with 64.2%. Preoperative detection of previous strokes is important because it is associated with increased mortality, postoperative stroke risk, and length of hospitalization (1-3). In patients with a history of preoperative ischemic stroke, the presence of one or more of the possible causes of stroke (DM, HT, smoking, age, cancer, etc.) requires more detailed examination and consultation with the relevant branch (4,5). High dose heparin is administered during cardiopulmonary bypass. Therefore, preoperative detection of previous hemorrhagic infarcts and taking appropriate precautions are important. In addition, determining the neurologic functional status after previous stroke and planning the time and type of surgery accordingly may be important in terms of reducing the incidence of stroke.

During cardiopulmonary bypass, blood flow is nonpulsatile and arterial blood pressure remains below normal physiologic

values. It has been reported that hypotension experienced during this process is a potential risk factor for perioperative stroke and may be an important intraoperative therapeutic hemodynamic target to reduce the incidence of stroke (6). It has also been reported that keeping arterial pressure high during cardiopulmonary bypass in patients with carotid artery stenosis (CAS) may be a strategy to prevent cerebral hypoperfusion (7). In patients undergoing cardiac surgery, it was reported that the incidence of stroke increased with increasing CAS rates (2.1% in the CAS 0-29% group, 2.5% in the CAS 30-49% group, 4.5% in the 50-69% group and 11.1% in the 70-99% group) (8, 9). In the preoperative period, a multidisciplinary study of Neurology - Cardiovascular Surgery is required in order to know the intra and extra cerebrovascular reserve and to determine the surgical strategy accordingly (keeping the mean arterial pressure high, choosing off-pump surgery as much as possible, or placing stent in the target vessels instead of surgery).

Reasons for preoperative consultation other than stroke (tremor, headache, dementia, etc.) often affect the postoperative rehabilitation process. For the aforementioned conditions, requesting preoperative consultation/recommendation or initiating treatment will contribute positively to the postoperative recovery process.

One of the major goals of requesting preoperative neurology consultation is to prevent neurologic events during and after surgery. Based on our review of the contents of the consultations, we conclude that extra/intracranial cerebral vascularity (for possible atherosclerotic, atherothromboembolic, and directly or indirectly related conditions that may lead to hypoperfusion) should be routinely evaluated with imaging modalities to achieve this goal. Indeed, neurovascular imaging is essential for making a diagnosis to improve patient outcomes, determining early and late prognosis, understanding the pathogenesis of the event, guiding pathogenesis-specific stroke prevention therapies, and identifying patients eligible for ongoing clinical trials

(10).

The timing and frequency of preoperative consultation requests were 48.2% one day before surgery, 28.5% two days before surgery, 14.2% three days before surgery, and 8.9% five to seven days before surgery. It has been reported that adverse outcomes (mortality rates were found to be higher) and the risk of stroke development may be higher in patients with prolonged preoperative hospitalization due to comorbid conditions (1).

A long preoperative waiting period is undesirable for both the surgical team and the patient. However, detailed examination and treatment of comorbid conditions, postponement of surgery if necessary, and determination of early postoperative medication will reduce unsuccessful outcomes. Unnecessary consultation requests prolong the preoperative process and increase the workload of the relevant clinics. With the effective use of the e-pulse system, old radiologic images can be accessed. In our opinion, this has reduced the need for new examinations and accelerated the preoperative preparation process.

The two most common reasons for postoperative consultation were acute stroke (42.8%) and impaired consciousness (30.1%). The distribution of consultation request times was 19% on day 1, 26.1% on the second day and 11.9% on the third day. On the other days, the distribution was between 11.9% and 6.3%. The fact that the most common consultation request time is the 2nd day may suggest that the diagnosis is late. Our opinion on this issue is that cerebrovascular events develop due to postoperative AF and hypotensive attacks experienced during the period when patients are mobilized. During this period, it usually occurs on the 2nd postoperative day.

Postoperative strokes are the most undesirable clinical picture for surgeons and overshadow success. Early strokes (detected during extubation) may occur as a result of intraoperative hypoperfusion in patients with a history of carotid or cerebral artery atherosclerosis (10). It has been reported that later strokes (occurring after a symptom-free interval after extubation) may be associated with atherosclerotic burden, advanced age, postoperative AF and low cardiac output (12-14). The effect of early stroke on operative mortality has been reported to be significantly higher than late stroke (1,15). Early recognition/recognition and rapid initiation of treatment of postoperative acute strokes will affect the rehabilitation process and favorable outcomes. Early diagnosis requires an intensive care team familiar with the clinical picture followed by rapid radiologic imaging and neurology consultation.

Postoperative subarachnoid hemorrhage occurred in only one patient in our study. This patient was found to have fallen during mobilization and consequently had a hemorrhage.

In postoperative cerebrovascular events, differentiation of ischemia/hemorrhage and early initiation of antiaggregant and anticoagulant therapy is important for acute ischemic stroke. Although radiological imaging is necessary for differentiation, it should be kept in mind that almost 100% of postoperative cerebrovascular events are caused by ischemic strokes.

Microemboli due to air, gas or particles may be observed during cardiopulmonary bypass (12). The probable cause of postoperative conditions such as TIA and transient changes in consciousness may be microemboli that cannot be diagnosed radiologically. These conditions should be differentiated from acute stroke by a neurologist.

Treatment of ischemic stroke is divided into medical and interventional procedures. Since our cases were recent open heart surgery cases, interventional treatments were not used in these cases. Antiaggregants, anticoagulants and antiplatelet agents are used as medical treatment. Acetylsalicylic acid and clopidogrel are used as antiaggregants. In the anticoagulant group, heparins (low molecular weight and standard), warfarin and recently new generation oral anticoagulants are in use. The agents used in anti-edema treatment are mannitol and steroid-containing drugs.

In our study, the proportion of patients who required both preoperative and postoperative consultation was 5.1%. While 4% of these patients had postoperative acute stroke, 1.1% were patients who were requested for other reasons. In the literature, it has been reported that the likelihood of postoperative re-stroke increases two-fold in patients with a history of preoperative stroke and cardiac surgery (2), and a history of previous stroke is associated with new postoperative stroke and negatively affects survival (1,15-17).

Poor functional outcome after postoperative stroke not only overshadows surgical success but also makes the postoperative period more difficult to manage. Prolonged hospitalization, delayed recovery, increased costs and mortality may be observed. Patients requiring prolonged hospitalization may sometimes require repeated neurology consultations and sometimes patient transfer to this clinic.

The study has some limitations. Firstly, it was a retrospective study and secondly, the relatively small sample size may have limited the ability to obtain stronger results.

CONCLUSION

The most common reason for neurology consultation preoperatively was previous stroke, while the most common reason postoperatively was acute stroke. The majority (12/15) of the patients who were consulted preoperatively and required reconsultation postoperatively had acute stroke. Preoperatively, cerebrovascular reserve should be calculated with extra/intracranial vascular imaging, especially in patients

with preoperative high cardiovascular load (with multiple risk factors associated with stroke). It will be appropriate to shape surgical procedures according to the data to be obtained. We believe that multidisciplinary studies of cardiovascular surgery and neurology should be performed to reduce neurologic events.

Etik Kurul: The local ethics committee approved the study (Approval number: 2023/4217).

Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.

Sorumlu Yazar: Mehmet Işık, Necmettin Erbakan University, Faculty of Medicine, Cardiovascular Surgery, Konya, Türkiye.
e-mail: drmisik@hotmail.com

REFERENCES

1. Işık M, Kozak HH, Görmüş N. Relationship between cardiac surgery and acute ischemic stroke: an examination in terms of clinical, radiological, and functional outcomes and possible pathophysiological mechanisms. *Heart Surg Forum*. 2021;24(4):E713-23.
2. Bottle A, Mozid A, Grocott HP, et al. Preoperative stroke and outcomes after coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesiology*. 2013;118(4):885-93.
3. Gaudino M, Rahouma M, Di Mauro M, et al. Early versus delayed stroke after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(13):e012447.
4. Gül M, Bircan M, Girişgin AS, et al. İskemik İnmede Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi. *Selçuk Tıp Dergisi* 2006;22(3):103-6.
5. Kozak HH, Buğrul A, Gökçimen G, et al. Ischemic Stroke in Cancer Patients. *Mev Med Sci*, 2021;1(2):42-7.
6. Sun LY, Chung AM, Farkouh ME, et al. Defining an intraoperative hypotension threshold in association with stroke in cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2018;129(3):440-7.
7. Gökşin I, Yağcı B, Baltalarlı A, et al. Routine preoperative carotid doppler ultrasonography in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005;25:221-6.
8. Işık M, Velioglu Y. Contribution of current comorbid conditions to carotid artery stenosis in patients undergoing coronary artery bypass and stroke distribution in carotid artery stenosis groups. *Heart Surg Forum*. 2021;24(4):E724-30.
9. Mao Z, Zhong X, Yin J, et al. Predictors associated with stroke after coronary artery bypass grafting: a systematic review. *J Neurol Sci* 2015;357(1-2):1-7.
10. Yu AYY, Coutts SB. Role of brain and vessel imaging for the evaluation of transient ischemic attack and minor stroke. *Stroke*. 2018;49(7):1791-5.
11. Lee EJ, Choi KH, Ryu JS, et al. Stroke risk after coronary artery bypass graft surgery and extent of cerebral artery atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1811e8.
12. Tarakji KG, Sabik 3rd JF, Bhudia SK, et al. Temporal onset, risk factors, and outcomes associated with stroke after coronary artery bypass grafting. *JAMA* 2011;305:381e90.
13. Hedberg M, Boivie P, Engström KG. Early and delayed stroke after coronary surgery an analysis of risk factors and the impact on short and longterm survival. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011; 40:379-87.
14. Arribas JM, Garcia E, Jara R, et al. Incidence and etiological mechanism of stroke in cardiac surgery. *Neurologia*. 2020;35(7):458-63.
15. Gaudino M, Rahouma M, DiMauro M, et al. Early versus delayed stroke after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2019 Jul 2;8(13):e012447. Epub 2019 Jun 19.
16. Boivie P, Edström C, Engström KG. Side differences in cerebrovascular accidents after cardiac surgery: A statistic analysis of neurologic symptoms and possible implications for anatomic mechanisms of aortic particle embolization. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129:591-8.
17. Matthews CR, Hartman T, Madison M, et al. Preoperative stroke before cardiac surgery does not increase risk of postoperative stroke. *Sci Rep*. 2021 Apr 27;11(1):9025.

The Relationship between Bevacizumab and Body Mass Index in Metastatic Colorectal Cancer

Metastatik Kolorektal Kanseri Hastalarda Bevacizumab ile Vücut Kitle İndeksi Arasındaki İlişki

 Mehmet Zahid Kocak¹,  Murat Araz¹,  Melek Karakurt Eryilmaz¹,  Mustafa Korkmaz¹,  Mehmet Artac¹

¹Necmettin Erbakan University, Faculty of Medicine, Department of Medical Oncology, Konya, Türkiye

Makale Tarihleri/Article Dates:

Geliş Tarihi/Received: 27 December 2023

Kabul Tarihi/Accepted: 12 February 2024

Yayın Tarihi/Published Online:

24 April 2024

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Mehmet Zahid Kocak,
Necmettin Erbakan University, Faculty of Medicine, Department of Medical Oncology, Konya, Türkiye
e mail: mehmetzahidkocak@hotmail.com

Açıklama/Disclosure: Yazarların hiçbir, bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkar ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazarlar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedirler.

ÖZET

Amaç: Bevacizumab dolaşımdaki vasküler endotelial büyüme faktörüne(VEGF) karşı monoklonal bir antikordur. Serum VEGF'nin yüksek seviyeleri, artan visseral ve abdominal yağ kütlesi ile ilişkilidir. Sistemik kemoterapi ile birlikte bevacizumab alan metastatik kolorektal kanserli hastalarda vücut kitle indeksinin (VKİ) sağkalım ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntemler: Çalışmaya birinci basamak tedavide bevacizumab bazlı sistemik kemoterapi alan metastatik kolon kanserli 90 hasta dahil edildi. VKİ <25 kg/m² olanlar 1. grup ve VKİ ≥25 kg/m² olanlar 2. grup olarak belirlendi. Gruplar arasında klinik, laboratuvar parametreleri, tedavi cevap oranı, genel sağkalım (GS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) sonuçları kıyaslandı.

Bulgular: Grup 1 ve grup 2'nin medyan PFS'si sırasıyla 15,8 (%95CI: 10,1-21,5) ve 15,6 (%95CI:10,1-21,5) ay idi (p=0,4). Medyan GS grup 1 için 22,6 (%95CI: 20,1-28,8) ay ve grup 2 için 27,61 (%95CI: 21,81-29,92) ay idi (p=0,02). Çok değişkenli analizde VKİ'nin (HR: 0,89, %95CI: 0,69-0,96, p=0,024) GS için risk faktörü olduğu belirlendi.

Sonuç: VKİ yüksek olan hastalarda bevacizumab kullanımı metastatik kolon kanserli hastalarda uzun sağkalım ile ilişkili idi ve artmış VKİ uzun GS için bağımsız bir prediktif belirteç olarak bulundu.

Anahtar Kelimeler: Bevacizumab, VEGF, vücut kitle indeksi, sağkalım, kolorektal kanser

ABSTRACT

Aim: Bevacizumab is a target therapy drug inhibiting vascular endothelial growth factor (VEGF). High serum VEGF levels are related to increased visceral and abdominal fat mass. We aim to observe the relation of body mass index (BMI) with survival in metastatic colorectal cancer (mCRC) receiving bevacizumab with cytotoxic therapy.

Methods: The study included 90 metastatic colon cancer patients receiving bevacizumab-based systemic chemotherapy in first-line treatment. Study population was stratified into two according to the BMI. Group 1 was consisted of patients with a BMI lower than 25 kg/m², Group 2 was consisted of patients with a BMI higher than 25 kg/m². Overall survival (OS), progression free survival (PFS), clinic characteristics, laboratory parameters, and response rates were compared between the groups.

Results: The mPFS of group 1 and group 2 were 15.8 (95% Conf. Int: 10.1-21.5) and 15.6 (95% Conf. Int:10.1-21.5) months (p=0.4), respectively. The mOS was 22.6 (95% Conf. Int: 20.1-28.8) months for group 1 and 27.61 (95% Conf. Int: 21.81-29.92) months for group 2 (p=0.02). In multivariate analysis, BMI (Hazard Ratio: 0.89, 95% Conf. Int: 0.69-0.96, p=0.024) was determined to be a risk factor for OS.

Conclusion: Increased BMI was related with more prolonged survival in patients with mCRC receiving bevacizumab. Increased BMI was found to be an independent predictive marker for improved OS.

Key words: Bevacizumab, VEGF, body mass index, survival, colorectal cancer



Atıf yapmak için/ Cite this article as: Koçak MZ, Araz M, Karakurt Eryilmaz M, Korkmaz M, Artac M. The Relationship between Bevacizumab and Body Mass Index in Metastatic Colorectal Cancer. Mev Med Sci. 2024; 4(1): 18-22

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

INTRODUCTION

Colorectal cancer is one of the top three most common cancers worldwide (1). For most metastatic colorectal cancer patients (mCRC), treatment is generally palliative and usually consists of systemic chemotherapy. However, survival rates of mCRC have increased with the discovery of new drugs targeting epidermal or vascular endothelial growth factor (VEGF) (2). The treatment of Ras mutant mCRC is usually bevacizumab in combination with chemotherapy (3, 4). Bevacizumab targets circulating VEGF ligand and inhibits tumor growth by inhibiting the development of tumor angiogenesis and provides regression of tumor vascularity (3, 4). Bevacizumab plus cytotoxic chemotherapy have improved survival outcomes in mCRC (3, 5, 6).

VEGF functions in normal blood vessel development and vascular pathologies (7). It also causes of pathogenic neovascularization and tumor growth (7). It has been reported that serum VEGF concentrations are increased by visceral fat accumulation and may affect vascular endothelial function (8). The body mass index (BMI) has an effect on survival both

progression-free (PFS) and overall (OS) survival in mCRC (9). In addition, although BMI does not affect the effect of fluoropyrimidine-based treatment (10), high VEGF levels have mostly been seen in patients with excessive abdominal and visceral adipose tissue, which may alter the efficacy of anti-VEGF (8, 11, 12).

If high serum VEGF levels are related to increased visceral and abdominal fat mass, bevacizumab treatment may be more beneficial for patients with high BMI. Therefore, we aimed to observe the relation of BMI with survival in mCRC receiving bevacizumab with systemic chemotherapy.

METHODS

The study included 90 patients with mCRC receiving bevacizumab-based systemic chemotherapy in first-line treatment. Patient data were obtained retrospectively from the patient files and hospital database between January 2014 and December 2022 in the department of medical oncology. Patients with malnutrition, active infection, and a second cancer diagnosis were excluded. Study population

Table 1. Comparison of clinical data between group 1 and group 2

		Study population	Group 1 (BMI<25 kg/m ²)	Group 2 (BMI≥25 kg/m ²)	p
Gender (n)	Female	39 (43.3%)	14 (34.1%)	25 (51%)	0.1
	Male	51 (56.7%)	27 (65.9%)	24 (49%)	
Age (n)	<65	63 (70%)	28 (68.3%)	35 (71.4%)	0.74
	≥65	27 (30%)	13 (31.7%)	14 (28.6%)	
ECOG-PS (n)	0	24 (26.7%)	13 (31.7%)	11 (22.4%)	0.29
	1	41 (45.6%)	15 (36.6%)	26 (53.1%)	
	2	13 (27.8%)	13 (31.7%)	12 (24.5%)	
Comorbidity (n)	Yes	53 (58.9%)	26 (63.4%)	27 (55.1%)	0.42
	No	37 (41.1%)	15 (36.6%)	22 (44.9%)	
Surgery to primary tumor (n)	Yes	40 (44.4%)	22 (53.7%)	18 (36.7%)	0.1
	No	50 (55.6%)	19 (46.3%)	31 (63.3%)	
Tumor side (n)	Left	70 (77.8%)	30 (73.2%)	40 (81.6%)	0.33
	Right	20 (22.2%)	11 (26.8%)	9 (18.4%)	
Chemotherapy backbone (n)	Folfox	66 (73.3%)	29 (70.7%)	37 (75.5%)	0.72
	5-FU/ Capecitabine	21 (23.3%)	10 (24.4%)	11 (22.4%)	
	Folfiri	3 (3.4%)	2 (4.9%)	1 (1.1%)	
Number of metastatic sites (n)	1	24 (26.7%)	13 (31.7%)	11 (22.4%)	0.32
	≥2	66 (73.3%)	18 (68.3%)	38 (77.6%)	
CEA (n)	<5 mg/dl	31 (34.4%)	12 (29.3%)	19 (38.8%)	0.34
	≥5 mg/dl	59 (65.6%)	29 (70.7%)	30 (61.2%)	
Ras mutation status (n)	Wild	50 (%)	24 (58.2%)	26 (54.2%)	0.6
	Mutant	40 (%)	18 (41.5%)	22 (45.8%)	
Braf mutation status (n)	Wild	75 (83.3%)	37 (90%)	38 (77.5%)	0.07
	Mutant	7 (7.9%)	1 (2.5%)	6 (12.3%)	
	Unknown	8 (8.8%)	3 (7.5%)	5 (10.2%)	
Mismatch repair (n)	dMMR	20 (22.2%)	8 (21%)	12 (24.5%)	0.91
	pMMR	24 (26.6%)	10 (26.3%)	14 (28.6%)	
	Unknown	46 (51.2%)	20 (52.7%)	23 (46.9%)	
Best response to treatment (n)	Complete	10 (11.2%)	7 (17.1%)	3 (6.1%)	0.2
	Partial	40 (44.4%)	18 (43.9%)	22 (44.9%)	
	Stable	28 (31.1%)	15 (36.6%)	13 (26.5%)	
	Progression	12 (13.3%)	1 (2.4%)	11 (22.5%)	

was stratified into two according to the BMI. Group 1 was consisted of patients with a BMI lower than 25 kg/m², Group 2 was consisted of patients with a BMI higher than 25 kg/m². Clinicopathological characteristics, response rates, PFS, and OS were compared between the groups.

SPSS software (SPSS 20.0; IBM Inc.) was used to analyze the data. The chi-square or fisher exact test used in comparison of categorical variables between group 1 and group 2. Survival analyses were performed by Kaplan-Meier analysis. PFS was referred as the time from the date of treatment initiation until the disease's radiological progression. OS was referred as the time from the date of diagnosis until the patient's death from any reason. Risk factors for survival outcomes were established by univariate and multivariate cox regression analysis. The p values lower than 0.05 were accepted statistically significant.

RESULTS

Among the 90 patients in the study, 51 (56.7%) of the patients were male and 39 (43.3%) were female. There was no significant difference between group 1 and group 2 in terms of clinical characteristics ($p>0.05$ for all) (Table 1). In groups 1 and 2, the most commonly used chemotherapy was the backbone Folfox regimen. The least commonly used chemotherapy was the Folfiri regimen ($p=0.72$) (Table 1).

The best response with treatment was a partial response in group 1 and group 2, however statistical significance was not reached ($p=0.02$) (Table 1). Additionally, there were no significant difference in terms of primary surgery, tumor side, number of metastatic sites, CEA level, Ras, Braf, and MMR status compared between the groups ($p>0.05$ for all) (Table 1). The mPFS was 15.8 months (95% Conf. Int: 10.1-21.5)

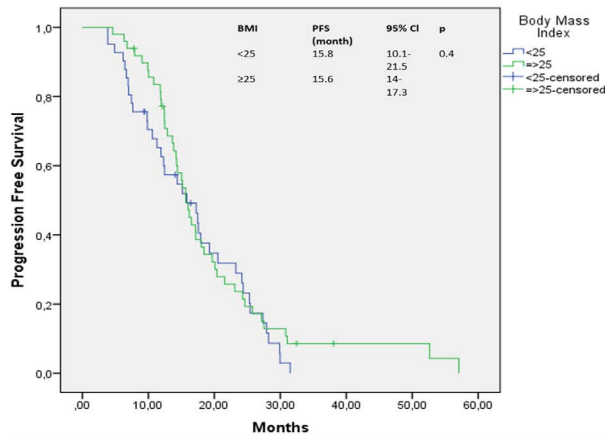


Figure 1. Progression free survival in study group according to Body Mass Index

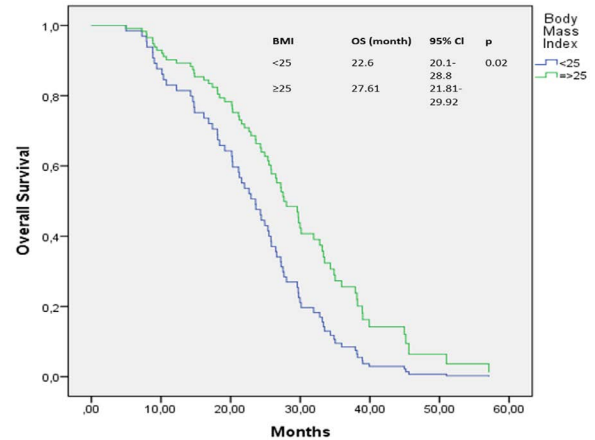


Figure 2. Overall survival in study group according to Body Mass Index

Table 2. Cox regression analyzes of various factors related to progression free survival (PFS)

PFS	Multivariate analysis	Univariate analysis	Hazard Ratio	95% Conf. Int.	p	Hazard Ratio	95% Conf. Int.	p
Age (n)		<65 vs ≥65	-	-	-	0.67	0.46-1.28	0.12
BMI (n)		≥25 vs <25	0.70	0.45-1.21	0.16	1.2	0.65-1.84	0.4
Gender (n)		Male vs female	-	-	-	1.52	0.99-1.92	0.06
Comorbidity (n)		No vs Yes	-	-	-	1.35	0.87-1.54	0.17
ECOG-PS (n)		0	-	-	-	Reference		0.26
		1	-	-	-	0.72	0.45-1.32	0.24
		2	-	-	-	0.60	0.41-1.05	0.1
Tumor side (n)		Left vs right	0.84	0.65-1.32	0.5	0.9	0.84-1.12	0.72
CEA (n)		<5 vs ≥ 5	0.62	0.51-1.02	0.052	0.62	0.32-0.89	0.04
Number of metastatic sites (n)		≥2 vs 1	1.09	0.74-1.54	0.72	0.81	0.74-1.24	0.4
Ras mutation (n)		Wild vs Mutant	0.98	0.89-1.18	0.76	0.93	0.78-1.42	0.74
Braf mutation (n)		Mutant vs Wild	2.11	1.11-2.87	0.09	1.69	1.02-1.91	0.19
MMR (n)		dMMR vs pMMR	-	-	-	0.95	0.84-1.25	0.87

Table 3. Cox regression analyzes of various factors related to overall survival (OS)

OS		Multivariate analysis			Univariate analysis		
		Hazard Ratio	95% Conf. Int.	p	Hazard Ratio	95% Conf. Int.	p
Age (n)	<65 vs ≥65	-	-	-	0.95	0.79-1.12	0.4
BMI (n)	≥25 vs <25	0.89	0.69-0.96	0.024	0.66	0.34-0.94	0.01
Gender (n)	Female vs male	-	-	-	1.02	0.85-1.11	0.9
ECOG-PS (n)	0	-	-	-	Reference	0.95	-
	1	-	-	-	0.95	0.84-1.15	0.85
	2	-	-	-	0.91	0.89-1.24	0.76
Tumor side (n)	Left vs right	0.89	0.64-1.21	0.71	1.12	0.78-1.32	0.66
CEA (n)	<5 vs ≥5	0.55	-	0.019	0.74	0.59-0.92	0.018
Number of metastatic sites (n)	≥2 vs 1	1.39	0.95-1.87	0.22	0.62	0.46-1.62	0.06
Ras mutation (n)	Wild vs Mutant	1.09	0.89-1.35	0.73	1.01	0.91-1.21	0.94
Braf mutation (n)	Mutant vs Wild	1.80	1.1-2.25	0.20	0.77	0.65-1.15	0.53
MMR (n)	dMMR vs pMMR	-	-	-	1.4	0.99-1.84	0.31

for group 1 and 15.6 months (95% Conf. Int:10.1-21.5) for group 2 (p=0.4), (Figure 1). The mOS was 22.6 (95% Conf. Int: 20.1-28.8) months for group 1 and 27.61 (95% Conf. Int: 21.81-29.92) months for group 2 (p=0.02) (Figure 2). Age (<65 vs.≥65), BMI (<25 vs.≥25 kg/m²), gender (female vs. male), comorbidity (no vs. yes), ECOG-PS (0.1 vs. 2), tumor side (left vs. right), CEA (<5 vs.≥ 5 ug/l), number of metastatic sites (≥2 vs. 1), Ras, Braf, and MMR status were evaluated for mPFS. Univariate and multivariate analyses revealed no risk factors for mPFS (Table 2).

CEA (<5 vs.≥5 ug/l) (Hazard Ratio: 0.74, 95% Conf. Int: 0.59-0.92, p=0.018) and BMI (≥25 vs. <25) (Hazard Ratio: 0.66, 95% Conf. Int: 0.34-0.94, p=0.01) were identified as risk factors for mOS in univariate analysis. In multivariate analysis, only BMI (Hazard Ratio: 0.89, 95% Conf. Int: 0.69-0.96, p=0.024) was found to be a risk factor (Table 3). Age (<65 vs.≥65), gender, ECOG-PS, tumor side, metastatic site number, Ras, Braf, and MMR status were not detected as risk factors (Table 3).

DISCUSSION

We found that high BMI (≥25 kg/m²) is associated with longer OS in mCRC receiving bevacizumab plus systemic chemotherapy. However, there was no significant relation between response rate or PFS and BMI. The impact of BMI on cancer patient survival and response to treatment is controversial (13, 14). Increased BMI is related with both good and poor survival outcomes in CRC (9, 13). It has been reported that high VEGF levels are observed in patients with abdominal and visceral adipose tissue (12). In this context, it has been reported that bevacizumab may alter the efficacy of bevacizumab in patients with excess adipose tissue (8, 11). Hopitean et al. found that BMI <27 kg/m² was related with shorter PFS and OS (15). In our study, OS was shorter in

patients with BMI <25 kg/m²; however, no significant relation was found between PFS and BMI. The most critical problem in interpreting these results is the need for a specific cut-off value for BMI.

There are many prognostic factors determined in patients with cancer. Apart from well known risk factors, many new risk factors have investigated in different cancer types (16). In this study, a CEA level <5 ug/l was related with shorter OS. The prognostic significance of CEA level is controversial; in some studies, a high CEA level was found to be favorable prognostic, whereas, in some studies, it was found unfavorable prognostic (17, 18). In colon cancer patients, radiological imaging methods are used to detect metastases and determine treatment response (19, 20). However, the standardized uptake value (SUV) value is used as a prognostic marker in positron emission tomography. SUV value above ten is reported to be associated with poor prognosis (21).

Our study has some limitations. Firstly, our study is retrospective. Secondly, it is a single-center study; thirdly, the number of patients is relatively small. Fourthly, there is no specific cut-off value to compare the association of BMI with survival outcomes.

CONCLUSION

Increased BMI was related with more prolonged survival in mCRC receiving bevacizumab. Studies including larger populations are needed to confirm these results.

Etik Kurul: The local ethics committee approved the study (Approval number: 2023/4408).

Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.

Sorumlu Yazar: Mehmet Zahid Kocak, Necmettin Erbakan University, Faculty of Medicine, Department of Medical Oncology, Konya, Türkiye.

e-mail: mehmetzahidkocak@hotmail.com

REFERENCES

1. Fitzmaurice C, Akinyemiju TF, Al Lami FH, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2016: A systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol* 2018;4(11):1553-68.
2. Kasi PM, Hubbard JM, Grothey A. Selection of biologics for patients with metastatic colorectal cancer: The role of predictive markers. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;9(3):273-6.
3. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350(23):2335-42.
4. Sakata S, Larson DW. Targeted therapy for colorectal cancer. *Surg Oncol Clin* 2022;31(2):255-64.
5. Ruiz-Millo O, Albert-Mari A, Sendra-Garcia A, et al. Comparative cost-effectiveness of bevacizumab-irinotecan-fluorouracil versus irinotecan-fluorouracil in first-line metastatic colorectal cancer. *J Oncol Pharm Pract* 2014;20(5):341-50.
6. Martínez AM, Ferrández MJA, Rello AP, et al. Analysis of first-line treatment in older patients with metastatic colorectal cancer. *J Oncol Pharm Pract* 2022;28(1):74-81.
7. Ahluwalia A, K Jones M, Matysiak-Budnik T, et al. VEGF and colon cancer growth beyond angiogenesis: Does VEGF directly mediate colon cancer growth via a non-angiogenic mechanism? *Curr Pharm Des* 2014;20(7):1041-4.
8. Silha J, Krsek M, Sucharda P, et al. Angiogenic factors are elevated in overweight and obese individuals. *Int J Obes* 2005;29(11):1308-14.
9. Renfro LA, Loupakis F, Adams RA, et al. Body mass index is prognostic in metastatic colorectal cancer: Pooled analysis of patients from first-line clinical trials in the ARCAD database. *J Clin Oncol* 2016;34(2):144.
10. Sinicrope FA, Foster NR, Yothers G, et al. Body mass index at diagnosis and survival among colon cancer patients enrolled in clinical trials of adjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2013;119(8):1528-36.
11. Miyazawa-Hoshimoto S, Takahashi K, Bujo H, Hashimoto N, et al. Elevated serum vascular endothelial growth factor is associated with visceral fat accumulation in human obese subjects. *Diabetologia* 2003;46:1483-8.
12. Guiu B, Petit JM, Bonnetain F, et al. Visceral fat area is an independent predictive biomarker of outcome after first-line bevacizumab-based treatment in metastatic colorectal cancer. *Gut* 2010;59(3):341-7.
13. Schlesinger S, Siegert S, Koch M, et al. Postdiagnosis body mass index and risk of mortality in colorectal cancer survivors: A prospective study and meta-analysis. *Cancer Causes Control*. 2014;25:1407-18.
14. Kocak MZ. Comment on 'Impact of performance status on non-small cell lung cancer patients with a PD-L1 tumour proportion score $\geq$ 50% treated with front-line pembrolizumab'. *Acta Oncol* 2021;60(4):564-5.
15. Hopirtean C, Ciuleanu T, Cainap C, et al. Body mass index as a prognostic factor for disease progression in patients with metastatic colorectal Cancer treated with Bevacizumab based systemic therapy. *Acta Endocrinol (Buchar)* 2017;13(4):425.
16. Yavuz BB. Is tumor size effective in gastric cancer prognosis? *Selcuk Med J* 2017;34(2):51-4.
17. Konishi T, Shimada Y, Hsu M, et al. Association of preoperative and postoperative serum carcinoembryonic antigen and colon cancer outcome. *JAMA Oncol* 2018;4(3):309-15.
18. Kwaan MR. Postoperative CEA and other non-traditional risk factors for colon cancer recurrence: Findings from Swedish population-based data. *Ann Surg Oncol* 2020; 27:971-2.
19. Evrimler Ş. The Role Of Magnetic Resonance Imaging In The Evaluation Of Response Of The Locally Advanced Rectal Cancer To The Chemoradiotherapy. *Selcuk Med J* 2021;37(3):209-17.
20. Kadiyran C. Comparison Of The Gadoteric Acid And Gadopentate Dimeglumine Efficiency For Determining Liver Metastases By An Enhanced Mri Of Patients With Gastrointestinal Malignancies. *Selcuk Med J* 2018;34(4):148-54.
21. Dimitrova EG, Chaushev BG, Conev NV, et al. Role of the pretreatment 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography maximal standardized uptake value in predicting outcomes of colon liver metastases and that value's association with Beclin-1 expression. *Biosci Trends* 2017;11(2):221-8.

Regulatory T Cell Ratios in CD19 Deficiency Patients

CD19 Eksikliği Olan Hastalarda Regülatör T Hücre Oranları

 Hatice İrem Efe¹,  Mehmet Ali Karaselek¹,  Şükrü Nail Güner¹,  Şeyma Çelikkbilek Çelik¹,  Sevgi Keleş,
 İsmail Reisli¹

¹Necmettin Erbakan University, Medicine Faculty, Department of Pediatric Immunology and Allergy, Konya, Türkiye

Makale Tarihleri/Article Dates:

Geliş Tarihi/Received: 06 June 2023

Kabul Tarihi/Accepted: 25 January 2024

Yayın Tarihi/Published Online:

24 April 2024

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Mehmet Ali Karaselek,
Necmettin Erbakan University, Medicine Faculty, Department of Pediatric Immunology and Allergy, Konya, Türkiye
e mail: malikaraselek@gmail.com

Açıklama/Disclosure: Yazarların hiçbir, bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkar ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazarlar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedirler.

ÖZET

Amaç: CD19 eksikliği, “doğuştan gelen bağışıklık hataları (IEI)” sınıflandırmasında “baskın antikor eksiklikleri” grubunda yer alan yaygın bir değişken immün yetmezliktir (CVID). CD19 eksikliği, olan hastalarda otoimmün hastalıklar bildirilmiş olup bu hastalarda görülen otoimmün mekanizmalar hakkında literatürde veri bulunmamaktadır. Bu çalışmada CD19 eksikliği olan olgularda Foxp3 ekspresyonu ve düzenleyici T hücre (Treg)’lerin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya CD19 eksikliği tanılı üç hasta, genetiği doğrulanmış 11 taşıyıcı ve akraba olmayan 10 sağlıklı kontrol dahil edildi. Treg hücre oranları akım sitometrik olarak analiz edildi.

Bulgular: Hasta, taşıyıcı ve kontroldeki yardımcı T (Th) ve Treg hücresinin yüzdeleri ve ortalama floresan yoğunluğu (MFI) değerleri karşılaştırıldı. Th lenfosit yüzdeleri ve Treg belirteçlerinin yüzde değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Th yüzdeleri ve Treg yüzey belirteçlerinin yüzdesi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ($p>0,05$), MFI açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Sonuç: CD19 eksikliği olan hastalarda Th ve Treg hücrelerde tespit edilen düşük MFI değerlerinin uygun olmayan T hücre aracılı immün yanıtlarla ilişkili olabileceğini düşündürdü. Ayrıca bu çalışma, CD19 eksikliğinde otoimmünite nedenini araştıran ilk çalışma özelliği taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: CD19, Foxp3, Treg

ABSTRACT

Aim: CD19 deficiency is a common variable immunodeficiency (CVID) that is in the group of “predominantly antibody deficiencies” in “inborn errors of immunity (IEI)” classification. Autoimmune diseases have been reported in patients with CD19 deficiency, and there is no data in the literature on autoimmune mechanisms seen in these patients. In this study, it was aimed to evaluate Foxp3 expression and regulatory T cell (Treg) markers in cases with CD19 deficiency.

Materials and Methods: Three patients diagnosed with CD19 deficiency, 11 genetically confirmed carriers and 10 unrelated healthy controls were included in the study. Treg cell markers were analyzed by flow cytometric analysis.

Results: Percentages and mean fluorescence intensity (MFI) values of helper T (Th) and Treg cell in patients, carriers and controls were compared. There was no statistically significant difference between the groups in terms of Th lymphocyte percentages and percentage values of Treg markers ($p>0.05$). Although there was no statistically significant difference between the groups in terms of Th percentages and percent of Treg surface markers ($p>0.05$), statistical significance was found between the groups in terms of MFI ($p<0.05$).

Conclusion: It suggested that low MFI values detected in Th and Treg cells in patients with CD19 deficiency may be associated with inappropriate T cell-mediated immune responses. In addition, this study is the first to investigate the cause of autoimmunity in CD19 deficiency.

Key words: CD19, Foxp3, Treg



Atıf yapmak için/ Cite this article as: Efe Hİ, Karaselek MA, Güner ŞN, Çelikkbilek Çelik Ş, Keleş S, Reisli İ. Regulatory T Cell Ratios in CD19 Deficiency Patients. Mev Med Sci. 2024; 4(1): 23-27

“This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) (CC BY-NC 4.0)”

INTRODUCTION

CD19 deficiency is a common variable immunodeficiency (CVID) that is in the group of “predominantly antibody deficiencies” in “inborn errors of immunity” classification and was first identified in 2006 by our group in four cases.¹⁻³ To date, only 11 cases of CD19 deficiency have been reported in the literature. In CD19 deficiency, there is a predisposition to autoimmune diseases as well as recurrent infections.^{2,4,5} However, the reasons for this predisposition have not yet been fully elucidated. Regulatory T cells (Treg) are cells that maintain immune tolerance and function in the prevention of autoimmune diseases and are characterized by the expression of CD4, CD25 and fork head box P3 (FoxP3)^{6,7} and the cells secrete suppressor cytokines interleukin (IL)-10 and transforming growth factor-beta (TGF- β).^{1,8} Foxp3, a member of the Fox protein family and functioning as a transcription factor, plays a role as a master regulator in the development and function of Treg cells.^{9,10}

Functional dysfunction of Treg cells may result in inadequate regulation of immune responses and autoimmune diseases.¹⁰ There are no studies on Treg cell in CD19 deficiency where autoimmune diseases can be seen.

In this study, it was aimed to evaluate the surface markers of Treg cell and intracytoplasmic Foxp3 expression in the peripheral blood of individuals with defined CD19 deficiency.

MATERIAL AND METHODS

Patients

The study was performed in the Pediatric Immunology and Allergy Department in January 2023. Three patients diagnosed with CD19 deficiency (c.973_973insA; p.Arg325AlafsX4; GenBank: AH005421.2),^{3,11-13} 11 individuals known to be heterozygous (carrier) genotype for the relevant mutation, and 10 healthy controls were included into the study. The studies reported herein were approved by Institutional Review Board (protocol number 2020/2383). Written informed consent was obtained from participants. Healthy controls were shown not to be patients or carriers in terms of CD19 deficiency by flow cytometry. Two ml blood samples were taken from all patients, carriers and healthy controls into K3-EDTA tubes for flow cytometry analysis.

Flow Cytometry Analysis

Treg cells were evaluated as flow cytometric in peripheral blood samples taken from patients, carriers and healthy controls. For this purpose, surface and intracellular staining was performed using CD25 (PE Cy7-eBioscience, Frankfurt, Germany), CD127 (AlexaFlour 647-eBioscience, Frankfurt, Germany), CD4 (FITC-eBioscience, Frankfurt, Germany) ve FoxP3 (PE-eBioscience, Frankfurt, Germany) monoclonal antibodies (mAb). After staining, cell count was performed with a Becton Dickinson Canto II (BD Biosciences, Heidelberg,

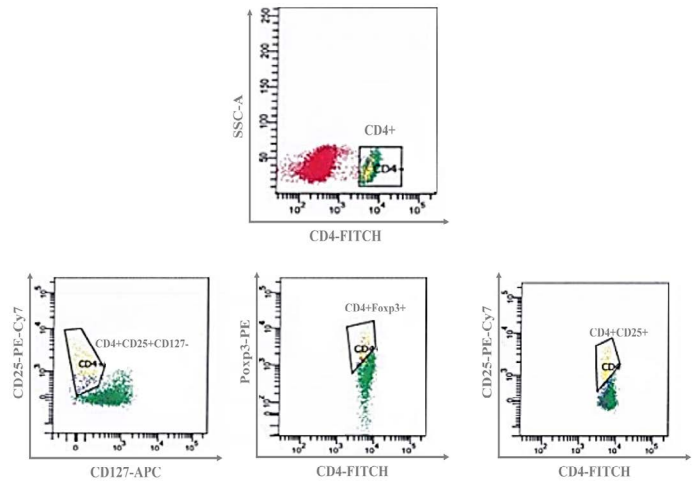


Figure 1. Flow cytometric analysis of Foxp3 expression

Germany) flow cytometer device and (at least 10x10³ cells from each patient and controls) was analyzed with the FACS Diva software version 6.1.3. program (Figure 1). As a result of the analysis, the percentages and mean fluorescence intensity (MFI) values of CD4+ CD25+ CD127-, CD4+ FoxP3 and CD4+ CD25+ cells were determined.

Statistical Analysis

Kruskal-Wallis Test was used for statistical data analysis, and variant test analysis Post-hoc Bonferroni corrected Mann-Whitney U Test was used to compare parameters between groups. $p < 0.05$ was considered statistically significant. Statistical analyzes were performed using the SPSS program (SPSS for windows, USA).

RESULTS

The M/F ratio of the patient group was 1/2, and the mean age was 21.6 ± 10.2 years. The M/F ratio of the carrier group was 6/5, the mean age was 33.2 ± 27.5 years, and the M/F ratio of the control group was 6/6, the mean age was 36.9 ± 4 years. There was no statistically significant difference between the groups in terms of age and gender ($p > 0.05$).

The patient, carrier and control groups were compared in terms of the percentages and MFI of CD4+ Th lymphocyte and Treg cell. The percentages of CD4+ Th lymphocyte (33.7 ± 16.01 in the patient group; 31.3 ± 11.7 in the carrier group; 29.6 ± 9.3 in the control group), CD4+ CD25+ CD127- T cell (5.9 ± 2.2 ; 5.6 ± 1.5 ; 6.6 ± 1.7), CD4+ FoxP3+ cells (6.6 ± 1.1 ; 4.6 ± 1.6 ; 5.8 ± 2.1) and CD4+CD25+ T cells (7.8 ± 2.1 ; 6.8 ± 2.4 ; 6.5 ± 2.1) were similar and no statistically significant results were found in the percentages of these T cells ($p > 0.05$). On the other hand, when evaluated in terms of MFI values, statistical significance was found between the groups (Table 1,

Table 1. Mean fluorescence intensity values of Th and Treg cells of the patient, carrier and control groups

Cells	Patients (n=3) (Mean±SD)	Carriers (n=11) (Mean±SD)	Control (n=10) (Mean± SD)	P value
CD4+	2697±721	2798±1060	5100±1118	p=0.001
CD4+CD25+CD127-	1871-3204	2491-3106	3538-6465	
CD4+ Foxp3	2280±683	2493±122	4370±947	p=0.001
	1508-2807	2283-2654	3061-5685	
CD4+ CD25+	2565±846	2728±231	4458±837	p=0.001
	1589-3103	2481-3183	3122-5394	
	2508±725	2614±169	4526±969	p=0.001
	1725-3156	2411-2938	3226-5617	

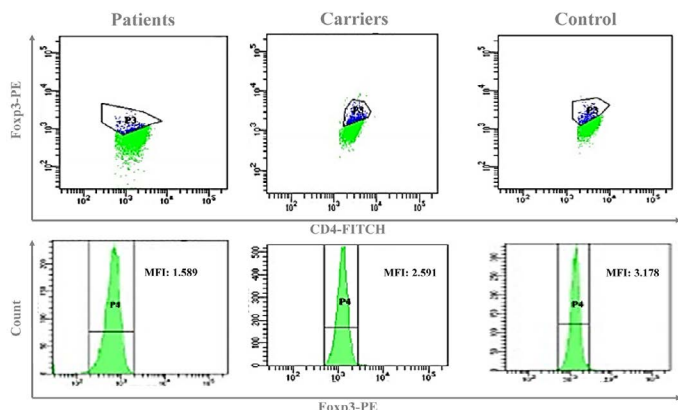
**Figure 2.** Foxp3 MFI values of patients, controls and carriers

Figure 2).

DISCUSSION

CD19 deficiency is a rare, predominantly antibody deficiency. Although frequent infection is a common condition in CD19 deficiency, it can also be seen also autoimmune diseases.^{4,5} However, there is no study in the literature on the mechanism of autoimmune diseases seen (developed/ occurred could be better) in CD19 deficiency. In this study, in which the surface and intracellular markers of Treg cell in the peripheral blood of patients with CD19 deficiency and carriers and compared with the control group. The MFI values of Th and Treg cell were found to be lower than the healthy control. These findings suggested that Th cells might be affected in CD19 deficiency and T cell-mediated immune dysregulation might be related with autoimmunity.

Th cells have an important role in directing immune responses and are usually numerically and functionally affected in ICI. Although there was no statistical difference in terms of the percentages of T cells (CD4 Th cells) in this study between the groups, MFI values were found to be statistically significant ($p<0.05$). The MFI value shows the concentration of the relevant molecule on the cell surface or cell cytoplasm.

The MFI value is often used in flow cytometric analyzes to compare the expression of the target of interest between cell populations and may be directly related to the function of the cell.¹⁴ The low MFI value of Th cells in CD19 deficiency may be related to the functional insufficiency of Th cells.¹⁵ These findings are similar to the findings of a study that showed that impaired responses may develop after Th lymphocyte activation in CD19 deficiency.¹⁵ In the light of these findings, T cell-mediated immune tolerance may be impaired in these patients, and after impaired T lymphocyte immune tolerance, antibody production of B lymphocytes might also be affected, resulting in antibody responses to our own antigens.

Treg cells, a subgroup of Th cells, play an important role in maintaining tolerance to our own antigens and alloantigen unresponsiveness.^{6,16,17} FoxP3 is a crucial transcription factor required to induce and stabilize the specific phenotype and functional properties of Treg cells.¹⁸ Defects in FoxP3 expressing Treg cell development and function can lead to many immunological disease.⁷ Patients with ICI may have various viral and bacterial infections, as well as lymphoproliferation, cancer and autoimmune diseases, and close follow-up of these patients is important as they may occur during the follow-up of the patients.⁹ In this study, the MFI values of Treg cell markers were evaluated in CD19 deficiency and were found to be significantly lower when compared to the control group ($p=0.001$). The low levels of both cell surface markers (CD4, CD25 and CD127) and intracellular marker (Foxp3) of Treg cells in the carrier and patient groups suggested that a T cell-mediated immune dysregulation might be and related with autoimmunity. Systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis-like joint inflammations reported in a proportion of CD19 deficient patients might be explained by impaired Treg cell function.¹⁹ In addition, decreased Foxp3 MFI value may be associated with functionally reduced immune tolerance and subsequent autoimmune diseases. Detection of these findings in CD19 deficiency might indicate that the function of Treg cells is affected and impaired T cell-mediated immune tolerance.

The intracytoplasmic Foxp3 expression of T cell correlates with the number of Treg cell determined by extracellular

staining as the CD4⁺ CD25⁺ CD127⁻ subpopulation. This confirms the correlation between simultaneous high expression of CD25 molecule and low expression of CD127 molecule and expression of intracellular factor Foxp3.^{20,21} In our study, it was seen that the surface markers used to identify the percentages of Treg and the intracellular Foxp3 marker were compatible with each other in all our blood samples (patient, carrier, control). Thus, we thought that our flow cell meter study has complete reliability in itself.

Treg cells carry out their duties in autoimmunity in the immune system, not alone, but by acting together with other Th cell subgroups.²² For example, IL-4 secreted by Th2 cells and IL-17 secreted by Th17 cells negatively affect Treg cell functions.^{23,24} In another study, it was reported that the problem that will occur in Th2 cell groups negatively affects Treg cells and causes the development of autoimmune diseases.²⁵⁻²⁶ The low MFI of molecules in Th cells and Treg cells detected in our study seems to be compatible with the information in the literature.

The limitation of this study is that this is not a functional study as we evaluated the markers of Th and Treg cell using surface and intracytoplasmic staining. We thought that more enlightening data would be obtained on the status of helper T lymphocyte and Treg-related immune dysregulation with further functional studies in CD19 deficiency.

In conclusion, this is the first study to evaluate the markers of Treg cell in CD19 deficiency. We believe that the low MFI value of Th lymphocyte and Treg cell that we detected in our CD19-deficient patients and carriers may be related to T cell-mediated immune dysregulation that may develop in these patients.

Etik Kurul: The studies reported herein were approved by Institutional Review Board (protocol number 2020/2383).

Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.

Sorumlu Yazar: Mehmet Ali Karaselek, Necmettin Erbakan University, Medicine Faculty, Department of Pediatric Immunology and Allergy, Konya, Türkiye.

e-mail: malikaraselek@gmail.com

REFERENCES

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A. et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* 40, 24-64 (2020).
2. Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, et al. The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity [published online ahead of print, 2022 Oct 6]. *J Clin Immunol* 2022;10.1007/s10875-022-01352-z.
3. vanZelm MC, Reisli I, van der Burg M, et al. An antibody-deficiency syndrome due to mutations in the CD19 gene. *N Engl J Med* 2006;354(18):1901-12.
4. Kanegane H, Agematsu K, Futatani T, et al. Novel mutations in a Japanese patient with CD19 deficiency. *Genes Immun* 2007;8(8):663-70.
5. Watanabe R, Ishiura N, Nakashima H, et al. Regulatory B cells (B10 cells) have a suppressive role in murine lupus: CD19 and B10 cell deficiency exacerbates systemic autoimmunity. *J Immunol* 2010;184(9):4801-9.
6. Vignali D, Collison L, Workman C. How regulatory T cells work. *Nat Rev Immunol* 2008;8:523-32.
7. Rajendran A, Tenbrock K. Regulatory T cell function in autoimmune disease. *J Transl Autoimmun* 2021;4:100130.
8. Savage PA, Klawon DEJ, Miller CH. Regulatory T cell development. University of Chicago Annual Review of Immunology 2020;100219-020937.
9. Miyara M, Sakaguchi S. Natural regulatory T cells: Mechanisms of suppression. *Trends Mol Med* 2007;13:108-16.
10. Colamatteo A, Carbone F. Molecular mechanisms controlling Foxp3 expression in health and autoimmunity: From epigenetic to post-translational regulation. *Front Immunol* 2020;10:3136.
11. Efe Hİ, Karaselek MA, Kapaklı H, et al. The Use of RFLP Method in the Diagnosis of CD19 Deficiency. *Genel Med Jog* 2021;31(4)420-2.
12. Karaselek MA, Kapaklı H, Güner ŞN, et al. A Family Screening of CD19 Gene Mutation by PCR-RFLP. *Eur J Clin Exp Med* 2022;20(2):141-5.
13. Artac H, Reisli I, Kara R, et al. B-cell maturation and antibody responses in individuals carrying a mutated CD19 allele. *Genes Immun* 2010;11(7):523-30.
14. Wu YJ, Wang H, Liang JH, et al. Using the geometric mean fluorescence intensity index method to measure ZAP-70 expression in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Onco Targets Ther* 2016;9:797-805.
15. Marta Barreto, Ricardo C Ferreira, Lara Lourenço, et al. Low frequency of CD4⁺CD25⁺ Treg in SLE patients: a heritable trait associated with CTLA4 and TGF beta gene variants. *BMC Immunol* 2009;10-5.
16. Zhou X, Bailey-Bucktrout SL, Jeker LT, et al. Instability of the transcription factor Foxp3 leads to the generation of pathogenic memory T cells in vivo. *Nat Immunol* 2009;10(9):1000-7.
17. Tsuji M, Komatsu N, Kawamoto S, et al. Preferential generation of follicular B helper T cells from Foxp3⁺ T cells in gut Peyer's patches. *Science* 2009;323(5920):1488-92.
18. Wohlfert EA, Grainger JR, Bouladoux N, et al. GATA3 controls Foxp3⁺ regulatory T cell fate during inflammation in mice. *J Clin Invest* 2011;121(11):4503-15.
19. Crispin JC, Martinez A, Alcocer-Varela J. Quantification of regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* 2003; 21:273-6.
20. Cai XY, Luo M, Lin XJ. Expression and significance of Th17 and Treg cells in peripheral blood of patients with systemic lupus erythematosus. 2012; 92:460-3.
21. Kuroki K, Tsuchiya N, Tsao B, et al. Polymorphisms of human CD19 gene: possible association with susceptibility to systemic lupus erythematosus in Japanese. *Genes Immun* 3, 2002; S21-30.
22. Shevryev D, Tereshchenko V. Treg Heterogeneity, Function, and Homeostasis. *Front Immunol* 2020;10:3100.
23. Blair PA, Noreña LY, Flores-Borja F, et al. CD19(+)CD24(hi)CD38(hi) B cells exhibit regulatory capacity in healthy individuals but are functionally impaired in systemic Lupus Erythematosus patients. *Immunity* 2010;32(1):129-40.
24. Yoshizaki A, Miyagaki T, DiLillo DJ, et al. Regulatory B cells control T-cell autoimmunity through IL-21-dependent cognate interactions. *Nature* 2012;491(7423):264-8.

25. Yang WC, Hwang YS, Chen YY, et al. Interleukin-4 Supports the Suppressive Immune Responses Elicited by Regulatory T Cells. *Front Immunol* 2017;8:1508.
26. Wang Y, Su MA, Wan YY. An essential role of the transcription factor GATA-3 for the function of regulatory T cells. *Immunity* 2011;35(3):337-48.

Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Yaşam Doyumu, Umutsuzluk Düzeyleri ve İlişkili Faktörlerin Değerlendirilmesi

Evaluation of Life Satisfaction, Hopelessness Levels and Related Factors in Medical Students

 Hatice Küçükceran¹,  Nazan Karaoğlu¹,  Kezban Elif Çayır¹,  Kerime Merve Küçükşen¹,  Yusuf Can Çukur²

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

²Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dönem 3, Konya, Türkiye

Makale Tarihleri/Article Dates:

Geliş Tarihi/Received: 22 Mart 2024

Kabul Tarihi/Accepted: 05 Nisan 2024

Yayın Tarihi/Published Online:

24 Nisan 2024

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Hatice Küçükceran,
Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

e mail: drhaticeran@gmail.com

ÖZET

Amaç: Tıp fakültesi öğrencilerinin yaşam doyumu ve umutsuzluk düzeylerini belirleyip, birbirlerine etkilerini ortaya koyabilmek amaçlanmıştır.

Gereçler ve Yöntem: Kesitsel ve tanımlayıcı tipte olan çalışmanın verileri, 2021-2022 akademik yılında eğitim gören tıp öğrencilerine Yaşam Doyumu Ölçeği (YDÖ) ve Beck Umutsuzluk Ölçeğinin yer aldığı (BUÖ) anket formu uygulanarak toplandı.

Bulgular: Çalışmaya katılan 315 öğrencinin yaş ortalaması 21,72±2,3 olup %57,8'i (n=182) kadındı. Umutsuzluk ve yaşam doyumlarına etkili faktörler ise; okudukları sınıf, gelirleri, günlük aktivitelerinin olması, sosyal ilişkileri, içine doğdukları kültür, aile ve inandıkları dinin etkileri, yaşadıkları şehirden ve kariyer seçiminden memnuniyetleri ile mezuniyet sonrası kariyer planlarıydı. Preklinik yıllardaki öğrencilerin YDÖ puanı (14,98±4,0) klinik (13,12±3,8) yıllardaki öğrencilerden anlamlı yüksekti (p=0,001). Yaşam doyumu ile umutsuzluk puanı arasında negatif yönde güçlü bir korelasyon vardı (r=-0,618; p<0,001).

Sonuç: Tıp eğitiminde klinik yıllara geçtikçe artan umutsuzluk ve yaşam doyumunda azalma dikkat çekicidir. Yaşanan şehir ve seçilen kariyerdan memnuniyetsizlik öğrencilerin yaşam doyumunu düşüren, umutsuzluğunu artıran önemli iki faktördür.

Anahtar Kelimeler: Tıp eğitimi, tıp öğrencisi, yaşam doyumu, umutsuzluk

ABSTRACT

Aim: It was aimed to determine the levels of life satisfaction and hopelessness of medical faculty students and to reveal their effects on each other.

Materials and Methods: The data of the cross-sectional and descriptive study were collected by applying the Life Satisfaction Scale (LSS) and Beck Hopelessness Scale (BHS) questionnaire to medical students studying in the 2021-2022 academic year.

Results: The mean age of 315 students participating in the study was 21.72±2.3 years and 57.8% (n=182) were female. The factors affecting hopelessness and life satisfaction were: the class they were studying in, their income, having daily activities, social relations, the culture they were born into, the effects of their family and religion they believe in, their satisfaction with the city they live in and their career choice, and their career plans after graduation. The SWLS score of the students in the preclinical years (14.98±4.0) was significantly higher than that of the students in the clinical years (13.12±3.8) (p=0.001). There was a strong negative correlation between life satisfaction and hopelessness score (r=-0.618; p<0.001).

Conclusion: In medical education, increasing hopelessness and decreasing life satisfaction as clinical years pass is remarkable. Dissatisfaction with the city of residence and the chosen career are two important factors that decrease students' life satisfaction and increase their hopelessness.

Key words: Medical education, medical student, life satisfaction, hopelessness

Açıklama/Disclosure: Yazarların hiçbir, bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkar ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazarlar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedirler.



Atıf yapmak için/ Cite this article as: Küçükceran H, Karaoğlu N, Çayır KE, Küçükşen KM, Çukur YC. Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Yaşam Doyumu, Umutsuzluk Düzeyleri ve İlişkili Faktörlerin Değerlendirilmesi. Mev Med Sci. 2024; 4(1): 28-36

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

GİRİŞ

Yaşam doyumu, kişinin kendi standartları ve kendi beklentilerine göre genel olarak yaşamına ilişkin kişisel yargılarını ifade eder (1-3). Yaşam doyumu yüksek olanların stresle baş etme ve problem çözme becerilerinin daha fazla olduğu tespit edilmiştir (4,5). Hekimler daha öğrencilikten, eğitim sürecinden başlayıp meslek hayatları boyunca hem akademik, hem psikolojik, hem de bedensel stres altında olup diğer yandan da diğerlerinin problemlerini çözüp, streslerini hafifletmek zorundadır (6). Hekimlerin temel mesleksi çatışması olan tanrısal şifacı olmakla hekimin önleyemediği ölümü kabul etmek arasındaki ikilem çok çok genç yaşlarda tıp eğitimi ile yaşamaya başlar ve hekimler yaşamları boyunca bununla sınanır (7-10). Wang ve ark. psikolojik dayanaklılığı fazla ve akademik tükenmişliği az olan tıp öğrencilerinin yaşam memnuniyetlerinin daha yüksek olduğunu tespit etmiştir (3). Bu nedenle hekimlerin yaşam memnuniyetleri sadece kendilerini değil toplumu ilgilendirir (9,10). Oysa mevcut kanıtlar tıp fakültesi süresince tıp öğrencilerinin yaşam memnuniyetinin azaldığını göstermektedir (3,7,8,11). Umutsuzluk, kişinin geleceği ve geleceğini değiştirebilme şansı hakkındaki olumsuz duygu, düşünce ve beklentilerini ifade eder. Umutsuzluk süreklilik gösterdiğinde motivasyon kaybıyla sonuçlanır (12). Umutsuzluk, depresyon, stres ve yaşam olaylarıyla başa çıkma becerilerindeki eksikliğin kişileri intihara sürükleyen başlıca risk faktörleri olduğu gösterilmiştir (13). Ne yazık ki, uzun yıllar süren sürekli stres ve yorgunluk nedeniyle tıp öğrencileri sıklıkla depresyon, anksiyete ve umutsuzluk yaşarlar (7,8,14). Bir meta-analizde, tıp öğrencileri %27,2'e varan oranlarda depresyon belirtileri veya depresyon yaşadığı ve bunun toplumda görülenin 2,2-5,2 katı daha yüksek olduğu rapor edilmektedir (15).

Hekim adaylarının tıp fakültesi tercihlerinde gelişen bilim ve teknolojinin etkisiyle son yıllarda değişimler olmakla birlikte hala hekimler için tıp eğitimi seçmekteki değişmeyen motivasyon adanmışlıktır (8-10). Zorlu eğitim süreci, insani sınırlarını zorlayan bedensel ve psikolojik yıpranma ve tüm bunlara rağmen hekim olmayı seçme isteği yaşam doyumlarını sorgulatan bir durumdur (16-19). Koşullar bu kadar kötü ise neden hala tıp fakültelerinin birinci sırada tercih edilmekte olduğu ve sıkıntılarına rağmen hekimlerin bu mesleğe devam ettikleri araştırılması gereken önem ve yaşam doyumu ile ilgili bir konudur. Nitekim literatürde tıp öğrencilerinin tükenmişlik, umutsuzluk, anksiyete, depresyon ve çeşitli ruhsal problemlerine ilişkin giderek artan sayıda çalışma bulunmakla birlikte umutsuzluk ve umutsuzluğun tıp öğrencilerinin yaşam doyumları ile ilişkisi çok tartışılmamış ve araştırılmamış bir konu olmaya devam etmektedir (18, 20, 21). Umut Pandora'nın kutusunda kalan son duygu olarak tüm diğer duyguların hem anası, hem de yavrusu olabilir, umutsuzluk da öyle. İşte bu nedenlerle

bu çalışmada tıp fakültesi öğrencilerinin yaşam doyumu ve umutsuzluk düzeylerini belirleyip, birbirlerine etkilerini ortaya koyabilmek amaçlanmıştır.

GEREÇLER VE YÖNTEM

Kesitsel tipte, tanımlayıcı bir çalışma olan araştırmanın evrenini 2021-2022 eğitim öğretim yılında Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesinde eğitim gören öğrenciler oluşturdu. Çalışmanın yapıldığı akademik yılda 1. sınıfta 282, 2. sınıfta 238, 3. sınıfta 292, 4. Sınıfta 261, 5. sınıfta 245 ve 6. sınıfta 275 olmak üzere toplam 1593 öğrenci eğitim görmekteydi. Örneklem büyüklüğü, hata payı %5, güven aralığı %95 alınarak hesaplandığında minimum 310 olmalıydı. Bu örneklem sayısı evrenin içinde %19,4 civarında bir oran oluşturmaktaydı. Sınıflar arası dengeli dağılım sağlayabilmek için her sınıftaki öğrenci sayısının en az %19,4'üne ulaşılması hedeflendi. Online olarak sosyal medya gruplarında paylaşılan anket formu isimsiz olarak gönüllülük temelinde dolduruldu. Sosyal medya gruplarında yapılan üç defa hatırlatma paylaşımı sonunda katılım sayısı 310'nun üzerine çıktığında sınıflara göre öğrenci sayıları kontrol edilerek veri toplama aşamasına son verildi.

Verilerin toplanması

Literatür doğrultusunda araştırmacılar tarafından oluşturulan anket formu üç bölümden oluşmaktaydı. İlk bölümünde sosyodemografik bilgiler ve mesleki kariyer seçimleri ile ilgili sorular, ikinci bölümde "Yaşam Doyumu Ölçeği", üçüncü bölümde "Beck Umutsuzluk Ölçeği" yer aldı. Anket formunun bölümleri aşağıda detaylandırılmıştır:

1- Sosyodemografik Bilgi Formu: Yaş, cinsiyet, okumakta olduğu sınıf, mesleki kariyer seçiminden memnuniyet durumu, doğduğu kültürün, ailesinin ve inancının hayatına etkisi ile ilgili 17 sorudan oluşmaktadır.

2- Yaşam doyumu ölçeği (YDÖ): Diener ve arkadaşları (1985) tarafından geliştirilen "Yaşam Doyumu Ölçeği'nin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Dağlı ve Baysal (2016) tarafından yapılmıştır (1,22). Likert tipi (1: Hiç Katılmıyorum – 5: Tamamen Katılıyorum) puanlanan ölçekte ters çevrilmiş madde bulunmamaktadır. Ölçekten alınabilecek en düşük ve en yüksek puanlar 5 ve 35 puandır. Yüksek puanlar yaşam doyumunun yüksek olduğunu göstermektedir. Ölçeğin Türkçe formunun Cronbach alfa katsayısı 0,88 olarak bulunmuştur (22).

3-Beck Umutsuzluk Ölçeği (BUÖ): Beck ve ark. tarafından 1974 yılında geliştirilen ölçek, kişinin geleceğe yönelik olumsuz beklentilerini ölçmektedir (23). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Durak ve Palabıykoğlu tarafından 1994 yılında yapılmıştır (24). Ölçek maddelerine verilen cevaplar evet ya da hayır şeklindedir. Ölçekteki madde sayısı 20'dir ve ölçek üç alt boyuttan oluşmaktadır. Ölçek alt boyutları; "Gelecek ile ilgili duygular ve beklentiler"

“Motivasyon kaybı” ve “Umut” şeklindedir. En az 0, en fazla 20 puan alınabilen ölçekte 0-3 puan normal, 4-8 puan hafif, 9-14 puan orta ve 15 puan ve yukarısı yoğun düzeyde umutsuzluğu ifade etmektedir.

Çalışmada kullanılacak ölçekler yayınlanmış ve genel kullanıma açık erişime sunulmuş olduğundan metin içerisinde atfedilerek kaynaklarda gösterildi. Araştırma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun yürütülmüştür.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel analizinde Social Package for Social Sciences (SPSS) versiyon 22.0 kullanılmıştır. Çalışmada elde edilen tüm veriler değerlendirilirken, sayısal verilerin ortalama, standart sapma değerleri hesaplandı. Kolmogorov-Smirnov testi ile normal dağılıma uygunluğu değerlendirildi. Kategorik ve numerik yapıdaki veriler ikili gruplarda Student-t testi üç ve daha fazla gruplarda Oneway Anova testi ile karşılaştırıldı. Oneway Anova testinde gruplar arası anlamlılık post-hoc Tukey testi ile değerlendirdi. Numerik veriler ise Pearson korelasyon analizi yapıldıktan sonra kullanılan ölçeklerin toplam puanları arasında da doğrusal regresyon analizi yapıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya katılan 315 tıp öğrencisinin yaş ortalaması

$21,72 \pm 2,3$ (min:17; maks:30) olup %57,8'i (n=182) kadındı. Her sınıftan öğrenciler olmakla birlikte %22,1'i (n=70) birinci sınıfta, %19,7'si (n=62) de altıncı sınıfta eğitim görmekteydi. Sınıf değişkenleri ilk üç sınıf prelinik sınıflar olarak, dört ve beşinci sınıflar klinik sınıflar olarak, son sınıf ise klinik olmasına rağmen çalışma ve öğrencilik koşulları açısından farklılıklar ve tüm dünyada internlik olarak ifade edildiğinden bu çalışmada da internler olarak kategorize edildi. Öğrencilerin %47,3'ü (n=149) sosyal yaşantısında diğer insanlarla ilişkilerini iyi olarak belirtti. Kişilerle ilişkilerinin sorgulandığı bu soruya verilen cevaplar analiz edilirken bazı gruplarda belirgin olarak az sayıda katılımcı olması nedeniyle gruplar arası birleştirmeye gidildi. ‘Çok iyi-iyi’, ‘orta’, ‘kötü-çok kötü’ olarak üç kategoride incelendi. Öğrencilerin içinde doğduğu kültürün, ailenin ve dini inancın hayatlarına etkisi sorgulandı. “Aldığı tüm kararları veya bazı kararları etkiler” cevabını verenler birinci grup, “emin değilim” veya “aldığım kararlarda etkisi yoktur” cevabını verenler ise ikinci gruba dahil edilerek analiz edildi. Kariyer seçiminden pişmanlık durumuna verilen cevaplar da “pişman değil”, “bazen pişman/emin olmayanlar”, “çokça/her zaman pişman” şeklinde kategorize edildi. Katılımcıların sosyo-demografik özellikleri tablo 1’de gösterilmiştir.

Tüm katılımcıların ortalama yaşam doyumu puanı ortalaması $14,25 \pm 3,9$ (min:5; maks:24) ve Beck umutsuzluk

Tablo 1. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri

	n	%
Cinsiyet		
Kadın	182	57,8
Erkek	133	42,2
Sınıf		
1.Sınıf	70	22,1
2.Sınıf	44	14,0
3.Sınıf	57	18,1
4.Sınıf	38	12,1
5.Sınıf	44	14,0
6.Sınıf	62	19,7
Doğup büyüdüğü yer		
Kentsel bölge	267	84,8
Kırsal bölge	48	15,2
Gelir durumu		
Gelir giderden fazla	108	34,3
Gelir gidere denk	163	51,7
Gelir giderden az	44	14,0
Sigara içme durumu		
Hiç içmemiş	225	71,4
Daha önce içmiş ama bırakmış	32	10,2
Halen içiyor	58	18,4
Günlük yaşantısında aktivitelerde (spor, resim, müzik vb.) bulunma durumu		
Evet	141	44,8
Hayır	174	55,2
Sosyal yaşantısında kişilerle ilişkileri		
Çok iyi	28	8,9
İyi	149	47,3

Tablo 1. devam

Orta	111	35,2
Kötü	21	6,7
Çok kötü	6	1,9
İçinde doğduğu kültürün hayatını etkileme durumu		
Aldığı tüm kararları etkiler	50	15,8
Aldığı bazı kararları etkiler	228	72,4
Emin değilim	28	8,9
Aldığı kararlarda etkisi yoktur	9	2,9
Dini inancın hayatı etkileme durumu		
Aldığı tüm kararları etkiler	83	26,3
Aldığı bazı kararları etkiler	191	60,6
Emin değilim	15	4,8
Aldığı kararlarda etkisi yoktur	26	8,3
Ailenin hayatı etkileme durumu		
Aldığı tüm kararları etkiler	59	18,7
Aldığı bazı kararları etkiler	236	74,9
Emin değilim	16	5,1
Aldığım kararlarda etkisi yoktur	4	1,3
‘O anda’ yaşadığı şehirden memnuniyet durumu		
Memnun	101	32,1
Kısmen Memnun	150	47,6
Memnun değil	64	20,3
Kariyer seçiminden pişmanlık durumu		
Pişman değil	58	18,4
Bazen pişman	148	47,0
Emin değil	41	13,0
Çokça pişman	57	18,1
Her zaman pişman	11	3,5
Akademik başarısını tanımlama durumu		
Çok iyi	14	4,4
İyi	103	32,7
Orta	149	47,3
Kötü	40	12,7
Çok kötü	9	2,9
Mezuniyet sonrası kariyer planı		
Pratisyen hekim olarak çalışmak	26	8,3
Tıpta uzmanlık eğitimine başlamak	229	72,7
Yurt dışında çalışmak	42	13,3
Diğer	18	5,7
Katılımcıların Umutsuzluk düzeyleri (BUÖ’inde aldıkları puanlara göre)		
Normal (3 puan ve altı)	110	34,9
Hafif düzeyde umutsuz (4-8 puan)	104	33,0
Orta düzeyde umutsuz (9-14 puan)	69	21,9
Yoğun düzeyde umutsuz (15 puan ve üzeri)	32	10,2
TOPLAM	315	100

BUÖ: Beck Umutsuzluk Ölçeği

Tablo 2. Ölçek puanlarının demografik verilere göre kıyaslanması

Demografik veriler	YDÖ toplam puanı	‘Gelecek ile ilgili duygular ve beklentiler’ alt boyut puanı	“Motivasyon kaybı” alt boyut puanı	“Umut” alt boyut puanı	BUÖ toplam puanı
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD
Cinsiyet					
Kadın	14,57±3,6	1,57±1,5	2,55±2,0	2,32±2,0	6,45±5,0
Erkek	13,81±4,2	1,83±1,7	2,62±2,1	2,39±2,2	6,84±5,5
P*	0,094	0,174	0,768	0,783	0,514

Tablo 2. devam

Sınıf					
Preklinik sınıflara	14,98±4,0	1,42±1,5	2,37±1,9	1,98±2,0	5,77±5,0
Klinik sınıflar ^b	13,12±3,8	2,21±1,6	2,80±2,0	3,15±2,2	8,16±5,3
Altıncı Sınıf (intern) ^c	13,71±3,4	1,71±1,6	2,87±2,3	2,34±2,0	6,92±5,3
P*	0,001^{ab}	0,001^{ab}	0,139	<0,001^{ab}	0,002^{ab}
Doğup büyüdüğü yer					
Kentsel bölge	14,20±4,0	1,71±1,6	2,63±2,0	2,33±2,1	6,67±5,2
Kırsal bölge	14,5±3,3	1,50±1,5	2,33±2,3	2,48±2,1	6,31±5,4
P*	0,631	0,413	0,359	0,654	0,664
Gelir durumu					
Gelir giderden fazla ^d	15,80±3,6	1,27±1,4	2,26±1,6	1,92±1,9	5,44±4,2
Gelir gidere denk ^e	13,87±3,7	1,72±1,6	2,59±2,1	2,31±2,1	6,62±5,3
Gelir giderden az ^f	11,86±3,9	2,52±1,8	3,36±2,3	3,59±2,2	9,48±5,9
P**	<0,001^{de}	<0,001^{df}	0,007^{df}	<0,001^{df}	<0,001^{df}
	<0,001^{df}	0,010^{ef}		0,001^{ef}	0,003^{ef}
	0,005^{ef}				
Sigara içme durumu					
Hiç içmemiş	14,46±4,01	1,64±1,6	2,53±1,9	2,31±2,0	6,48
Daha önce içmiş					
ama bırakmış	13,81±3,9	1,72±1,8	2,66±1,9	2,06±1,8	6,44
Halen içiyor	13,67±3,6	1,79±1,7	2,76±2,39	2,69±2,3	7,24
P**	0,323	0,821	0,734	0,340	0,604
Günlük yaşantısında aktivitelerde (spor, resim, müzik vb.) bulunma durumu					
Evet	14,99±3,8	1,43±1,6	2,11±1,8	1,91±1,9	5,45±4,9
Hayır	13,64±6,4	1,89±1,6	2,97±2,1	2,71±2,1	7,56±5,3
P*	0,002	0,014	<0,001	0,001	<0,001
Sosyal yaşantısında kişilerle ilişkileri					
Çok iyi-iyi ^g	15,42±3,4	1,32±1,4	2,11±1,8	1,87±1,8	5,30±4,7
Orta ^h	13,38±3,7	1,90±1,5	2,96±2,0	2,70±2,1	7,57±5,0
Kötü-çok kötü ⁱ	10,15±4,2	3,11±1,9	4,15±2,2	4,07±2,3	11,33±5,8
P**	<0,001^{gi}	<0,001^{gi}	<0,001^{gi}	<0,001^{gi}	<0,001^{gi}
	<0,001^{hi}	0,007^{gh}	0,014^{hi}	0,005^{hi}	0,001^{hi}
	<0,001^{gh}	0,001^{hi}	0,001^{gh}	0,002^{gh}	0,001^{gh}
İçinde doğduğu kültürün hayatı etkileme durumu					
Aldığı tüm/					
bazı kararları etkiler	14,41±3,8	1,59±1,6	2,53±2,0	2,23±2,1	6,36±5,4
Emin değil/etkisi yok	13,03±4,1	2,32±1,8	3,00±2,0	3,24±2,1	8,57±5,4
P*	0,045	0,026	0,190	0,006	0,016
Dini inancının hayatını etkileme durumu					
Aldığı tüm/bazı					
kararları etkiler	14,45±3,8	1,63±1,6	2,52±2,0	2,3±2,1	6,45±5,1
Emin değil/etkisi yok	12,90±4,1	2,02±1,8	3,00±2,1	2,7±2,2	7,76±5,5
P*	0,019	0,150	0,165	0,221	0,136
Ailenin hayatı etkileme durumu					
Aldığı tüm/bazı					
kararları etkiler	14,38±3,8	1,63±1,6	2,52±2,0	2,31±2,1	6,46±5,2
Emin değil/etkisi yok	12,25±4,2	2,40±1,6	3,50±1,9	3,05±2,1	8,95±4,8
P*	0,019	0,043	0,039	0,129	0,040
'O anda' yaşadığı şehirden memnuniyet durumu					
Memnun ^g	15,94±3,6	1,09±1,4	1,80±1,7	1,76±1,7	4,65±4,3
Kısmen Memnun ^h	14,20±3,5	1,76±1,6	2,65±1,9	2,31±2,1	6,73±5,1
Memnun değil ⁱ	11,69±3,8	2,42±1,7	3,66±2,2	3,38±2,1	9,45±5,4
P**	<0,001^{gi}	<0,001^{gi}	<0,001^{gi}	<0,001^{gi}	<0,001^{gi}
	<0,001^{hi}	0,003^{gh}	0,002^{gh}	0,094^{gh}	0,004^{gh}
	0,001^{gh}	0,015^{hi}	0,002^{hi}	0,001^{hi}	0,001^{hi}
Kariyer seçiminden pişmanlık durumu					
Pişman değil ^k	11,42±3,4	2,96±1,5	3,68±2,2	3,86±2,1	10,51±5,1
Bazen pişman					
/emin değil	14,66±3,4	1,48±1,4	2,41±1,8	2,08±1,9	5,97±4,6
Çokça/her					
zaman Pişmanm	15,45±4,4	1,16±1,6	2,16±2,0	1,96±2,0	5,17±5,4

Tablo 2. devam

P**	<0,001kl <0,001km	<0,001kl <0,001km	<0,001kl <0,001km	<0,001kl <0,001km	<0,001kl <0,001km
Mezuniyet sonrası kariyer planı					
Pratisyen hekim olarak çalışmak ^p	11,96±4,3	2,54±1,9	3,15±2,8	3,42±2,4	9,12±6,8
Tıpta uzmanlık eğitime başlamak ^r	14,85±3,7	1,41±1,5	2,40±1,9	2,12±2,0	5,93±4,8
Yurt dışında çalışmak ^s	12,60±3,9	2,33±1,7	3,10±1,8	2,50±2,3	8,31±5,3
Diğer ^t	13,78±4,1	2,33±1,7	2,94±1,8	2,35±2,1	7,78±5,4
P**	0,002^{pr} 0,003^{rs}	0,004^{pr} 0,004^{rs}	0,069	0,015^{pr}	0,016^{pr} 0,031^{rs}

YDÖ: Yaşam Doyumu Ölçeği; BUÖ: Beck Umutsuzluk Ölçeği

*Student's t testi

**One-way Anova testi, Px,y: x ve y seçenekleri arası anlamlı (Post-hoc Tukey testi)

toplam puan ortalaması 6,62±5,2 (min:0; maks:20) idi. Cronbach alfa değerleri YDÖ için 0,863, BUÖ için ise 0,897 olarak hesaplandı.

YDÖ toplam puanı, BUÖ toplam ve alt boyut puanları ile cinsiyet arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Aynı zamanda prelinik sınıfların (5,77±5,0) BUÖ toplam puanı klinik sınıflardan (8,16±5,3) anlamlı düşüktü ($p=0,002$). Ölçek puanlarının demografik özelliklerine göre karşılaştırmaları tablo 2'de gösterilmiştir.

Okudukları sınıf ile yaşam doyumu puanı arasında negatif yönde zayıf ($r=-0,192$, $p=0,001$), Beck umutsuzluk puanı ile de pozitif yönde zayıf bir korelasyon saptandı ($r=0,161$, $p=0,004$). Yaşam doyumu ile umutsuzluk puanı arasında negatif yönde güçlü bir korelasyon vardı ($r=-0,618$; $p<0,001$) Doğrusal regresyon analizi yapıldığında yaşam doyumunun toplam puanındaki yüksekliğin %38,2'sinin toplam umutsuzluk puanındaki düşüklüğe atfedilebileceği görüldü ($R^2=0,382$; $F=193,614$) ($p<0,001$).

TARTIŞMA

Umutsuzluk, depresyon ve kaygı evrensel duygulardır ancak hekimlerin ve hekim adaylarının bu duyguları diğer insanlardan ve meslek gruplarından daha çok yaşamaları, sonuçta da daha kaygılı, öfkeli, daha karamsar, daha çok madde bağımlısı ve daha az yaşamın keyfine varan kişiler olmaları kaygı yaratıcı bir durumdur ve araştırılması ve önlem alınması gerekir (7-10). İşte bu nedenle sunulan çalışma, tıp fakültesi öğrencilerinin yaşam doyumunu ve umutsuzluğunu birlikte değerlendiren sadece hekimlik mesleğini ve hekimlerin geleceğini değil tüm toplumun geleceğini ilgilendiren nadir çalışmalardan birisidir. Çalışmanın en önemli bulgusu öğrencilerin umutsuzluğu arttıkça yaşam doyumlarının azalmasıdır. Umutsuzluk ve yaşam doyumlarına etkili faktörler ise okudukları sınıf, gelirleri, günlük aktivitelerinin olması, sosyal ilişkileri, içine doğdukları kültür, aile ve inandıkları dinin etkileri, yaşadıkları şehirden memnuniyetleri, kariyer seçiminden pişmanlık

durumları ile mezuniyet sonrası kariyer planlarıdır.

Cinsiyetin yaşam doyumu ve umutsuzluk üzerine etkisine bakıldığında literatürde farklı sonuçlara ulaşılmaktadır. Sunulan çalışmada bazı önceki çalışmalara benzer şekilde öğrencilerin cinsiyetinin yaşam doyumu ve umutsuzluklarına etkisi bulunamadı (25, 26). Türkiye'de yapılan bir çalışma erkek tıp öğrencilerinde depresyonun daha yaygın olduğunu belirtirken, başka bir çalışma Çinli kadın tıp öğrencilerinin erkek meslektaşlarına göre hayatlarından daha memnun olduğunu, bir başka çalışma ise Polonyalı kadın tıp öğrencilerinin yaşam doyumlarının düşük olduğunu raporlamaktadır (18, 27, 28). Kadınların erkeklere göre stres faktörlerine daha duyarlı olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır (29, 30). Nitekim Aydın ve arkadaşları da tıp fakültesindeki kız öğrencilerde umutsuzluğu daha yüksek bulmuştur (31). Ancak bu çalışmanın da bir kez daha gösterdiği gibi tıp mesleği kadınların istekle ve yoğunlukla seçtiği bir meslek olmaya devam etmekte ve giderek daha çok tıpta feminizasyondan bahsedilmektedir. Gelir durumunun iyiliği, insani temel ihtiyaçların karşılanabilmesi kişilerin yaşam doyumunu artırmaktadır (18, 25, 26, 32). Bu çalışmada da benzer bir sonuçla gelir arttıkça yaşam doyumunun arttığı ve umutsuzluğun azaldığı görülmektedir.

Yapılan çalışmalar yaşam doyumun sağlıklı yaşam davranışları ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır (33-35). Sunulan çalışmada yaklaşık her beş öğrenciden birisi sigara içiyordu. Literatürde sigara içen genç yetişkinlerde yaşam doyumunun içmeyenlere göre daha az olduğu gösteren çalışmalar olmasına karşın bu çalışmadaki sigara içen öğrencilerin yaşam doyumları ve umutsuzluk düzeyleri ile sigara arasında bir ilişki saptanamadı (33, 36-39). Bu çalışmada sağlığı geliştiren davranışlar arasında sayılan spor, resim ve müzik gibi aktivitelerde bulunanların daha umutlu ve yaşamlarından daha doyumlu olduğunun ortaya konması, düzenli fiziksel aktivitenin orta ve geç yetişkinlik döneminde daha iyi yaşam doyumu ile ilişkisini gösteren çalışmaları destekler niteliktedir (33, 34, 40).

Kanıtlar, tıp öğrencileri arasındaki ortak olumlu başa çıkma stratejilerinin, kişinin sınırlarına saygı duyma, öncelikleri belirleme, karşılaştırmalardan kaçınma ve boş zaman etkinliklerine katılma (sinema, okuma, spor, arkadaşlarla ve aileyle buluşma) olduğunu göstermektedir (41). Kişiler arası ilişkilerin iyi olmasının yaşam doyumunu artırdığı ve umutsuzluğu azalttığı bu çalışma ile bir kez daha ortaya konmuştur (42). Ayrıca içinde doğduğu kültürün, ailenin ve dini inancının hayatına etkisi olduğunu ifade edenlerin yaşam doyumunun daha yüksek ve umutsuzluğunun daha az olması koruyucu olduğu düşünülen faktörlerin kabulüdür. Sorun çözmeyi kolaylaştırmak ve stresli yaşam koşullarının olumsuz duygusal sonuçlarını önlemek veya hafifletmek için dini inanç veya davranışları kullanarak dini başa çıkmanın kullanılması beklenen bir durumdur (43). Haider ve arkadaşları dini başa çıkma puanındaki her bir birimlik artış için yaşam doyum puanının yaklaşık %60 arttığını göstermişlerdir (44).

Bu çalışmadaki klinik öncesi yıllarda okuyan tıp öğrencilerinin yaşam doyumunu en yüksek ve umutsuzlukları en düşük düzeydedir. Benzer şekilde Çinli ve Polonyalı tıp öğrencileri de ilk yıllarda hayattan daha fazla keyif almaktadırlar. Bu çalışmaların farklı yanı yaşam doyum puanlarının daha yüksek olmasıdır (27, 35). Aydın ve arkadaşları da birinci sınıf tıp öğrencilerinin, dördüncü sınıflara göre umutsuzluk puanlarının daha düşük olduğunu belirtmektedir (31). Öğrenciler tıp fakültesinde ilerledikçe, sınav baskısı, başarısızlık korkusu, akranları arasındaki yoğun rekabet, boş zaman eksikliği, hastaların acı ve ölümlerine maruz kalma ve algılanan kötü muamele gibi birçok zorlukla karşı karşıya kalırlar (45). Tıp öğrencilerinin yaşadığı bu durumun diğer fakültelerin öğrencilerden de farklı olduğu Belarus'ta yapılan bir çalışmada tıp öğrencilerinin yaşam memnuniyetlerinin diğer öğrenci gruplarına göre daha düşük olması ile dile getirilmiştir (40). Wang ve ark. tıp öğrencilerindeki yaşam doyumunun üç yıldaki değişimini inceledikleri çalışmalarında, akademik tükenmişlik ile yaşam doyumunu arasında olumsuz, tek yönlü bir zamansal ilişki olduğunu belirlemişlerdir (46). Bu nedenle, sınıf temelli pozitif psikoloji dersleri ve ruh sağlığı eğitimi dersleri vermek gibi müdahalelerin akademik tükenmişlik düzeyini azaltma ve yaşam doyumunu artırmada yardımcı olabileceğini göstermektedir (47, 48). Bu çalışmada da klinik sınıflardaki öğrencilerin hem klinik öncesi öğrencilerden hem de son sınıfta olan internlerden daha umutsuz olmaları tıp eğitimi sürecinin etkisini yani klinik yıllarda eğitimin etkisini gösteriyor olabilir. Yaşam doyumunun ilk yıllarda daha iyi olması da bu etkiye bağlanabilir. Oysa ilk yıllardakinin aksine meslek pratiği yapma şansının olduğu, öğrendikleri bilginin ne işe yarayacağını gördükleri yıllar olması, mesleğe daha yakın olma nedeniyle daha umutlu olacaklarını varsaymak mümkündür. Tıp eğitiminin tıp öğrencileri üzerindeki

yıpratıcı etkisi nedeni ile klinik yıllardakiler daha umutsuz ise internlerin daha umutlu olmalarını açıklayabilmek gerekir. Küçükdağ ve arkadaşlarının çalışmasında dönem beşten internliğe geçişte umutsuzluk puanlarında anlamlı düşüş bulunmuştur (49). Bu durumu internlik döneminde sınavların oldukça azalması, hastalarda temas noktasında klinik becerilerini artırma fırsatı bularak gelecek hakkında kaygılarının azalması, aynı zamanda nispeten ekonomik olarak gelirlerinin artması etkilemiş olabilir. Yaşam doyumları açısından kliniğe geçip hastalarla ve meslekle tanışmaları sonrası olan bozulma da dikkat çekicidir. Mesleğin gerekleri hakkında bilgi almadan kariyer tercihi yapmanın etkisi ile bu durumun yaşanmış olabileceği düşünülebilir (18).

Bu çalışmada önceki çalışmalar benzer şekilde öğrencilerin yaşam doyumunu ve umutsuzluk düzeylerinin kariyer seçiminden, yaşanan şehir ve sunduklarından memnuniyetleri ile bariz ilişkili olduğu görülmektedir (7, 9, 18).

SONUÇ

Bu çalışma tıp öğrencilerinin umutsuzluğu ile yaşam doyumları arasındaki negatif ilişkiyi göstermektedir. Ayrıca tıp eğitime daha umutlu ve hayattan daha keyif alarak başlayan öğrencilerde özellikle klinik yıllara geçtikçe artan umutsuzluk ve yaşamdan tat almama dikkat çekicidir. Ancak internlük döneminde klinik yıllardan sonra, mesleğe başlamadan yine daha umutlu ve keyifli yaşamaları hem internlük döneminin artık az da olsa maaş alarak geçirilmesi ile ekonomik durumlarının görece düzelmesi, zorlu eğitimin sonuna gelmesi ile açıklanabilir. Çalışmanın ilginç sonuçlarından biri hayatı üzerinde aile, kültür veya din gibi etkiler olduğunu düşünenlerin yaşam doyumlarının daha fazla ve umutlu olmalarıdır. Bunun nedenini araştıran çalışmalara ihtiyaç olacaktır. Yaşanan şehirden ve kariyer seçiminden memnuniyet öğrencilerin yaşam doyumunu düşüren, umutsuzluğunu artıran önemli iki faktördür. Farkındalıkla ve bilgi alarak meslek ve yaşanacak yer için tercihler yapılması öğrencilerin iyilik haline daha çok katkıda bulunabilir.

Etik Kurul: Araştırmaya başlamadan önce Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan (Tarih: 15.04.2022; Karar Sayısı: 2022/3765) etik kurul izni alınmıştır. .

Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.

Sorumlu Yazar: Hatice Küçükceran, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Konya, Türkiye.

e-mail: drhaticeran@gmail.com

KAYNAKLAR

- Diener E, Emmons RA, Larsen RJ, et al. The satisfaction with life scale. *Journal of Personality Assessment* 1985;49(1):71-5.
- Diener E, Lucas RE, Oishi S. Subjective well-being: The science of happiness and life satisfaction. *Handbook of Positive Psychology* 2002;2:63-73.
- Wang Q, Sun W, Wu H. Associations between academic burnout, resilience and life satisfaction among medical students: a three-wave longitudinal study. *BMC Med Educ.* 2022;22(1):248.
- Kütük H, Hatun O, Ekşi H, et al. Investigation of the relation ships between mindfulness, wisdom, resilience and life satisfaction in turkish adult population. *Journal of Rational-Emotive&Cognitive-Behavior Therapy* 2023;41(3):536-51.
- Mahmoud JS, Staten R, Hall LA, et al. The relation ship among young adult college students' depression, anxiety, stress, demographics, life satisfaction, and coping styles. *Issues Ment Health Nurs.* 2012;33(3):149-56.
- Pagnin D, de Queiroz V. Comparison of quality of life between medical students and young general populations. *Educ Health (Abingdon).* 2015;28(3):209-12.
- Karaoglu N, Seker M. Anxiety and depression levels of preclinic years' medical students and probable effective factors. *TAF Prev Med Bull.* 2011;10:303-12.
- Karaoglu N, Seker M. Is Medical Education Really Stressful? A prospective study in Selcuk University, Turkey. *Kuwait Med J.* 2012;44:104-12.
- Karaoglu N, Coşkun Ö, Budakoğlu İİ. Meram Tıp Fakültesi öğrencilerinin öz anlayışlarına karşın yalnızlık, umutsuzluk ve anksiyete düzeyleri. *TED.* 2017;16(48):49-61.
- Karaoglu N, Batı AH, Şenol Y, et al. Türkiye'de tıp eğitimi tıp öğrencilerinin yalnızlık, anksiyete, depresyon düzeylerini ve empatik eğilimlerini etkiliyor mu? *TED.* 2012;34(34):13-8.
- Kjeldstadli K, Tyssen R, Finset A, et al. Life satisfaction and resilience in medical school—a six-year longitudinal, nationwide and comparative study. *BMC Medical Education* 2006;6(48):1-8.
- Haatainen KM, Tanskanen A, Kylmä J, et al. Stable hopelessness and its predictors in a general population: A 2 year follow-up study. *Suic Life-Threat Behav.* 2003;33(4):373-80.
- Lew B, Huen J, Yu P, et al. Associations between depression, anxiety, stress, hopelessness, subjective well-being, coping styles and suicide in Chinese university students. *PLoS one.* 2019;14(7):e0217372.
- Budakoglu İİ, Karaoglu N, Coşkun Ö. Loneliness, hopelessness, anxiety and self compassion of medical students: Gazi example. *Gazi Medical Journal* 2014;25(4A).
- Rotenstein LS, Ramos MA, Torre M, et al. Prevalence of depression, depressive symptoms, and suicidal ideation among medical students: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;316(21):2214–36.
- Karaoglu N, Seker M, Bodur S. Attitudes and experiences of Selcuk University Medical Faculty students towards computers. *Selçuk Üniversitesi Tıp Dergisi* 2009;25(1):17-25.
- Karaoglu N. Meram Tıp Fakültesinde Tıp Eğitimi ve Bilişimi Anabilim dalı (TEBAD) faaliyetleri: 2011-2012. *Selçuk Tıp Dergisi* 2013;29(1):49-50.
- Karaoglu N, Şeker M. Anxiety and depression in medical students related to desire for and expectations from a medical career. *West Indian Medical Journal* 2010;59(2):196-202.
- Pekcan S, Karaoglu N, Durduran Y, et al. Mesleki eğitim sürecince tıp fakültesi öğrencilerinin 'anne sütü' ve 'bebek dostu hastane' bilgi düzeyi değişimi: Konya örneği. *Selçuk Tıp Dergisi* 2015;31(2):57-61.
- Ertek İE, Özkan S, Candansayar S, et al. Tıp fakültesi öğrencilerinde stres, tükenmişlik ve depresyon. *Gazi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2020;5(1):10-20.
- Akkoyun AZ, Aksu E, Eker Z, et al. Tıp fakültesi öğrencilerinde tükenmişlik sendromu. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2022;25:404-15.
- Dağlı A, Baysal N. Yaşam doyumu ölçeğinin Türkçeye uyarlanması: geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Elektronik Sosyal Bilimler Dergisi* 2016;15(59).
- Beck AT, Weissman A, Lester D, et al. The measurement of pessimism. The Hopelessness Scale. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1974;12(6):861-5.
- Durak A, Palabıykoğlu R. Beck Umutsuzluk Ölçeği geçerlilik çalışması. *Kriz Dergisi* 1994;2(2):311-19.
- Ergin A, Hatipoğlu C, Bozkurt Aİ, et al. Tıp fakültesi öğrencilerinin yaşam doyumu ve öz-bakım gücü düzeyleri ve etkileyen faktörler. *Pamukkale Tıp Dergisi* 2011;4(3):144-51.
- Pınar ŞE, Bilgiç D, Demirel G, et al. Sağlık alanlarında okuyan üniversite öğrencilerinin tükenmişlik ve yaşam doyumları arasındaki ilişki. *TAF Preventive Medicine Bulletin* 2015;14(4):284-92.
- Wang Q, Wang L, Shi M, et al. Empathy, burnout, life satisfaction, correlations and associated socio-demographic factors among Chinese undergraduate medical students: An exploratory cross-sectional study. *BMC Medical Education* 2019;19:1-10.
- Machul M, Bieniak M, Chaldaś-Majdańska J, et al. Lifestyle practices, satisfaction with life and the level of perceived stress of Polish and foreign medical students studying in Poland. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2020;17(12):4445.
- Marcotte D, Fortin L, Potvin P, et al. Gender differences in depressive symptoms during adolescence: Role of gender-typed characteristics, self-esteem, body image, stressful life events, and pubertal status. *Journal of Emotional and Behavioral Disorders* 2002;10(1):29-42.
- Oldehinkel AJ, Bouma EM. Sensitivity to the depressogenic effect of stress and HPA-axis reactivity in adolescence: A review of gender differences. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2011;35(8):1757-70.
- Aydin MO, Ozkaya G, Kafa IM, et al. Hopelessness among medical students caused due to COVID-19 Pandemic linked educational hiatus: A case study of Bursa Uludağ University, Türkiye. *Sustainability* 2023;15(4):3049.
- Chow HP. Life satisfaction among university students in a Canadian prairie city: A multivariate analysis. *Social Indicators Research* 2005;70:139-50.
- Durand-Sanchez E, Ruiz-Alvarado C, Contreras-Valderrama R, et al. Sociodemographic aspects and healthy behaviors associated with perceived life satisfaction in health professionals. *J Prim Care Community Health* 2023;14:21501319221148332.
- Maher JP, Pincus AL, Ram N et al. (2015). Daily physical activity and life satisfaction across adulthood. *Developmental Psychology* 2015;51(10):1407.
- Badura-Brzoza K, Dębski P, Głowczyński P, et al. Life satisfaction and perceived stress versus health promoting behavior among medical students during the COVID-19 pandemic. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2022;19(11):6706.
- Bakı A, Sürücü HA, Çetik S. Hemşirelik öğrencilerinde sağlıklı yaşam biçimi davranışları ve yaşam doyumu arasındaki ilişkinin incelenmesi. *Journal of Academic Research in Nursing* 2020;6(2):229-35.
- Atak H. Yetişkinliğe geçiş yıllarında sigara içme davranışının psikososyal belirleyicileri ve sigara içmenin yaşam doyumu ve öznel iyi oluşla ilişkisi. *Klinik Psikiyatri* 2011;14:29-43.
- Grant N, Wardle J, Steptoe A. The relation ship between life satisfaction and health behavior: A cross-cultural analysis of young adults. *International Journal of Behavioral Medicine* 2009;16(3):259-68.
- Moor I, Lampert T, Rathmann K, et al. Explaining educational inequalities in adolescent life satisfaction: Do health behaviour and

- gender matter? *International Journal of Public Health* 2014;59(2):309-17.
40. Shpakou A, Naumau IA, Krestyaninova TY, et al. Physical activity, life satisfaction, stress perception and coping strategies of university students in Belarus during the COVID-19 pandemic. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2022;19(14):8629.
 41. Soliman M. Perception of stress and coping strategies by medical students at King Saud University, Riyadh, Saudi Arabia. *Journal of Taibah University Medical Sciences* 2014;9(1): 30-5.
 42. Doğan T, Sapmaz F. Kişiler arası ilişki tarzları ve öznel iyi oluş. *Türk Eğitim Bilimleri Dergisi* 2012;10(3):585-602.
 43. Koenig HG. Research on religion, spirituality, and mental health: A review. *The Canadian Journal of Psychiatry* 2009;54(5):283-91.
 44. Haider SI, Ahmed F, Pasha H, et al. Life satisfaction, resilience and coping mechanisms among medical students during COVID-19. *PLoS One*. 2022;17(10):e0275319.
 45. Castaldelli-Maia JM, Martins SS, Bhugra D, et al. Does ragging play a role in medical student depression—cause or effect? *J Affect Disord*. 2012;139(3):291–7.
 46. Wang Q, Sun W, Wu H. Associations between academic burnout, resilience and life satisfaction among medical students: A three-wave longitudinal study. *BMC Med Educ*. 2022;22(1):248.
 47. Wang QH, Du TJ. Implementation of the college student mental health education course (CSMHEC) in under graduate medical curriculum: effects and in sights. *BMC Med Educ*. 2020;20:505.
 48. Zhang XQ, Zhang BS, Wang MD. Application of a classroom-based positive psychology education course for Chinese medical students to increase their psychological well-being: A pilot study. *BMC Med Educ*. 2020;20:323.
 49. Küçükdağ HN, Sönmez CI, Başer DA. Tıp fakültesi öğrencilerinde fiziksel aktivite ile depresif semptomları arasındaki ilişkinin incelenmesi. *Türk Aile Hekimliği Dergisi* 2018; 22(3):157-65.

Factors Affecting Survival in Elderly Rectum Cancer Patients Undergoing Neoadjuvant Chemoradiotherapy

Neoadjuvan Kemoradyoterapi Uygulanan Yaşlı Rektum Kanseri Hastalarda Sağkalımı Etkileyen Faktörler

 Meryem Aktan¹,  Gul Kanyilmaz¹,  Berrin Benli Yavuz¹

¹Necmettin Erbakan University, Medicine Faculty, Department of Radiation Oncology, Konya, Türkiye

Makale Tarihleri/Article Dates:

Geliş Tarihi/Received: 27 February 2024

Kabul Tarihi/Accepted: 11 March 2024

Yayın Tarihi/Published Online:

24 April 2024

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Meryem Aktan,
Necmettin Erbakan University, Medicine Faculty, Department of Radiation Oncology, Konya, Türkiye
e mail: meryemaktan@gmail.com

Açıklama/Disclosure: Yazarların hiçbir, bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkar ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazarlar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedirler.

ÖZET

Amaç: Tüm dünyada yaşlı nüfusun artmasıyla rektum kanserli yaşlı hastaların sağkalımına etkileyen faktörlerin incelenmesi amaçlandı.

Gereçler ve Yöntem: Aralık 2009- Haziran 2021 tarihleri arasında, 65 yaş üstü ve neoadjuvan KRT (nKRT) uygulanmış 171 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların 117 si erkekti ve median yaş 72 idi. Median izlem süresi 40,5 aydı. Hastaların %63 ü nKRT sonrası opere edildi. Ortalama genel sağkalım (GS) opere olanlarda 109 ay, opere olmayanlarda 29 ay idi ($p<0,001$). Kaplan Meier tek değişkenli analizlerde; yaş (<75 vs >75 , $p<0,00$), Karnofsky Performans skalası (KPS, <70 vs >70 , $p=001$), tanı anında lenf nodu durumu (LN+ vs LN-, $p<0,001$), opere olanlarda lenfovasküler invazyon durumu (LVI+ vs -, $p<0,001$) GS etkileyen faktörler olarak bulundu. Yaş gruplarına göre bakıldığında <75 yaşta operasyonun sağkalıma anlamlı katkısı varken ($p<0,001$), 75 yaş üstü hastalarda opere olup olmamanın sağkalıma katkısı gösterilemedi. Benzer şekilde >75 yaşta KPS nin anlamlı katkısı gösterilemedi.

Sonuç: Yaş ilerledikçe komorbid hastalıkların sık ve ağır seyretmesi ve performansı etkileyeceğinden operasyon durumunun sağkalıma etkisinin saptanamamış olabileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Rektum kanseri, radyoterapi, sağkalım

ABSTRACT

Purpose: As the elderly population increases all over the world, it was aimed to examine the factors affecting the survival of elderly patients with rectal cancer.

Materials and Methods: Between December 2009 and June 2021, the data of 171 patients over the age of 65 who underwent nCRT were examined retrospectively.

Results: 117 of the patients included in the study were male and the median age was 72. The median follow-up time was 40.5 months. 63% of the patients were operated after nCRT. Median overall survival (OS) was 109 months in those who were operated on and 29 months in those who were not operated on ($p<0.001$). In Kaplan Meier univariate analyses; age (<75 vs >75 , $p<0.00$), Karnofsky Performance scale (KPS, <70 vs >70 , $p=001$), lymph node status at diagnosis (LN+ vs LN-, $p<0.001$), lymphovascular invasion in operated patient status (LVI+ vs -, $p<0.001$) were found to be factors affecting OS. When looked at by age groups, surgery at age <75 had a significant contribution to survival ($p<0.001$), whereas in patients over 75 years of age, whether or not being operated on had a significant contribution to survival. Similarly, no significant contribution of KPS was shown at the age of >75 .

Conclusion: It was thought that the effect of the operation status on survival may not have been detected, as comorbid diseases become more frequent and severe with age and affect performance.

Key words: Rectal cancer, Radiotherapy, Survival



Atıf yapmak için/ Cite this article as: Aktan M, Kanyilmaz G, Yavuz BB. Factors Affecting Survival in Elderly Rectum Cancer Patients Undergoing Neoadjuvant Chemoradiotherapy. Mev Med Sci. 2024; 4(1): 37-41

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

INTRODUCTION

Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer in both women and men. The median age of diagnosis is 68 for men and 72 for women (1). With the increasing life expectancy all over the world, the number of elderly cancer patients is increasing steadily. In CRC patients, 58% of new cases are ≥ 65 years and 19% are ≥ 80 years. Rectal cancer is the tenth deadliest cancer and accounts for 3.2% of all cancer deaths. (2).

Neoadjuvant chemoradiotherapy (nCRT) followed by curative total mesorectal excision (TME) is the standard treatment and may improve locoregional tumor control, sphincter-saving rates, and survival in locally advanced rectal cancer patients (3,4). Especially preoperative radiotherapy and chemotherapy regimens are better tolerated (5). However, when evaluating current treatment for rectal cancer, elderly patients are not included in large clinical trials. The German CAO/ARO/AIO-94 study included patients under 75 years of age, and the mean age of patients who received preoperative CRT and underwent surgery was 62 years (6). The FFCD 9203 trial evaluated nCRT in ≤ 75 years patient (7). There is little clinical trial evidence describing the benefits and risks of all aspects of rectal cancer care in older adults. (8). Due to the lack of sufficient clinical data for elderly rectal cancer patients, clinicians have difficulty applying standard three-modality treatments to these patients.

Curative treatment of elderly patients can be challenging due to risks of treatment toxicity and underlying comorbidities. The main risk is under- or over-treating them because of their chronological age or degree of frailty. In clinical practice, the rate of receiving any cancer treatment in elderly patients is significantly lower than in younger patients (9). With the rapid increase in the number of elderly cancer patients, the failure of this group of patients to receive standard treatments results in a significant number of undertreated patients. To provide more clinical data regarding treatment outcomes of elderly rectal cancer patients, the data of this group of patients should be investigated in more detail. Thus, studies specific to elderly patients may be more effective and result in similar effects and survival with fewer side effects. The aim of this study is to evaluate the factors affecting the prognosis in patients over 65 years of age who were diagnosed with rectal cancer and received standard treatment.

MATERIALS AND METHODS

Informed consent was obtained from all of the patients before the treatments.

Patients characteristics

We analyzed the medical records of 171 newly diagnosed rectal cancer patients ≥ 65 years who were treated with standard nCRT between November 2009 and June 2021. The patients

who were enrolled in this study had the following inclusion criteria: 1) locally advanced rectal cancer without metastasis at the time of diagnosis; 2) ≥ 65 years of age at diagnosis; 3) patients treated with standard nCRT; 4) available and consistent data from histopathological sections and patient files. The following data were obtained using patient records and electronic records: demographics (sex, age, Karnofsky performance status (KPS) before treatments), radiotherapy techniques and doses, clinical tumor stage, nCRT schedule, surgical status, side effects, post-nCRT pathological and radiological response, date of metastasis or recurrence, death or last follow up and survival time.

Pre-treatment assessment

In the first evaluation, pathological confirmation for all patients was done by tissue biopsy from the primary lesion. Physical examination, digital rectal examination (DRE), thorax, and abdomen computed tomography (CT) were performed. Magnetic resonance imaging (MRI) of the pelvis to stage the nodal status and local transmural extension was performed for all patients. If possible image-guided biopsy and/ or positron emission tomography - computed tomography (PET-CT) and was performed on patients with suspected distant metastasis. According to the AJCC Staging System, seventh edition, clinical stages were recorded (10).

Neoadjuvant treatment protocol

Pelvic radiotherapy (RT) was applied to all patients with clinical or radiological stage T2-T4, with or without positive lymph nodes. RT doses were 45 -54 Gy at 1.8-2 Gy per fraction and were delivered for five sessions per week with three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) or intensity-modulated radiotherapy (IMRT) techniques. During RT, patients received concurrent chemotherapy for approximately 6 weeks. The chemotherapy regimens used were 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin or oral capecitabine. 5-FU and leucovorin at 1000 mg/m²/day on days 1-5 and 29-33. It was given as a continuous infusion for days. Capecitabine was given at 1650 mg/m²/day, started on the same day as RT, and stopped on the last day of RT (11). Weekly hematology and biochemistry tests and physical examinations were performed.

Treatment response to nCRT

An average of 8 weeks after nCRT, all patients underwent MRI to evaluate response. Radiological response to treatment was recorded according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) (12).

Evaluation of efficacy and Follow-up

Follow-up of the patients was done every 3 months for two years, every 6 months for the next 3 years, and then annually. At each control, serum hematology and biochemistry, serum CEA, 19.9 levels, chest radiography, and abdominal ultrasound or CT and MRI were performed, depending

on necessity. Colonoscopy was performed at 1 and 3 years. Treatment-related toxicities were retrospectively graded using the Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAEv4.0) (13).

Statistical analysis

Overall survival (OS) was defined as the time interval from diagnosis time to any cause of death or the last follow-up. Median time to local recurrence (LR) was defined as the time interval from nCRT to any recurrence, clinical, and/or radiological progression. The median time to metastases was defined as the time from the date of RT completion to the date of any distant metastases. Lesions on the anastomosis line or in the pelvic region were considered as LR, and other regions were considered as distant metastases. OS, LR, and metastasis time were estimated with the Kaplan–Meier method. Comparisons of median survival were performed using a Log-rank test. Median values were given with the range (min–max). The Fisher test or chi-2 test or was performed to compare the distribution of patient characteristics. The multivariate analysis was performed using a Cox multivariate analysis. $p < 0.05$ was considered statistically significant. Statistical analyses were performed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) (Windows software program, version 22; Chicago, USA).

RESULTS

Data of 171 patients above 65 years old at the time of initial diagnosis and histologically proven rectal cancer, undergoing nCRT between 2009 and 2021 were analyzed. Of the 171 patients included in the study, 117 were male (68%), 54 were female, and the median age was 72 (65-90 years). A total of 114 patients (66%) were > 75 years. Patients were in good condition, with 157 patients (91.8%) with KPS between 80-100. Patient characteristics (Table 1), complications, and grades (Table 2) are shown in tables.

Median follow-up was 40.5 months (3-156 months). While 94.7% of the patients could receive the planned nCRT, chemotherapy could not be given to only 9 patients. While 109 (64%) patients were operated after nCRT, 62 patients were not operated for various reasons. Low anterior resection was performed in 83 and abdominoperineal resection in 26 of 109 patients who were operated on. Analysis of data after nCRT is shown in Table 3. The median OS was 109 months (74-144 months) in operated patients and 29 months in non-operated patients ($p < 0.001$). Median OS was 89 months (38-140 months) for < 75 years, and 28 months (23-33 months) for above 75 years ($p < 0.001$). And 59 months (43-76 months) for KPS 80- 100, 23,3 months for KPS 70 and under ($p = 0.001$).

Considering the radiological lymph node involvement at the time of diagnosis, the median OS was 46 months in patients with lymph node involvement and 129 months in

Table 1. Patient characteristics

Characteristics	n=171	%
Sex		
Male	117	68%
Female	54	32%
Age (Years)		
Median	72	
Range	65-90	
Patients performance at diagnosis (KPS)		
Median	90	
Range	70-100	
Tumor location		
Distal rectum (0-4. Cm)	63	37%
Mid rectum (5-9. Cm)	68	40%
Proximal rectum (> 10 . Cm)	40	23%
Clinical TNM stages at diagnosis		
T2	6	3.5%
T3	88	51.5%
T4a	62	36%
T4b	13	13%
Lymph node at diagnosis		
Positive	123	72%
Negative	48	28%
Radiotherapy dose		
Median	50 Gy	
Range	25-54 Gy	
Radiotherapy technic		
IMRT	127	74%
3D-CRT	44	26%

Table 2. Complications during nCRT

	n (%)
Leukopenia	
Grade 1	26 (15%)
Grade2	8 (5%)
Grade 3	1 (<1%)
Neutropenia	
Grade 1	14 (8%)
Grade2	5 (3%)
Grade 3	1 (<1%)
Thrombocytopenia	
Grade 1	10 (6%)
Grade 2	5 (3%)
Grade 3	1 (<1%)
Diarhea	
Grade 1	21 (12%)
Grade 2	21 (12%)
Grade 3	8 (5%)
Proctitis	
Grade 1	41 (24%)
Grade 2	28 (16%)
Dermatitis	
Grade 1	68 (40%)
Grade 2	49 (29%)
Grade 3	2 (1%)
Cystitis	
Grade 1	15 (9%)
Grade 2	8 (5%)
Grade 3	1 (<1%)

Table 3. Analysis of data after nCRT

	n=171	%
Type of operation		
LAR	83	48.5%
APR	26	15%
No Operation	62	36.5%
Response to treatment, radiological		
Complete	28	16%
Partial	120	71%
No response	23	13%
Response to treatment, clinical or pathological		
Complete	33	20%
Moderate	63	37%
Minimal	24	14%
No response	2	1%
Missing	49	29%
Lymphovascular invasion		
Negative	82	48%
Positive	27	15.5%
Perineural invasion		
Negative	77	45%
Positive	32	18.5%
Pathologic lymph node involment		
Positive	82	48%
Negative	27	16%

patients without lymph node metastasis ($p<0.001$). When the pathology results of the patients who were operated on after the treatment were examined, the OS was 42.5 months in patients with positive LVI and 129.5 months in negative LVI ($p<0.001$). Similarly, when the presence of PNI was considered, the OS was 31 months in patients with positive PNI and 77 months in patients with negative PNI, but there was no statistically significant difference between the two groups ($p=0.06$).

In the Cox Regression multivariate analysis, all variables except KPS were found to be statistically significant. When the subgroup analysis according to age was performed, although OS was statistically significantly longer in patients under 75 years of age in the operated group ($p<0.001$), the operation could not show any contribution to overall survival in patients over 75 years of age. ($p=0.3$). Similarly, while KPS made a statistically significant contribution to OS in patients under 75 years of age ($p<0.001$), no statistically significant contribution of KPS on OS could be demonstrated in patients over 75 years of age ($p=0.1$).

The median time to LR was 21.9 months (8.6-66.7 months). LR occurred in 14 patients (8%). The most LR occurred in distally located tumors (7 patients). Of the patients with LR, 10 had positive lymph nodes. The median time between diagnosis and metastases was 16.7 months (range 1-66.7 months). distant metastasis developed in 35 patients (20.5%). Liver metastases (25 patients, 14.6%) and lung metastases (16

patients, 9.4%) were the most common ones. Brain, bone, abdomen, and adrenal gland metastases were observed less frequently.

DISCUSSION

The results of our study showed that nCRT and curative TME were well tolerated in elderly rectal cancer patients undergoing surgery. The oncological outcomes of elderly patients were similar to younger patients. It has been shown that surgery has a significant contribution to survival after curative treatments, especially in patients aged 65-75 years. Especially in this patient group, who avoided curative treatments due to their age and were not forced to surgery, it was observed that they could tolerate the treatments well. However, the effect of surgery on overall survival after curative treatments could not be demonstrated due to the presence of comorbid diseases and progressive deterioration in performance, especially in the patient group over 75 years of age. Despite this, this patient group was also able to complete curative radiotherapy and chemotherapy without any serious side effects. Standard treatment in fit elderly patients consists of neoadjuvant 5-FU-based CRT followed by TME. (14). In our study, 94.7% of the patients were able to receive the planned simultaneous CRT, chemotherapy could not be given to only 9 patients. This rate was only 19.7% of patients in another study (15). Although TME with or without preoperative CRT is the standard treatment for rectal cancer, the risk of surgical complications and postoperative mortality increases with age and comorbidities. Analysis of two Dutch databases showed that postoperative complications occurred in approximately 50% of patients over the age of 75 (14). In Badic et. al. (15) studies, 1 and 6-month mortality was 3.3% and 22% respectively.

Recent data show improved long-term survival of older patients compared with younger patients (relative 5-year survival 55% in 2000-2004 vs 64% in 2010-2014) and a greater improvement in survival. (16). In a study of 2992 patients with rectal cancer, the relative survival of patients aged 75 years and older was similar to that of younger patients, provided they survived 1 year after surgery (17). In our study, the median OS was 89 months (38-140 months) for <75 years, and 28 months (23-33 months) for above 75 years. For elderly patients who achieve a complete clinical response after nCRT, a watch-and-wait strategy is also an option to avoid the risks of major surgery. Van de Valk et.al. (18) showed in their study of more than 1000 patients (mean 63.3 years old), with nCRT and then a watch-and-wait approach, 2-year local regrowth was determined as 25%, 5-year OS was 85%, and 5-year disease-specific survival was 94%. In our study, 62 patients were not operated for various reasons and the mean overall survival was 109 months (74-144 months) in operated patients and 29

months in non-operated patients. Results from a multicenter study showed that nCRT and curative TME for rectal cancer were well tolerated in elderly (over 70 years old) rectal cancer patients. Oncological outcomes were similar to younger patients. The 5-year OS rate in the entire cohort was 81.3% and 79.5 percent in the elderly (19).

As a conclusion, In the elderly patient group, curative treatment protocols were generally avoided because of fear of possible complications related to treatments. However, in recent studies, post-surgical survival of patients who had good performance and could tolerate neoadjuvant treatments was found to be similar to the younger group. It has also been shown that surgery has a significant contribution to survival in the elderly patient group. With the help of today's developing treatment methods and imaging techniques, curative treatment protocols can also be applied to elderly patients with good performance.

Etik Kurul: The design of the study was approved by the Ethics Committee and Institutional Review Board of the local ethics committee, where the study was conducted (01.03.2024/2024/4845).

Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.

Sorumlu Yazar: Meryem Aktan, Necmettin Erbakan University, Medicine Faculty, Department of Radiation Oncology, Konya, Türkiye.

e-mail: meryemaktan@gmail.com

REFERENCES

1. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, et.al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut* 2017;66: 683-91.
2. Howlader N, Noone A, Krapcho M, et al. Cancer Statistics Review, 1975-2014 - SEER Statistics, National Cancer Institute. In: SEER Cancer Stat. Rev. 1975-2014. 2016.
3. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: Results of FFC9203. *J Clin Oncol* 2006;24:4620-5.
4. Evrimler S, Kaymaz ZA, Diler H, et.al. The Role of Magnetic Resonance Imaging in The Evaluation of Response of The Locally Advanced Rectal Cancer to The Chemoradiotherapy. *Selcuk Med J* 2021;37(3): 209-17.
5. Kanyılmaz G, Aktan M, Yavuz BB. Current Status of Pre-Operative Radiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *Selcuk Med J* 2020;36(1): 70-8.
6. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731-40.
7. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: Results of FFC9203. *J Clin Oncol* 2006;24:4620-5.
8. Sheikh AR, Yameen H, Hartshorn K. Treatment of Rectal Cancer in Older Adults, *Current Oncology Reports* 2018;(20): 102.
9. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer:

- Incidence, mortality, survival, and risk factors. *Prz Gastroenterol* 2019; 14:89-103.
10. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et.al. AJCC Cancer Staging Manual. American Joint Committee. 7th ed. New York, NY: Springer; 2010.
 11. Hofheinz RD, Wenz F, Post S, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: A randomized, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:579-88.
 12. Nishino M, Jagannathan JP, Ramaiya NH, et.al. Revised RECIST guideline version 1.1: What oncologists want to know and what radiologists need to know. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195:281-9.
 13. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)- CTCAE 4.03 2010- 06-14 QuickReference 5x7.pdf n.d [Accessed 28 February 2017]
 14. De Felice F, Crocetti D, Maiuri V, et al. Locally advanced rectal Cancer: Treatment approach in elderly patients. *Curr Treat Options Oncol* 2020; 21:1.
 15. Badic B, Oguer M, Cariou M, et.al. Ostomy prevalence and survival in elderly patients with stage III and IV rectal cancer. Badic B, Oguer M, Cariou M, et al. Ostomy prevalence and survival in elderly patients with stage III and IV rectal cancer. *Geriatr Gerontol Int* 2021;21:670-5.
 16. Montroni I, Ugolini G, Saur NM, et al. Personalized management of elderly patients with rectal cancer: Expert recommendations of the European Society of Surgical Oncology, European Society of Coloproctology, International Society of Geriatric Oncology, and American College of Surgeons Commission on Cancer. *Eur J Surg Oncol* 2018; 44: 1685-702.
 17. Dekker JW, van den Broek CB, Bastiaannet E, et.al. Importance of the first postoperative year in the prognosis of elderly colorectal cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1533-9
 18. van der Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E et.al. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): An international multicentre registry study. *Lancet* 2018;391:2537-45.
 19. Sung SY, Jang HS, Kim SH, et.al. Oncologic Outcome and Morbidity in the Elderly Rectal Cancer Patients After Preoperative Chemoradiotherapy and Total Mesorectal Excision A Multi-institutional and Case-matched Control Study. *Annals of Surgery* 2019;269(1).

İzole Penil Kurvaturda Modifiye Nesbit Tekniği

Modification of Nesbit's Technique in Penile Curvature

 Müslim Yurtçu¹

¹Biruni Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Makale Tarihleri/Article Dates:

Geliş Tarihi/Recived: 09 Ocak 2024

Kabul Tarihi/Accepted: 25 Mart 2024

Yayın Tarihi/Published Online:

24 Nisan 2024

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Müslim Yurtçu,

Biruni Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
e mail: myurtcu@erbakan.edu.tr

ÖZET

Sağa eğri penisi olan 13 yaşındaki erkek adolesanda; ciddi sosyal ve ürogenital sorun olan ve nadir görülen penil kurvatur (PK) olgusunu sunmaktayız. Genel anestezi altında üretradan mesaneye 10 Fr Silikon Foley kateter yerleştirildi. Glans penis koronasının 1/2 cm proksimalinden sirküler cilt kesisi yapıldı; penis cildi radikse kadar çepeçevre diseke edildi. Sağa kurvatur gösteren penisin sol tarafına, Buck Fasiası (fasia penis profunda) ve daha derindeki Tunika Albuginea'dan geçen 3/0 vikril ile 3 adet paralel plikasyon sütürü konularak kurvatur düzeltilip penis sargıya alındı. Postoperatif dönemde kontrolleri yapılan hastada; 9 yıldan beri penil kurvatur görülmedi. Hastanın yaşam kalitesi ve psikolojik durumu düzeldi. Ürogenital sistem şikayetleri ile başvuran çocuk ve adolesanların ayırıcı tanısında; hipospadias, epispadias, ambiguous genitalia yanında PK da düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: Ürogenital sistem, penil kurvatur, ambiguous genitalia.

ABSTRACT

We aimed to present a rare case with penile curvature to the right side which causes serious social and urogenital problem in a 13-years-old boy. A 10 Fr Foley Catheter was settled to his bladder via urethra as an urethral catheter under general anaesthesia. An incision was made in a circumferential manner from 1/2 cm proximal section of corona of glans penis. Cutis of the penis was freed completely down to the penoscrotal junction. Penile curvature was corrected with three parallel lateral plication sutures with 3/0 vicryl which passed Buck's Fascia (fascia penis profunda) and Tunica Albuginea in the left side of the body of the penis. Postoperative evaluation documented no penile curvature for 9 years' follow-up. The patient has high life quality and has no social problem. Penile curvature should be considered in the differential diagnosis of children and adolescents who are admitted with the urogenital system anomalies in addition to hypospadias, epispadias, and ambiguous genitalia.

Key words: Urogenital system, Penile curvature, ambiguous genitalia.

GİRİŞ

Penis torsiyonu (PT), genellikle saatin tersi yönünde fallusun rotasyonel defektidir. PT çoğunlukla hipospadias, kordi ve kıvrılmış dorsal sünnet derisi ile birlikte görülür. Median rafe, genellikle sola doğru olup shaftın etrafında oblik olarak seyredir. İzole PT 1/80 oranında görülür. 90° den daha az olan PT'lar, sıklıkla semptomatik değildirler ve cerrahi düzeltme gerektirmezler. Zaten fonksiyonel bir soruna neden olmayan PT'ların düzeltilmesi gerekmez. Cerrahi düzeltmede fallusun uygun pozisyona uyumunu sağlamak için, penis cildinin radikse kadar sıyırılması ve penis tabanına kadar fibröz, disgenetik bantların serbestleştirilmesi gerekir. Seyrek olgularda korporal cisimlerin tabanının simfisiz pubise fiksasyonu ya da korporanın rotasyonu için oluşturulan dartos flebi; uygun oryantasyonu sağlamak için gerekli olabilir (1,2). Biz 13 yaşında iken ameliyat ettiğimiz bir erkek çocukta, seyrek görülen izole penil kurvaturu sunmaktayız.

Açıklama/Disclosure: Yazarların hiçbir, bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkar ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazarlar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedirler.



Atıf yapmak için/ Cite this article as: Yurtçu M. İzole Penil Kurvaturda Modifiye Nesbit Tekniği. Mev Med Sci. 2024;4(1): 42-44

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

OLGU SUNUMU

13 yaşında erkek adolesan hastanın ayrıntılı anamnezi alındıktan sonra, sistemik fizik muayenesi yapıldı. Hastanın oldukça stresli olduğu ve penis sağ tarafına doğru eğildiği tespit edildi. Şu anda 22 yaşında olan hastanın 18 yıl önce, 4 yaşında iken doktor tarafından sünnet edildiği; sünnetten önce sağ tarafa penis eğriliğinin olduğu bildirildi (Şekil 1). Çeşitli sağlık kurumlarına başvuran hastaya herhangi bir cerrahi girişim yapılmadığı öğrenildi. Genel anestezi altında hastanın eksternal üretral measından mesaneye 10 Fr Silikon Foley kateter yerleştirildi. Glans penis koronasının 1/2 cm proksimalinden sirküler cilt kesisi yapıldıktan sonra; penis cildi penis radikline kadar çepeçevre diseke edildi. Bu sırada ortaya çıkan kanamaların hemostazı 3/0 vikril ile yapılan ligasyonlarla sağlandı. Sağa kurvatur gösteren penisin sol tarafına, transvers planda Buck Fasiası (fasia penis profunda) ve daha derindeki Tunika Albuginea'dan geçen 3/0 vikril (resorbable sentetik multifilament dikiş) ile 3 adet paralel plikasyon sütürü konularak kurvatur düzeltilti. Daha sonra penis, kan dolaşımını engellemeyecek şekilde klasik cerrahi sünnet sargısı uygulandı. Postoperatif dönemde periodik olarak 9 yıldan beri takip ettiğimiz bu vakada penil kurvatur görülmedi (Şekil 2). Son zamanlara kadar yapılan kontrollerimizde hastada penil duyarlılık ya da erektil fonksiyonlarda anormallik bildirilmedi. Ayrıca hastanın yaşam kalitesi ve psikolojik durumu ile ilgili her hangi bir sorun bulunmamaktadır.



Şekil 1. Sağ tarafa eğri penisin preoperatif görünümü.



Şekil 2. Sağ tarafa eğri penisin postoperatif düzeltilmiş görünümü.

TARTIŞMA

Penil kurvatur (PK), ürogenital sistemde ve özellikle penisteki konjenital anomalilerin oluşturduğu olağan dışı bir patolojidir. Çocuklarda PK'larla ilgili olgu sunumları az sayıdadır. PK'lu pek çok hastanın, fonksiyonel olarak eğri işemenin yanında psiko-sosyolojik problemleri de vardır. Ürogenital anomalili çocukların 1/80'inde izole PK bildirilmiştir. PK'lar, penisin sağa ya da sola doğru eğri yapılarından dolayı anormal yönlerde diürez tipiktir. PK'da idrarın anormal çıkışı dikkat çekecek kadar ciddi olunca; üriner sistem enfeksiyonlarının yanında, genital sistemin fertilitiyi etkileyecek derecede fonksiyonel sorunları da ortaya çıkabilir (1,2).

PK konjenital ya da sonradan olabilir. Konjenital penil kurvatur (KPK), geç adolesan ya da erken erişkin dönemde nispeten seyrek görülebilen bir durumdur. KPK'un görülme insidansı % 0.6 olup; sonradan ortaya çıkan PK'un görülme oranı ise % 0.5-13 arasındadır. Sonradan oluşan PK'un nedenleri; Peyroni Hastalığı (erektil disfonksiyonla karakterize cerrahi tedavi gerektiren hastalık), penil travma, genetik ve familial şartlar ile genital sistem hastalıkları olabilir (3). Fizik muayenede anormal görünüm ve alışılmışın dışındaki istikametteki işeme önemli ipuçları verir. Altın standart tanı

yöntemi; anamnez, fizik muayene ve diürezin niteliğidir.

Eğrilik, boyut ve yerleşimine bağlı olarak, PK'un tedavisi cerrahi yol ile mümkün olabilir. PK'un derecesi, 90° den fazla olduğunda cerrahi endikasyon vardır. Cerrahi tedavi, Buck Fasiası (fasia penis profunda) ve daha derindeki Tunika Albuginea'dan geçen absorbabl sütürü konularak gerçekleştirilir. Seyrek olgularda korporal cisimlerin tabanının simfisiz pubise fiksasyonu ya da korporanın rotasyonu için dartos flebinin oluşturulması ile cerrahi tedavi gerçekleştirilir (1,2). Yapılan bir çalışmada Colles Fasiası'nın diseksiyonu ve non-resorbabl sütür kullanılarak "binary corporoplasty" denilen plikasyon ile mininvaziv korporoplasti tekniği uygulandığı bildirilmiştir (4). Ayrıca eksizyonel korporoplastinin ve ensizyonsuz plikasyonun daha tercih edilir bir yöntem olduğunu savunanlar da vardır (5).

PK'ların düzeltilmesinden sonra % 96.8 oranında başarı sağlanmıştır (4). Bu hastaların çoğunda, duygusal problemler ya da ihmal edilme hikayesi ile birlikte psikolojik patolojilere karşı psikolojik ve psikiyatrik takiplerin yapılması önemlidir. Ebeveynlerle konsültasyon ve davranış tedavisi uygun şekilde yapılırsa, hastanın uzun dönemdeki prognozu mükemmeldir.

Sonuç olarak ürogenital sistem şikayetleri ile başvuran çocuk ve adolesanların ayırıcı tanısında; hipospadias, epispadias, ambiguous genitalia yanında penil kurvatur da düşünülmelidir. Ayrıca sünnet yapılmadan önce penil kurvatur kontrolünün yapılması, cerrahi tedavinin kolay olması açısından önemlidir.

Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.

Sorumlu Yazar: Müslim Yurtçu, Biruni Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.
e mail: myurtcu@erbakan.edu.tr

REFERENCES

1. Murphy JP, Gatti JM. Penile Torsion, in Grosfeld JL, O'Neill JA, Fonkalsrud EW, Coran AG (eds): Pediatric surgery. Philadelphia, Mosby elsevier 2006, p: 1907.
2. Başaklar AC: Bebek ve çocukların cerrahi ve ürolojik hastalıkları. 1. baskı. Ankara, Palme yayıncılık 2006, p: 1551.
3. Sasso F, Vittori M, D'Addessi A, Bassi PF. Penile curvature: An update for management from 20 years experience in a high volume centre. Urologia 2016;83(3):130-8.
4. Rossi A, Alei G, Viscuso P, et al. An original mininvasive corporoplasty technique for penile curvature without circumcision. Arch Ital Urol Androl 2022;94(3):334-8.
5. Sokolakis I, Hatzichristodoulou G. Current trends in the surgical treatment of congenital penile curvature. Review-Int J Impot Res 2020;32(1):64-74.