



**BANDIRMA
ONYEDİ EYLÜL
ÜNİVERSİTESİ**

HMJ
HTD

HIPPOCRATES MEDICAL JOURNAL
HİPOKRAT TIP DERGİSİ

Volume/Cilt: 4

Issue/Sayı: 1

Year/Yıl: 2024



e-ISSN 2791-9935

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

ARAŞTIRMA MAKALELERİ / RESEARCH ARTICLES

Sayfa

Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri Ve Anjiotensin Reseptör Blokörlerinin İnflamasyona Etkisi **1**

Effects of Angiotensin-Converting Enzyme (Ace) Inhibitors And Angiotensin Receptor Blockers On Inflammation

Fulden Küçük Günnur Özbakış Dengiz Zekiye Nur Banoğlu

Karaciğer Yağlanması Over Rezervine Etkisinin Değerlendirilmesi **9**

Fatty Liver Evaluation of the Effect on Ovarian Reserve

Ebru Yeşil Nureddin Cengiz Ahmet Tarık Eminler Zeynep Kahyaoğlu Akkaya Şencan Acar

Huzursuz Bacak Sendromu Hastalarında Kognitif Fonksiyonların Nörofizyolojik ve Nöropsikolojik Olarak Değerlendirilmesi **15**

Neurophysiological And Neuropsychological Assessment Of Cognitive Function In Patients With Restless Legs Syndrome

Burcu Eray Ferah Kızılay Nur Ebru Barcın

OLGU SUNUMU / OLGU SERİSİ / CASE REPORTS

Efficiency of Gastric Decontamination and Activated Charcoal in Beta Blocker (Metoprolol) Poisoning; A Case Report **22**

Beta Bloker (Metoprolol) Zehirlenmesinde Mide Dekontaminasyonu ve Aktif Kömürün Etkinliği; Bir Olgu Sunumu

Gülşen Öztürk Örmeci Hüseyin Evren Öztürkoğlu Oktay Eray Filiz Özyiğit

Coexistence Of Corpus Callosum Splenium Infarct And COVID-19 Pneumonia: A Case Report **26**

Corpus Callosum Splenium Enfarktının COVID-19 Pnömonisi ile Birlikteliği: Bir Olgu Sunumu

Burcu Karpuz Seren Orbay Tutku Seren Hüseyin Tuğrul Atasoy

A Rare Entity: Coexistence of Acute Appendicitis and Cecal Diverticulitis **30**

Nadir Bir Durum: Akut Apendisit ve Çekal Divertikülitin Birlikteliği

Harun Bayram Tolga Kalaycı

EDİTÖRE MEKTUP / LETTER TO THE EDITOR

Unexplored Dimensions in the Diagnosis of Acute Appendicitis: Beyond the Alvarado Score and Imaging Techniques **34**

Alvarado Skoru ve Görüntüleme Tekniklerinin Ötesinde Akut Apendisit Tanısında Keşfedilmemiş Yönler

Serdar Özdemir

The Effect Of Space Travel On The Mental Health Of Astronauts **37**

Uzay Yolculuğunun Astronotların Ruh Sağlığı Üzerine Etkisi

Doğancan Sönmez

Hippocrates Medical
Journal 2024
April

Hipokrat Tıp
Dergisi 2024
Nisan



Değerli araştırmacılar ve bilim insanları,

Dergimizin yayın ve indeks çeşitliliği artarken gönderdikleri çalışmalarını, atıfları ile destek olan siz değerli araştırmacılara bir kez daha canı gönülden teşekkürlerimi ifade etmek istiyorum.

Gelecek sayımızda görüşmek üzere bilim dünyasının tüm araştırmacılarına başarılarının devamını temenni ediyorum, keyifli okumalar diliyorum.

Selam ve saygılarımla.

Prof. Dr. Nureddin CENGİZ

Baş Editör

Dergi Sahibi

Journal Owner

Prof. Dr. İsmail BOZ

Baş Editör

Editor in Chief

Prof. Dr. Nureddin CENGİZ

Editör

Editor in Charge

Assoc. Prof. Çaędaş AKTAN

Assoc. Prof. Naime Meriç KONAR

Asst. Prof. Nergis KAYACAN

Asst.Prof. Pelin TOROS

Bölüm Editörleri

Section Editors

Prof. Dr. Hayrettin TEK MİT

Prof. Dr. Serhat OğUZ

Prof. Dr. Oktay ERAY

Prof. Dr. Ayşe Güldem KİLCİLER

Assoc. Prof. Yasemin  NAL

Assoc. Prof. Yakup BAYKUŞ

Assoc. Prof. Sümevra SAVAŞ

Assoc. Prof. Aykut BAŞER

Asst. Prof. Alkame AKGÜMÜŞ

Asst. Prof. Gülden TAŞOVA YILMAZ

Mizanpaj Editörü

Publish Layout

Asst. Prof. Nergis KAYACAN

Dil Editörü

Language Editor

Asst. Prof. Pelin TOROS

İstatistik Editörü

Statistic Editor

Assoc. Prof. Naime Meriç KONAR

Yayıncı

Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Merkez Yerleşkesi 10200 Bandırma / Balıkesir

Tel: +90 266 606 4755

Faks : +90 266 606 0831

e-posta : hmj@bandirma.edu.tr

Yayın Türü: Süreli / Yılda   Kez

Contact

Bandırma Onyedi Eylül University, Medical Faculty
Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Merkez Yerleşkesi 10200 Bandırma / Balıkesir

Tel : +90 266 606 4755

Faks : +90 266 606 0831

e-posta : hmj@bandirma.edu.tr

Periodical Journal

BİLİMSEL DANIŞMA KURULU EDITORIAL ADVISORY BOARD

Ahmet BALUN	Balıkesir	Hayrettin TEKÜMİT	Balıkesir
Ahmet GÜZEL	Aydın	Hülya YILMAZ BAŞER	Balıkesir
Ali DOĞAN	Balıkesir	İliya Saltırov	Romanya
Alkame AKGÜMÜŞ	Balıkesir	İlker ÇELEN	Manisa
Alperen BAHAR	Ankara	Kemal SARICA	İstanbul
Alpaslan Fedayi ÇALTA	Balıkesir	Kerem TEKE	Kocaeli
Arzu Sevcan ARINKAN	İsveç	Kürşat KÜÇÜKER	Burdur
Asaad AL-SHOUK	Irak	Levent ELMAS	İzmir
Aslı Mete MAHMUTOĞLU	Yozgat	Mehmet GÜLTEKİN	İzmir
Aykut BAŞER	Balıkesir	Mehmet Zahit ÇIRACI	Sakarya
Aykut KEMANCI	Kütahya	Mümtaz Taner TORUN	Balıkesir
Aysel KÜKNER	KKTC	Muzaffer ŞENVELİ	Balıkesir
Ayşe Güldem KİLCİLER	Balıkesir	Nart GÖRGÜ	Balıkesir
Ayşen TİL	Burdur	Mevlüt KELEŞ	Ordu
Berkan ACAR	Konya	Murat UÇAR	Antalya
Barış ESER	Çorum	Nureddin CENGİZ	Balıkesir
Başak GÜNER	Ankara	Nurilla ALDABERGENOVA	Kazakistan
Burak TANRIVERDİ	İsveç	Okan BİLGE	İzmir
Burcu ÇELEN	Manisa	Okan ALKIŞ	Kütahya
Cevriye Ceyda KOLAYLI	Giresun	Özgür KAN	Ankara
Dalip KUMAR	Birleşik Krallık	Rulin DENİZ	Balıkesir
Dilek BİNGÖL AYDIN	İstanbul	Salih POLAT	Amasya
Dilber DURMAZ	Balıkesir	Seda BAŞTÜRK	Isparta
Derya YILMAZ	Isparta	Sefer ÜSTEBAY	Balıkesir
Duygu DURMAZ	Balıkesir	Selçuk HATİPOĞLU	Bilecik
Elmira DJALALİVOVA	Rusya	Serhat OĞUZ	Balıkesir
Efe ARAS	Danimarka	Sinan ÇELEN	Denizli
Emre AYDIN	Balıkesir	Sümevra SAVAŞ	Balıkesir
Emre TAŞKIN	Balıkesir	Şirin AKIN SARI	Balıkesir
Engin AYDIN	Balıkesir	Tamer AKAY	Balıkesir
Eray TUNCE	İstanbul	Tuna ÖNAL	Isparta
Erdal SARI	İstanbul	Tuğberk BAŞTÜRK	USA
Erdem SARI	Balıkesir	Tülay SATI KIRKHAN	Balıkesir
Fevzi BARLAY	Uşak	Türkan TÜZÜN	Denizli
Filiz BAYAR	Balıkesir	Ufuk AKIN	Balıkesir
Filiz ÖZYİĞİT	Balıkesir	Yakup BAYKUŞ	Balıkesir
Furkan UFUK	Denizli	Yağın KIZILKAN	Ankara
Gökçe DÜNDAR	Bursa	Yasemin ÜNAL	Balıkesir
Gülden TAŞOVA YILMAZ	Balıkesir	Yusuf ÖZLÜLERDEN	Denizli
Güngör BİNGÖL	Konya	Zamin HAŞİMOV	Azerbaycan
Hale Nur CAN	Van		

GENEL BİLGİLER

Hipopokrat Tıp Dergisi, Bandırma Onyedli Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi' nin resmi dergisi olup, Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında olmak üzere dörder aylık dönemler halinde bir cilt halinde yayımlanan üç sayıdır. Amacı tıbbın her alanında yüksek kalitede özgün klinik ve deneysel çalışmaları yayımlamaktır. Dergiye gönderilecek tüm yazılar ve ilgili yazışmalar <https://dergipark.org.tr/tr/pub/hmj> internet adresi üzerinden yapılmaktadır. Geçmiş sayılarda yayımlanan çalışmalara da bu adresten ulaşılabilir.

Açık Erişim ve Makale İşleme

Dergi, bilimsel yayınlara açık erişim sağlar. DOI numarasının belirlenmesinin ardından elektronik olarak yayımlanan sayıya ve içeriğinde yer alan yazıların tam metinlerine ücretsiz olarak ulaşılabilir. Yazar(lar)dan yazılarının yayımı için herhangi bir ücret talep edilmez.

Telif Hakkı

Hipopokrat Tıp Dergisi, makalelerin Atıf-Gayri Ticari-Aynı Lisansla Paylaş 4.0 Uluslararası (CC BY-NC-SA 4.0) lisansına uygun bir şekilde paylaşılmasına izin verir. Buna göre yazarlar ve okurlar; uygun biçimde atıf vermek, materyali ticari amaçlarla kullanmamak ve adapte ettiklerini aynı lisansla paylaşmak koşullarına uymaları halinde eserleri kopyalayabilir, çoğaltabilir ve materyalden adapte edebilirler.

Yazı Dili

Derginin yazı dilleri Türkçe ve İngilizcedir. Yazım dili Türkçe olan yazılarda İngilizce, İngilizce olan yazılarda Türkçe özet gönderilmelidir.

Etik Sorumluluk

Deneysel ve klinik araştırmalar, ilaç çalışmaları, bazı olgu sunumlarında uluslararası anlaşmalar (Helsinki Bildirgesi, 2013 revize Laboratuvar Hayvanlarının Bakımı ve Kullanımına İlişkin Kılavuz - <https://www.nap.edu/catalog/5140.html>) uyarınca çalışma protokollerinin Etik Kurul tarafından

onaylanması gerekmektedir. Makale başvuru aşamasında etik kurul onay belgesinin sisteme yüklenmesi gerekmektedir. Deneysel çalışma sonuçlarının bildirildiği makalelerde, tüm hastaların tedaviler hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirildiği ve her hastadan bilgilendirilmiş onam alındığı ifadesi yer almalıdır. Hastaların kişisel bilgilerinin korunması ve ifşa edilmemesi yazarın sorumluluğundadır. Hastanın kimliğini ifşa edebilecek görsellerin kullanılması durumunda, hastanın kendisinden veya yasal temsilcisinden imzalı belge alınmalıdır. Hayvan çalışmalarında, deneklerin acı çekmesini önlemek amacıyla gerekli önlemlerin alındığı açıkça belirtilmelidir. Etik Kurul bilgileri (kurul adı, tarih ve sayı no) yazı içerisinde belirtilmelidir. Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

Yazının Bir Başka Yere Yayın İçin Gönderilmediğinin Beyanı

Her yazar gönderilen yazının, basılı ya da elektronik ortamda, kısmen veya tamamen başka bir yerde daha önce yayımlanmadığı ya da halen yayım için değerlendirmede bulunmadığını beyan etmelidir. Bu, 250 kelimeye kadar olan özetler hariç, sempozyumlar, bilgi aktarımları, kitaplar, davet üzerine yazılan makaleler, elektronik formatta gönderimler ve her türden ön bildirimleri içerir. Dergide yayımlanan yazıların her türlü sorumluluğu (etik, bilimsel, yasal, vb.) yazarlara aittir.

Yayın Hakkının Devri

Makale gönderimi sırasında tüm yazarların ad, soyad, ORCID numaraları, tarih ve imzalarını içeren "Telif Hakkı Devir Formu" yüklenmelidir (<https://dergipark.org.tr/tr/pub/hmj/page/13825>).

Çıkar Çatışması

Çalışmaları ile ilgili taraf olabilecek tüm kişisel ve finansal ilişkilerin bildirilmesinden yazarlar sorumludur. Ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum(lar) varlığında kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vb. ile nasıl bir ilişkinin olduğu veya

herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığı Çıkar Çatışması Formu'na doldurularak sisteme yüklenmeli ve metinde “Çıkar Çatışması” bölümünde belirtilmelidir. Çıkar çatışması formu <https://icmje.org/disclosure-of-interest/translations/turkish-2023.pdf> adresinden edinilmelidir.

İntihal Taraması

Dergiye gönderilen tüm yazılar ön değerlendirme sürecinde intihal tarama programı (iThenticate ve benzerleri) ile sorumlu yazar tarafından en az bir kez taramalı ve tarama raporu başvuru aşamasında sisteme yüklenmelidir. Kabul edilebilir benzerlik oranı %20' nin altıdır. Belirlenen oranın üzerinde benzerliğe sahip yazılar değerlendirmeye alınmadan yazara iade edilir.

Değerlendirme

<https://dergipark.org.tr/tr/pub/hmj> internet adresi aracılığıyla sisteme yüklenen tüm makalelerin ön değerlendirme işlemi, editör tarafından yapılmaktadır. Ön değerlendirme aşamasında uygun bulunan çalışmalar değerlendirme aşamasına geçecek, dergi yazım kurallarına uygun olmayan ya da derginin amacı dışında olan makaleler bu aşamada düzeltilmesi için sorumlu yazara iade edilecek ya da doğrudan reddedilebilecektir. Ayrıca <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf> web adresinde belirtilen Biyomedikal dergilere gönderilen yazılar için gerekli şartlara uygun olmayan yazılar da reddedilebilecektir. Makaleler intihal veya duplikasyon açısından taranır. Bu hususlarda etik sorun olması durumunda, Editöryal Kurul, Yayın Etiği Kurulu (COPE) ilkelerine göre işlem yapacaktır.

Bu aşamayı geçen makalelere en az iki adet çift kör hakem ve bir istatistik editörü atanır. Hakemler, konu ile ilgili uluslararası literatürde yayını olan ve önemli düzeyde atıf alan bağımsız uzmanlar arasından seçilir. Araştırma makaleleri, sistematik derlemeler ve meta-analizler de bir istatistik editörü

tarafından incelenir. Dergiye makale gönderen yazarlar, yanıltıcı ifade ve yazım hataları dahil olmak üzere, makalenin ana fikri muhafaza edilmek koşuluyla, editörün makale üzerinde değişiklik yapabileceğini kabul eder.

Hipopokrat Tıp Dergisi' ne gönderilen makaleler, çift kör hakem denetimli değerlendirmeye tabi tutulur. Her makale, tarafsız bir değerlendirme işlemi için, alanında uzman en az iki bağımsız hakem tarafından incelenir. Editöryal Kurul, editörler veya derginin Editöryal Kurul üyeleri tarafından gönderilen makalelerin değerlendirilmesinde harici ve bağımsız editörlere davet gönderebilir.

Revizyonlar

Revizyonu yapılan makalenin gönderim aşamasında, yazar hakemler tarafından belirtilen her hususa yanıt içeren “Hakemlere Yanıt” dosyasını da göndermelidir. Bu dosyada hakemlerin yorumları, yazarların yanıtları, değişiklik yapılan sayfa, satır numaraları ve ana makalenin ayrıntılı bir nüshası yer almalıdır. Yazardan istenen revizyon 20 gün içinde yapılarak dergiye tekrar gönderilmelidir. Bu süre zarfında gönderilmeyen makaleler için revizyon seçeneği iptal edilebilir. Yazar(lar)ın ilave süreye ihtiyacı olması durumunda, ilk 20 günlük süre dolmadan bunu talep etmesi gerekmektedir.

Yayına Kabul

Kabul edilen makaleler dil, noktalama işaretleri ve biçim açısından kontrol edilir. Makalenin yayın süreci tamamlandığında, bir sonraki sayıdan önce derginin web sayfasında online olarak yayımlanır. Kabul edilen makalenin PDF dosyası sorumlu yazara gönderilir ve iki gün içinde yayın onayı alınır. Gönderilen makalelerin son durumları ve dergiye ilişkin diğer bilgilere <https://dergipark.org.tr/tr/pub/hmj> internet adresinden ulaşılabilir. Yayına kabul edilmeyen yazılar ve bunların ekleri (fotoğraflar, tablolar, şekiller vb.), aksi belirtilmemişse geri gönderilmez.

GENEL YAZIM KURALLARI

- Yazılar tercihen Microsoft Word programı kullanılarak yazılmalıdır. Yazılar 10 punto, Times New Roman karakterinde, A4 (21x29.7 cm) formatında, iki yana yaslı, sayfanın üst, alt, sağ ve sol kenarlarından 2.5 cm boşuk bırakılarak yazılmalıdır.
- Tüm yazı boyunca (başlık, Türkçe ve İngilizce özetler, makale, kaynaklar, tablolar, resimler, grafikler ve altyazılar da dahil olmak üzere) çift satır aralıklı olarak ve sayfanın tüm kenarlarından üçer santimlik boşluk bırakılarak (Kelime işleminin sayfa düzeni ayarlarından) yazılmalıdır.
- Tüm yazılar (1) başlık sayfası, (2) özet, (3) makale, (4) teşekkür yazısı (varsa), (5) çalışmayı destekleyen fon ve kuruluşlar (ifşa gereği olan durumlarda), (6) kaynaklar, (7) tablolar, resimler, grafikler ve (8) altyazılar olarak belirtilmelidir.
- Tüm sayfalar sağ üst köşeden sırayla numaralandırılmalıdır. Sisteme yüklenen, ana metinde (düz metin) yazar ve merkez ismi bulunmamalıdır.
- Yazar ve merkez isimlerini içeren başlık sayfası, sisteme ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir.

YAZI TÜRLERİ

Araştırma makalesi, çift satır aralıklı toplam 20 sayfayı geçmemeli, bir başlık sayfası, bir sayfa Türkçe özet, bir sayfa İngilizce özet, 10 sayfa makale (en çok 2250 kelime), en fazla üç sayfa kaynaklar ve varsa bir sayfa şekil altyazıları olacak şekilde düzenlenmelidir. Tabloların her biri ayrı sayfalarda hazırlanarak gönderilmelidir. Birimler, Uluslararası Birim Sistemi (SI) uyarınca yazılmalıdır.

Olgu Sunumları ve Cerrahi Teknik Yazıları, başlık sayfası, Türkçe ve İngilizce özetler ve

kaynaklar hariç, toplam sekiz sayfayı (1000 kelime) geçmemelidir. Yazıda tablo veya şekil kullanılıyorsa her tablo veya şekil başına yazı 1/2 sayfa veya 125 kelime kısaltılmalıdır. Cerrahi teknik yazıları detaylı görsel açıklama içermelidir.

Editöre Mektup, çift satır aralığı ile yazılmalı, toplam iki sayfayı (en çok 500 kelime) geçmemelidir. Editöre mektup yazılarında tablo ve şekillerin basılmaları ancak istisnai durumlarda söz konusu olabilir.

Türkçe ve İngilizce metinlerde kullanılacak olan kaynaklar içerisinde yerli literatüre yer verilmesi tercih edilmelidir.

Derleme Yazıları, 4000 kelimeyle, editöryel yazılar 2500 kelimeyle sınırlı tutulmalıdır.

Başlık Sayfası

Mümkün olduğunca kısa bir başlık kullanılmalıdır. Yazının başlığı araştırma ve inceleme yazılarında 95 karakteri (her harf ve boşluk bir karakter sayılır), olgu sunumları, mektuplar ve cerrahi teknik yazılarında ise 80 karakteri geçmemelidir. Başlıkta kısaltma kullanılmamalıdır. Başlık Türkçe ve İngilizce olarak yazılmalıdır. Başlığın hemen altına 40 karakteri geçmeyecek bir kısa başlık eklenmelidir.

Yazıda sadece çalışmaya doğrudan katkısı bulunan yazarların ad ve soyadları açık olarak yazılmalıdır. Yazarların altına çalışmanın yapıldığı kurumun açık adı ve şehir yazılmalıdır. Eğer birden fazla kurum (en fazla iki) çalışmaya katılmışsa, her yazarın ait olduğu kurum belirtilmelidir (yazarlar başlık sayfası ve makale dahil olmak üzere yazının hiçbir yerinde unvan kullanılmamalıdır). Çalışmayı destekleyen fon ve kuruluşlar burada belirtilmeli, çalışmanın herhangi bir kongrede sunulması planlanıyor ya da daha önce sunulmuş ise kongre adı, zaman (gün-ay-yıl) ve yer belirtilerek yazılmalıdır. Başlık sayfasının en altına iletişim kurulacak yazarın adı, soyadı, açık adresi, posta kodu, telefon numarası (verilmek isteniyorsa cep telefonu), faks numarası ve mutlaka

e-posta adresi yazılmalıdır. Başlık sayfası, sisteme ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir.

Özetler

Özetler, araştırma yazılarında 250 kelimeyi geçmemelidir. Özetlerde başlık kullanılmamalıdır (başlığın İngilizcesi Başlık sayfasına yazılmalıdır). Türkçe (Amaç, Gereç ve Yöntemler, Bulgular, Sonuç) ve İngilizce özetler (Introduction, Materials and Methods, Results, Conclusion) olmak üzere dört bölümden oluşmalıdır. Olgu sunumları, derlemeler ve cerrahi teknik yazılarında ise bu bölümlere gerek olmayıp özetler 100 kelimeyi geçmemelidir.

Anahtar Kelimeler

En az 3 en fazla 6 adet, Türkçe ve İngilizce olarak yazılmalıdır. Kelimeler birbirlerinden virgül (,) ile ayrılmalıdır. İngilizce anahtar kelimeler “Medical Subject Headings (MESH)”e uygun olarak verilmelidir

(www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html). Türkçe anahtar kelimeler Türkiye Bilim Terimleri’ne uygun olarak verilmelidir (www.bilimterimleri.com).

Ana Metin

- Yazı, Giriş, Gereç ve Yöntemler, Bulgular, Sonuç bölümlerinden oluşmaktadır.
- Giriş bölümünde konuyu ve çalışmanın amacını açıklayacak bilgilere yer verilmelidir.
- Gereç ve Yöntem bölümünde çalışmanın gerçekleştirildiği yer, zaman, çalışmanın planı, hasta özellikleri, cerrahi teknik veya deneysel çalışma yöntemi, verilerin derlenmesi (toplanması), takip yöntemi, kullanılan istatistiksel yöntemler, vb alt başlıklar şeklinde olmalıdır.
- Bulgular bölümünde elde edilen veriler, istatistiksel sonuçları ile beraber verilir.
- Tartışma bölümünde çalışma sonuçları, literatür ile karşılaştırılarak değerlendirilir.
- Sonuç bölümünde, çalışmanın nihai mütalaası bir paragraf ile özetlenir.

- Kaynaklar, şekil ve tablolar yazı içerisindeki geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır.
- Kısaltmalardan mümkün olduğunca kaçınılmalı, eğer kısaltma kullanılacaksa ifadenin ilk geçtiği yerde açıklanmalıdır.
- Metin içindeki tüm ölçüm birimleri uluslararası metrik standartlara uygun olarak verilmelidir. Teşekkür yazıları, ödenekler ve finansal destekler veya teknik yardımları da içerecek şekilde yazının sonunda, referanslardan önce konulmalıdır.

Kaynaklar

Kaynakların kullanılmasında seçici davranılmalı ve çalışmayla doğrudan ilgili kaynaklara yer verilmelidir. Araştırma makalelerinde referans sayısı en fazla 25, olgu bildirim ve cerrahi teknik yazılarında en fazla 6, derlemelerde en fazla 85 ve editöre mektuplarda en fazla 4’ü geçmemesi önerilmektedir. Kişisel temaslardaki bilgi-alışverişleri, hazırlık aşamasındaki makaleler ve diğer basılmamış veriler kaynak olarak gösterilmemelidir. Kaynaklar iki satır aralıklı olarak ayrı bir sayfaya yazılmalı ve yazı içinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır.

Kaynakça Yazım Tipi: Vancouver stili kullanılmalıdır. Bu stilde metin içinde kullanılan kaynaklar numaralandırılarak, metin sonunda bu numaralara karşılık gelen kaynakların detaylı bilgileri verilir.

Kaynaklar Listesi Örneği

Makale için;

Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler)i, makale ismi, dergi ismi, yıl, cilt, sayı, sayfa no’su belirtilmelidir.

Örnek: Baser A, Eliaçık S, Baykam MM, Tan FU. Clinical Manifestations of Overactive Bladder With Migraine as a Comorbidity: A Prospective Cross-Sectional Study. Int Neurourol J. 2020;24(4):375-381. <https://doi.org/10.5213/inj.2040186.093>.

Kitap için; Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler)i, bölüm başlığı, editörün(lerin) ismi, kitap ismi, kaçınıcı baskı olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfalar belirtilmelidir.

Örnek:

Yabancı dilde yayımlanan kitaplar için;

Vissers RJ, Abu-Laban RB. Acute and Chronic Pancreatitis. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds.), Emergency Medicine: A comprehensive Study Guide. 6 st ed. New York: McGraw-Hill Co; 2005. p.573-577.

Türkçe kitaplar için; Gökçe Ö. Peptik ülser. Dilek ON, editör. Mide ve Duedonum. 1. Baskı. Ankara: Anıt Matbaası; 2001. s:265- 276.

On-line yayınlar için format; DOI tek kabul edilebilir on-line referanstır.

Tablolar

Tablolar iki satır aralıklı olarak her biri ayrı word sayfasında hazırlanmalı, her tablonun üstünde numarası ve başlığı olmalıdır. Tabloda kısaltmalara yer verilmişse bu kısaltmaların açılımı altyazı şeklinde tablonun altında ve alfabetik sıraya göre yer almalıdır. Daha önce basılı veya elektronik olarak yayımlanmış tablolardan yararlanıldığında hem yazarı hem de basımevinden yazılı izin alınmalı ve dergi editörlüğüne gönderilmelidir. Tablolar yazı içerisindeki bilginin tekrarı olmamalıdır.

Şekil, Grafik, Resim Altyazıları

Altyazılar iki satır aralıklı olarak ayrı bir sayfaya yazılmalıdır. Metin içerisindeki sıralarına göre numaralandırılmalı ve şekil, grafik ve resimlerde kısaltmalara yer verilmişse, bu kısaltmaların açılımı altyazının altında ve alfabetik sıraya göre yer almalıdır. Mikroskopik resimlerde büyütme oranı ve boyama tekniği açıklanmalıdır. Daha önce basılı veya elektronik olarak yayımlanmış tablolardan yararlanıldığında hem yazarı hem de basımevinden

yazılı izin alınmalı ve dergi editörlüğüne gönderilmelidir. Yüzü saklanmamış ve tanınabilir şekilde görünen şahısların resimlerini kullanırken kendilerinden yazılı izin alınmalıdır.

Şekil, Grafik ve Resimler

Şekil, Grafik ve Resimler ayrı ayrı dosyalar halinde sisteme yüklenir. Her bir şekil, grafik ve resim dosyası için verilen numara dosya ismi olarak kullanılır (örneğin, Figure 1A). Tüm görüntüler 300 Dpi çözünürlükte .JPEG veya .TIFF formatlarında teslim edilmelidir. Basılı veya elektronik ortamda daha önce yayımlanmış her türlü şekil, grafik ve fotoğraf için hem yazardan hem de yayıncıdan (yayın hakkı sahibi) yazılı izin alınmalı ve dergi editörlüğüne gönderilmelidir.

INFORMATION FOR AUTHORS

Hippocrates Medical Journal is the official journal of Bandırma Onyedi Eylül University Faculty of Medicine with three issues published quarterly in April, August, and December to complete a volume. Its aim is to publish high-quality original clinical and experimental studies in all fields of medicine. All submissions to the journal and related correspondence are conducted through the <https://dergipark.org.tr/tr/pub/hmj> website. All previously published articles can also be accessed at this address.

Open Access and Article Processing

The journal provides open access to scientific publications. Following the assignment of a DOI number, the electronically published issue and the full texts of the articles contained therein can be accessed freely. The journal does not request any charges for article processing or article submission.

Copyright

Hippocrates Medical Journal allows articles to be shared in accordance with the Attribution-Non-Commercial-Share Alike License 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) license. Accordingly, writers and readers; they can copy, reproduce and adapt the works from the material, provided that they comply with the conditions of citing appropriately, not using the material for commercial purposes and sharing what they have adapted under the same license.

Language of the journal

The publication language of the journal is either Turkish or English. For articles written in Turkish, an English abstract should be provided, and for articles written in English, a Turkish abstract should be provided.

Ethical Responsibility

In experimental and clinical research, drug studies, and some case reports, study protocols are approved by the Ethics Committee in accordance with international agreements (Declaration of Helsinki,

2013 revised Guide for the Care and Use of Laboratory Animals- <https://www.nap.edu/catalog/5140.html/>) must be approved. During the article submission process, it is necessary to upload the ethics committee approval document to the system. In articles reporting experimental study results, it should be stated that all patients were informed in detail about the treatments and informed consent was obtained from each patient. It is the author's responsibility to protect and not disclose patients' personal information. If images that may reveal the patient's identity are used, a signed document must be obtained from the patient or his legal representative. In animal studies, it should be clearly stated that appropriate precautions were taken to prevent suffering to the subjects. Ethics Committee information (committee name, date, and number) should be stated within the text. The compliance of articles with ethical rules is the responsibility of the authors.

Declaration that the article has not been sent elsewhere for publication

Each author must declare that the submitted manuscript has not been previously published elsewhere, in whole or in part, in print or electronic media, or that it is not currently being evaluated for publication. This includes symposiums, lectures, books, invited articles, submissions in electronic format and preliminary papers of all types, except abstracts of up to 250 words. All responsibilities (ethical, scientific, legal, etc.) of the articles published in the journal belong to the authors.

Copyright Transfer

A "Copyright Transfer Form" including all authors' names, surnames, ORCID numbers, date and signatures should be uploaded to the journal's manuscript submission [submission](https://dergipark.org.tr/tr/pub/hmj/page/13825) (<https://dergipark.org.tr/tr/pub/hmj/page/13825>).

Conflict of Interest

Authors are responsible for disclosing all personal and financial relationships that could be relevant to their work. If there are commercial connections or financial support provided by institutions, the relationship with any commercial products, drugs, companies, etc., should be stated by filling out the Conflict of Interest Form and uploading it to the system. It should be indicated in the "Conflict of Interest" section of the manuscript whether there is a relationship or any conflict of interest. The Conflict of Interest form can be obtained from <https://icmje.org/disclosure-of-interest/translations/turkish-2023.pdf>.

Screening for Plagiarism

All manuscripts submitted to the journal should be scanned by the responsible author using plagiarism detection software (such as iThenticate or similar tools) during the pre-evaluation process, and the scanning report should be uploaded to the system during the submission stage. The acceptable similarity rate, excluding references, is below 20%. Articles with similarity rates exceeding the specified threshold are returned to the author without evaluation.

Evaluation of the Manuscript

Through the website <https://dergipark.org.tr/tr/pub/hmj>, all articles uploaded to the system undergo preliminary evaluation by the editor. Works deemed appropriate at this stage will proceed to the next step, while articles that do not comply with the journal's writing guidelines or are outside the scope of the journal may be returned to the responsible author for revision or directly rejected. Additionally, articles submitted to biomedical journals must meet the criteria outlined at <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>; otherwise, they may also be rejected. Articles are scanned for plagiarism or duplication. In cases of ethical concerns, the

Editorial Board will act in accordance with the principles of the Committee on Publication Ethics (COPE).

Articles that pass this stage are assigned at least two double-blind peer reviewers and a statistical editor. Reviewers are selected from independent experts with publications and significant citations in the international literature relevant to the subject matter. Research articles, systematic reviews, and meta-analyses are also reviewed by a statistical editor. Authors submitting articles to the Hippocrates Medical Journal acknowledge that the editor may make changes to the article, including correcting misleading statements and language errors, while preserving the main idea of the article.

Articles submitted to the Hippocrates Medical Journal undergo double-blind peer review. Each article is reviewed by at least two independent experts in the field to ensure impartial evaluation. The Editorial Board may invite external and independent editors for the evaluation of articles submitted by editors or members of the Editorial Board of the journal.

Revisions

During the submission step of the revised manuscript, the author must also send the "Response to Referees" file, which contains responses to every issue stated by the referees. This file should include referees' comments, authors' responses, page, line numbers where changes were made, and a detailed copy of the main article. The revision requested from the author must be made within 20 days and resubmitted to the journal. The revision option may be canceled for articles not submitted within this period. If the author(s) need additional time, they must request this before the first 20-day period expires.

Acceptance for Publication

Accepted manuscripts are checked for language, punctuation and format. When the publication

process of the manuscript is completed, it is published online on the journal's website before the next issue. The PDF file of the accepted article is sent to the corresponding author and publication approval is received within two days. The latest status of the submitted a manuscripts and other information about the journal can be found at <https://dergipark.org.tr/tr/pub/hmj> web site. Manuscripts that are not accepted for publication and their attachments (photos, tables, verbal, etc.) will not be returned unless otherwise stated.

GENERAL FORMAT

- Manuscripts should preferably be written using Microsoft Word program. The text should be in 10-point size, Times New Roman font, on A4 paper (21x29.7 cm) with 2.5 cm margins on all sides, justified.
- The entire article (including the title, Turkish and English summaries, article, references, tables, photos, grahics and subtitles) should be written double-spaced and with a three-centimeter margin from all edges of the page (from the page layout settings of the word processor).
- All Manuscripts (1) title page, (2) abstract, (3) article, (4) acknowledgment letter (if any), (5) funds and organizations supporting the study (in cases where disclosure is required), (6) references, (7) tables, photos, graphics and (8) subtitles.
- All pages should be numbered sequentially from the upper right corner. The name of the author and the center should not be included in the main text (plain text) uploaded to the system.
- The title page containing the names of the author and center should be uploaded to the system as a separate file.

TYPES OF MANUSCRIPT

Original Article, it should not exceed 20 double-spaced pages in total, and should be arranged as a title page, one page Turkish abstract, one page English summary, 10 pages article (maximum 2250 words), maximum three pages references and one page figure captions, if any. Each table should be prepared and sent on separate pages. Units must be written according to the International System of Units (SI).

Case Reports and Surgical Technique, should not exceed eight pages (1000 words) in total, excluding the title page, Turkish and English abstracts and references. If tables or figures are used in the article, the text should be shortened by 1/2 page or 125 words per table or figure. Surgical technique articles should contain detailed visual explanations.

Letter to the Editor should be written double-spaced and should not exceed two pages in total (maximum 500 words). Printing of tables and figures in letters to the editor may only be possible in exceptional cases. It should be preferred to include local literature among the sources to be used in Turkish and English texts.

Review Articles should be limited to 4000 words, and editorial articles to 2500 words.

Title Page

A title as short as possible should be used. The title of the manuscript should not exceed 95 characters (each letter and space counts as one character) in research and review articles, and 80 characters in case reports, letters and surgical technique articles. Abbreviations should not be used in the title. The title must be written in Turkish and English. A short title not exceeding 40 characters should be added immediately below the title.

In the manuscript, only the names and surnames of the authors who directly contributed to the study should be written clearly. The full name of the institution where the study was conducted and the city should be written under the authors. If more than

one institution (maximum two) participated in the study, the institution to which each author belongs should be stated (authors should not use titles anywhere in the manuscript, including the title page and the article). The funds and organizations supporting the study should be stated here, and if the study is planned to be presented at any congress or has been presented before, the name of the congress, time (day-month-year) and place should be stated. The name, surname, full address, postal code, telephone number (mobile phone number if desired), fax number and e-mail address of the author to be contacted should be written at the bottom of the title page. The title page must be uploaded to the system as a separate file.

Abstract

Abstracts should not exceed 250 words in research papers. Titles should not be used in abstracts (the English version of the title should be written on the Title page). It should consist of four sections: Turkish (Introduction, Materials and Methods, Results, Conclusion) and English summaries (Introduction, Materials and Methods, Results, Conclusion). In case reports, reviews and surgical technique articles, these sections are not required and abstracts should not exceed 100 words.

Keywords

At least 3 and at most 6 should be written in Turkish and English. Words must be separated from each other with a comma (.). English keywords should be given in accordance with “Medical Subject Headings (MESH)”

(www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html).

Main Text

- Manuscript, consists of Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion and Conclusion sections.
- In the Introduction section, information that will explain the subject and the purpose of the study should be included.

- In the Materials and Methods section, there should be subheadings such as the place where the study was carried out, time, study plan, patient characteristics, surgical technique or experimental study method, compilation (collection) of data, follow-up method, statistical methods used, etc.
 - In the Results section, the data obtained are given with their statistical results.
 - In the Discussion section, the study results are evaluated by comparing them with the literature.
 - In the Conclusion section, the final opinion of the study is summarized in one paragraph.
 - References, figures and tables should be numbered according to the order of their appearance in the text.
 - Abbreviations should be avoided as much as possible; if an abbreviation is to be used, it should be explained at the first mention of the expression.
 - All units of measurement in the text must be given in accordance with international metric standards.
- Acknowledgments, including grants and financial support or technical assistance, should be placed at the end of the article, before references.

References

The use of sources should be selective and sources directly relevant to the study should be included. It is recommended that the number of references should not exceed 25 in research articles, 6 in case reports and surgical technique articles, 85 in reviews, and 4 in letters to the editor. Information exchanges through personal contacts, articles in preparation and other unpublished data should not be cited as sources. References should be written on a separate page, double-spaced, and numbered in the order in which they appear in the text.

Reference Citation Style: Vancouver style should be used. In this style, sources cited within the text are numbered, and detailed information corresponding to these numbers is provided at the end of the text.

Example of References List

Format for articles: The authors' last name(s) and initial(s), article title, journal name, year, volume, issue, and page number(s) should be specified. Example: Baser A, Eliaçık S, Baykam MM, Tan FU. Clinical Manifestations of Overactive Bladder With Migraine as a Comorbidity: A Prospective Cross-Sectional Study. *Int Neurorol J.* 2020;24(4):375-381. <https://doi.org/10.5213/inj.2040186.093>.

Format for books; initials of author's names and surnames, chapter title, editor's name, book title, edition, city, publisher, date and pages. Example: Vissers RJ, Abu-Laban RB. Acute and Chronic Pancreatitis. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds.), *Emergency Medicine: A comprehensive Study Guide.* 6 st ed. New York: McGraw- Hill Co; 2005. p.573-77.

Format for on-line-only publications; DOI is the only acceptable on-line reference.

Tables

Tables should be prepared on a separate word page, double-spaced, and each table should have a number and title above it. If abbreviations are included in the table, the expansions of these abbreviations should be included in the form of subtitles below the table and in alphabetical order. When using previously printed or electronically published tables, written permission must be obtained from both the author and the printing house and sent to the journal editor. Tables should not repeat the information in the text.

Figure Legends

Subtitles should be written on a separate page, double spaced. They should be numbered according to their order in the text, and if abbreviations are included in figures, the expansions of these abbreviations should be placed under the subtitle and in alphabetical order. In microscopic figures, the magnification rate and staining technique should be explained. When using previously printed or electronically published tables, written permission must be obtained from both the author and the

printing house and sent to the journal editor. When using images of individuals whose faces are not hidden and are visible in a recognizable manner, written permission must be obtained from them.

Figures

Figures are uploaded to the system as separate files. For each image file, the figure number is used as the file name (for example, Figure 1A). All figures must be submitted in .JPEG and .TIFF formats at 300 Dpi resolution. For all types, figures previously published in print or electronic media, written permission must be obtained from both the author and the publisher (publishing right holder) and sent to the journal editor.

Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri Ve Angiotensin Reseptör Blokörlerinin İnflamasyona Etkisi

Effects Of Angiotensin-Converting Enzyme (Ace) İnhibitors And Angiotensin Receptor Blockers On İflammation

Fulden KÜÇÜK¹, Günnur Özbakış DENGİZ², Z. Nur BANOĞLU³

¹Özel Muayenehane, Bursa, TÜRKİYE

²Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Zonguldak, TÜRKİYE

³Emekli

Yazışma Adresi / Correspondence:

Fulden KÜÇÜK

e-mail : drfuldenkucuk@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 02.04.2024 Kabul Tarihi / Accepted: 17.04.2024

 Fulden KÜÇÜK <http://orcid.org/0000-0002-7929-3453> drfuldenkucuk@gmail.com

 Günnur Özbakış DENGİZ <http://orcid.org/0000-0003-1117-3575> gunnurozbakis@gmail.com

 Zekiye Nur BANOĞLU <http://orcid.org/0000-0002-2584-5822> zenur@hotmail.com

Hippocrates Medical Journal / Hippocrates Med J 2024, 4(1): 1-8 DOI:<https://doi.org/10.58961/hmj.1463765>



Abstract

Introduction Renin-Angiotensin system is an important system which has affected on renal, cardiovascular, inflammatory and adrenal functions. Drugs blocking this system at enzyme and receptor levels are frequently used at therapies of acute myocardial infarction, congestive heart failure, hypertension, diabetic nephropathy - proteinuria. This study aimed to reveal the effects of drugs that block this system on inflammation.

Materials and Methods In our study, the effects of three different doses of Angiotensin Converting Enzyme (ACE) inhibitors (captopril, enalapril, lisinopril) and angiotensin receptor (AT1) blocker losartan, were tested with carrageenan model on acute phase of inflammation and with cotton pellet granuloma model on chronic phase of inflammation in rats.

Results In carrageenan model, at the second hours of the inflammation, while captopril (100 mg/kg) showed insignificant antiinflammatory effect, enalapril (20 mg/kg) and lisinopril (50 mg/kg) presented proinflammatory effects at rates of 33.35 % and 16.91 % (p<0.05). At same hour, losartan, 50 mg/kg, decreased the inflammation at rate of 43.69 %, this result was significant statistically, compared to control and diclofenac groups (p<0.05). In the cotton pellet model, antiproliferative effects of captopril, enalapril, lisinopril, losartan, diclofenac (25 mg/kg) and prednisolone (10 mg/kg) were calculated at rates of 35.78 %, 36.87 %, 24.06 %, 30.19 %, 58.36 % and 55.11 %, respectively, and these results were significant statistically, compared to control group (p<0.05).

Conclusion ACE inhibitors presented the proinflammatory effects in carrageenan induced acute paw oedema model, significant antiproliferative effects in chronic inflammation models. Losartan, Angiotensin receptor blocker, showed significant antiinflammatory effects in both acute and chronic inflammation models. It was thought that AT1 receptors had played important role in these effects of losartan.

Keywords Captopril, enalapril, losartan, paw edema, cotton pellet, inflammation

Özet

Amaç Renin Anjiotensin Sistemi(RAS) renal, kardiyovasküler, inflamatuvar ve adrenal fonksiyonlara etki eden önemli bir sistemdir. Bu sistemi enzim ve reseptör düzeyinde bloke eden ilaçlar, akut myokard infarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, diyabetik nefropati-proteinüri tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışma, bu sistemi bloke eden ilaçların inflamasyon üzerindeki etkilerini ortaya koymayı amaçlamıştır.

Gereç ve Yöntemler Çalışmamızda üç farklı dozda uygulanan Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (kaptopril, enalapril, lisinopril) ve Anjiotensin reseptör (AT1) blokleri losartan'ın inflamasyonun akut fazına etkileri karragenin inflamasyon modelinde, kronik fazına etkileri ise koton pellet granüloma modelinde sıçanlarda test edildi.

Bulgular Karragenin modelinde, inflamasyonunun 2. saatinde kaptopril (100 mg/kg) önemsiz bir antiinflamatuvar etki yaparken, enalapril (20 mg/kg) ve lisinopril (50 mg/kg) %33.35, ve %16.91 oranlarında proinflamatuvar etki yapmışlardır (p<0.05). Losartan(50 mg/kg) aynı saatte inflamasyonu % 43.69 oranında azaltmıştır, bu azalma kontrol ve diklofenak gruplarına oranla istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05).Koton pellet modelinde, kaptopril, enalapril, lisinopril, losartan, diklofenak (25 mg/kg) ve prednisolon'un (10 mg/kg) antiproliferatif etkileri sırasıyla % 35.78, % 36.87, % 24.06, %30.19 % 58.36 ve % 55.11 olarak saptanmıştır ve bu sonuçlar kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05).

Sonuç ADE inhibitörleri akut pençe ödemi modelinde proinflamatuvar, kronik inflamasyon modelinde belirgin antiproliferatif etki sergilemiştir. Losartan, hem akut hem kronik modelde önemli derecede antiinflamatuvar etki göstermiştir. Losartan'ın bu etkisinde AT1 reseptörlerin rol oynadığı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler Kaptopril, enalapril, losartan, pençe ödemi, koton pellet, inflamasyon

GİRİŞ

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADEİ), konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, diyabetik nefropati ve ona bağlı proteinüri, akut myokard infarktüsü (MI) tedavisi ve sekonder profilaksisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. ADEİ'lerden sonra Anjiyotensin reseptör blokörleri (ARB)'de tedavide aynı amaçla kullanılmak üzere piyasaya girmiştir (1). ARB'ler hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliğinde ADEİ'ler kadar etkilidirler. ADEİ'ler gibi diyabetik nefropati ve kronik böbrek yetmezliğindeki proteinüriyi de azaltırlar.

ADEİ ve ARB'lerin başta kardiyovasküler olmak üzere söz konusu etkilerinin mekanizması konusunda birçok teori öne sürülmektedir. Anjiyotensin (Ang) II oluşumunun azalması sonucu renin anjiyotensin sistemi (RAS) sistem etkinliğinin azalması, ADE tarafından inaktive edilen bradikinin düzeyinin artması sonucu oluşan vazodilatasyon, antihipertansif etkiyi açıklamakta kısmen yeterli olsa bile diğer etkileri açıklamada yetersiz kalır. Hipertansiyon, ateroskleroz ve buna bağlı gelişen kardiyovasküler bozuklukların oluşumunda pekçok mekanizmanın katkısı kabul edilir. Bunlardan büyük çoğunluğu damar endotelindeki bozukluklarla direkt veya indirekt ilişkilidir.

RAS'ın primer organı böbreklerdir (hormonal renin-anjiyotensin sistemi: HRAS). Ancak bunun dışında kalp, damar, beyin, pankreas gibi organlar başta olmak üzere pek çok dokuda da yerel anjiyotensinler oluşmaktadır. Buna doku anjiyotensin sistemi (DRAS) adı verilir (2). Bu dokularda ADE ve anjiyotensinlerin oluşumunu sağlayan katepsin G, kininaz enzimleri gibi birçok enzimin varlığı gösterilmiştir (3).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE), hem anjiyotensin hem de bradikinin yollarında önemli bir rol üstlenmektedir. Angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, Ang II'nin oluşumunu bloke ederken, vazodilatatör bir peptid olan bradikininin (BK) de yıkılımını önlerler. Kininler güçlü vazodilatatör maddelerdir. Ayrıca bradikinin, nitrik oksid (NO) yapımını sağlayan nitrik oksid sentaz enziminin aktivitesini artırarak ve siklooksijenaz (COX) enzimi aracılığıyla prostaglandin (PG) sentezini uyararak da vazodilatasyona yol açar. Böylece hem mikrovasküler akımı hem de makromoleküllerin geçişini artırır. Aynı zamanda bradikinin düz kas hücre proliferasyonunu ve trombosit agregasyonunu önler, fibrinolizise yol açar. Bu etkilerinin dışında kininler, lökositlerin dokuya geçişini ve fagositozu stimüle ederler. Ayrıca proinflamatuvar sitokinlerin

salınımını da uyarırlar.

ADEİ'lerin bu etkileri nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların etki mekanizmasını açıklamada ileri sürülen varsayımlar ile büyük ölçüde örtüşmektedir (4,5).

İnflamasyonun fizyopatolojisinde; hemodinamik değişiklikler, lökositlerin infiltrasyonu ve histamin, serotonin, bradikinin ve diğer plazma kininleri, nitrik oksid ve sitokinler gibi pek çok inflamatuvar mediyatörlerin salgılanması rol alır. Alzheimer, romatoid artrit, osteoartrit, tendinit, psöriazis ve ateroskleroz gibi birçok hastalığın patogeneğinde rolü olan inflamasyon, uyarıların başlattığı ve dokuya zarar veren etkenin ortadan kaldırılıp, dokunun onarımını hedef alan fizyopatolojik bir süreçtir. Astma, alerji, romatoid artrit gibi pek çok inflamatuvar süreçte, endotoksik şok ve akut pankreatit gibi hastalıkların fizyopatolojilerinde kininler rol alır. ADE aynı zamanda başta bradikinin olmak üzere plazma kininlerinin yıkımında da rol alır ki bu nedenle "kininaz" enzimi olarak da bilinir. Bu açıdan bakıldığında ADE inhibisyonu dokuda başta bradikinin olmak üzere plazma kinin artışına neden olarak inflamasyonu artırması beklenir (6,7). ADEİ'ler ve ARB'lerin inflamasyon modellerindeki etkileri ile ilgili çok az sayıda çalışma yapılmış olduğu gibi, bu araştırmaların sonuçları da birbirleri ile çelişmektedir. Bu çalışmalarda kullanılan modeller genellikle, deneysel artrit (8), üveit (9-11) ve diğer bazı inflamatuvar göz hastalıkları (12) modelleri gibi dolaylı olarak kronik inflamasyonu gösteren modellerdir. Çok geniş kapsamlı literatür taraması yapmamıza rağmen sıçan pençe ödemi modeli kullanılarak ADEİ veya ARB ile yapılan az sayıda araştırma bulundu (13-18). Söz konusu araştırmaların bazılarında proinflamatuvar etki ile inflamasyonu artırdıklarını (13,14,16-19), bir kısmında ise antiinflamatuvar etki ile inflamasyonu azalttıkları ileri sürülmektedir (8-12,19,20).

Tez çalışmamızın amacı, bu çelişkili ve yetersiz araştırmalara bir açıklık getirmek ve ADEİ'lerin inflamasyon üzerindeki etkilerini araştırmaktır. Bu amaçla kimyasal yapı, metabolizasyon ve kuşak farkı gösteren kaptopril, enalapril ve lizinopril olmak üzere üç ADEİ'yi kullanarak aralarındaki farkı belirlemeye çalıştık. Aynı zamanda bir AT1 selektif antagonisti olan Losartan'ın inflamasyon üzerindeki etkileri de belirleyerek inflamasyon ile ilgili etkilerde anjiyotensin reseptörlerinin rolünü belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler Enalapril (Deva A.Ş.), Kaptopril (Deva A.Ş.), Lizinopril (Eczacıbaşı A.Ş.),

Losartan (Merck), Diklofenak sodyum (Deva A.Ş.), Prednisolon (Fako A.Ş.) ve Karragenin (Sigma) kullanıldı. Kullanılan sıçanlar Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Deneysel Hayvanları Araştırma Ünitesinden sağlandı. Denekler, söz konusu ünite standart şartlarda normal oda sıcaklığında (22°C) barındırıldı ve beslendi (12/12 saat aydınlık/karanlık- standart yem ve su). Ağırlıkları 170-250 gr arasında değişen 150 adet erkek Wistar sıçan rastgele seçilerek, altışar denekten oluşan toplam 25 gruba ayrıldı. Bu gruplardan 18 tanesinde akut inflamasyon modeli, 7 tanesinde ise kronik inflamasyon modeli uygulandı.

Akut inflamasyon modeli uygulananlar: 18 grubun 16 tanesi dört alt gruba ayrıldı. Her bir grubun kendi içinde birinci grubu kontrol olurken, diğer üçüne farklı dozlarda ADEİ'ler ve ARB verildi. Kalan iki grubun birincisi Diklofenak için kontrol grubu olurken, diğerine 25 mg/kg Diklofenak uygulandı. İnflamasyon oluşumu günlük veya mevsimlik şartlara göre değişebildiği ve tüm deneylerin aynı gün yapılması mümkün olmadığı için, her gruba aynı anda çalışılan ayrı bir kontrol grubu oluşturuldu.

Gruplar:

- 1.grup: Kaptopril grubu a. kontrol b. 1 mg/kg c.10 mg/kg d.100 mg/kg
- 2.grup: Enalapril grubu a. kontrol b. 5 mg/kg c.10 mg/kg d.20 mg/kg
3. grup: Lizinopril grubu a. kontrol b.10 mg/kg c.20 mg/kg d.50 mg/kg
4. grup: Losartan grubu a.kontrol b.1 mg/kg c.10 mg/kg d.50 mg/kg
5. grup: Diklofenak grubu. a.kontrol b. 25 mg/kg

Deneyde Uygulanan İnflamasyon Modelleri

Karrageninle oluşturulan akut inflamasyon modeli: Hayvanların ağırlıkları tespit edildikten sonra, sağ arka ayakları eklem yerinden kalem ile çizildi. Bunu takiben tüm hayvanların normal sağ arka ayak hacimleri hidropletismometre ile ölçülerek kaydedildi (21-22-23) . Kontrol grubundaki deneklere 1ml distile su, 1., 2. ve 3. gruba ADEİ ve 4. gruba ARB'nin üç farklı dozu, kg başına hesaplanarak, 1 ml distile su içinde çözülüp intraperitoneal (ip) olarak uygulandı. Kontrol grubuna ise aynı miktarda distile su ip olarak verildi. Bunu takiben 30 dakika sonra tüm gruplardaki hayvanların sağ arka pençelerine % 1'lik karragenin solüsyonundan 0,1 ml enjekte edildi. Böylece akut inflamasyon oluşturuldu. Karrageninin oluşturduğu pençe ödem ölçümü karragenin uygulanmasından 1 saat sonra başlayarak birer saatlik aralıklarla altı kez hidropletismometre ile ölçüldü. Elde edilen ölçümler ilk

ölçümlere göre yüzde artışı olarak hesaplandı. Kullanılan ilaçlara ait sonuçlar kontrol ve diklofenak grubunun sonuçları ile karşılaştırıldı ve akut inflamasyondaki etkileri belirlendi.

Koton pellet granüloma kronik inflamasyon testi: ADEİ ve ARB'lerin kronik inflamasyondaki etkilerini araştırmak için koton pellet (pamuk bilye) yöntemi kullanıldı (24). Her bir ilaç için tek doz, pençe ödemi metodunda kullanılan, ilacın maksimum dozunun etkisi araştırıldı. Buna göre üç ADEİ, bir ARB, bir diklofenak, bir prednisolon ve bir kontrol grubu olmak üzere toplam yedi grup sıçanla çalışıldı. Her grup altı sıçandan oluşturuldu.

Gruplar: 1. grup: Kontrol 2. grup: 25 mg/kg Diklofenak 3. grup: 10 mg/kg Prednisolon 4. grup: 100 mg/kg Kaptopril 5. grup: 20 mg/kg Enalapril 6. grup: 50 mg/kg Lizinopril 7. grup: 50 mg/kg Losartan uygulandı. Denekler ilaçların enjeksiyonundan 30 dakika sonra, 45 mg/kg ketamin ve 15 mg/kg ksilazin ile anestezi edildiler. Steril şartlarda hazırlanan 10 ± 1 mg ağırlığındaki pamuk bilyeler, anestezi altındaki hayvanların interskapüler bölgesindeki cilt altına yerleştirildiler. Bu işlemi takiben ADEİ'leri, ARB'yi, diklofenak ve prednisolon dozları deneklere bir hafta boyunca günde tek doz ip olarak verildi. Sekizinci gün denekler tartıldı. ADEİ'lerin ve ARB'nin antiproliferatif etkileri diklofenak, prednisolon ve kontrol grubu ile karşılaştırılarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analizler

Ödem miktarı her denek için aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır ve ortalaması alınmıştır. Yüzde inflamasyon oranı (%) = $(V_t - V_0) / V_0 \times 100$ V_0 : Karragenin enjeksiyonu yapılmadan önceki pençe volümü (ml) V_t : Karragenin enjeksiyonundan t saat sonraki pençe volümü (ml) İlacın antiinflamatuvar aktivite oranı aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır. Antiinflamatuvar aktivite (%) = $(1 - D/C) \times 100$ D: İlaç uygulanmasını takiben sıçan pençe volümündeki değişim oranı C: Kontrol grubundaki sıçan pençe volümündeki değişim oranı. Elde edilen veriler ortalama (Ort) \pm standart hata (SH) olarak gösterilmiştir. İki denekten fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında varyans analizi ve posthoc LSD testi kullanılmıştır. LSD testinde gruplar kontrol grubuna oranla ve kendi içlerinde dozlar arası etki farklılıklarına göre, antiinflamatuvar etki gösteren gruplar Diklofenak ile karşılaştırılarak analiz edilmiştir.

BULGULAR

ADEİ'ler ve Losartan'ın Akut İnflamasyona Etkileri:

Tablo 1'de tüm ilaç gruplarının kendi karragenin ödem

grubu (kontrol) ortalamalarına göre hesaplanan antiinflamatuvar aktivite oranları görülmektedir.

Tablo 1. Tüm grupların kendi kontrol grubuna oranla % inflamasyon aktivite oranları.

Grup Adı	İnflamatuvar aktivite yüzdesi*					
	1.saat	2.saat	3.saat	4.saat	5.saat	6.saat
Kaptopril 1 mg/kg	-4,94	5,63	5,37	2,35	1,34	5,22
Kaptopril 10 mg/kg	-2,14	8,1	9	12,71	8,6	10,25
Kaptopril 100 mg/kg	-2,46	17,75	16,54	13,45	10,74	19,38
Enalapril 5 mg/kg	-6,98	-14,26	-0,98	-3,64	-15,34	-56,71
Enalapril 10 mg/kg	-36,95	-33,82	-27,76	-17,82	-26,76	-79,69
Enalapril 20 mg/kg	-38,81	-33,35	-32,63	-9,72	-21,99	-78,95
Lizinopril 10 mg/kg	1,98	4,16	10,23	6,05	-4,88	-5,49
Lizinopril 20 mg/kg	0,24	-2,74	-7,73	-7,93	-21,8	-20,83
Lizinopril 50 mg/kg	-3,71	-16,91	-11,77	-14,96	-35,52	-29,61
Losartan 1 mg/kg	25,84	41,47	33,28	37,51	32,56	37,04
Losartan 10 mg/kg	53,34	42,18	32,79	33,01	33,69	37,81
Losartan 50 mg/kg	54,95	43,69	37,79	39,71	36,76	40,2
Diklofenak 25 mg/kg	27,95	35,9	40,9	48,99	54,22	60,87

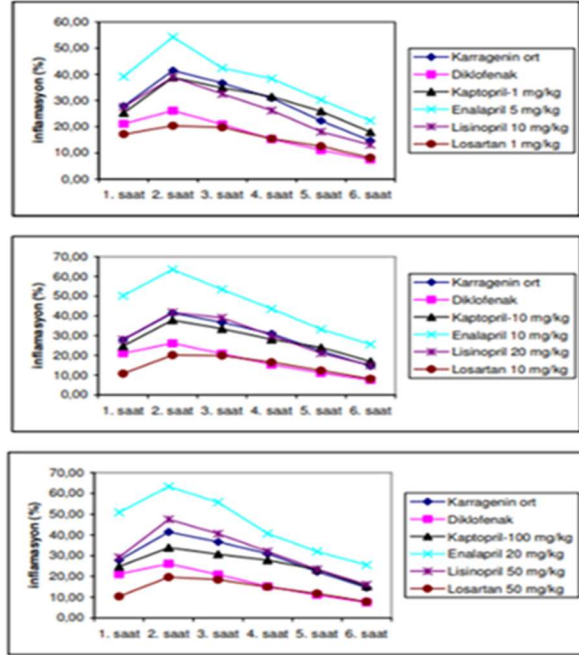
* eksi değerler inflamatuvar etki artışını göstermektedir

Görüldüğü gibi akut etkileri araştırılmak amacı ile üç doz uygulanan ADE inhibitörlerinden kaptopril ile lizinopril en düşük dozları ile karrageninin oluşturduğu pençe ödemi etkilemezlerken enalapril tam tersine ödemi artırmış, Losartan ise diklofenak'a yakın derecede antiinflamatuvar etki yaparak ödemi azaltmıştır. Artan dozlar ile sonuçlar değişmemiş kaptopril'in antiinflamatuvar etkisi biraz artarken enalapril'in inflamatuvar etkisi önemli düzeyde artmıştır. Losartan dozlarında özellikle ilk periyotlarda daha bariz görülmek üzere diklofenak'tan daha fazla antiinflamatuvar etki göstermiştir. Losartan hem bradikinin düzeyini etkilemediği için hem de anjiotensinin inflamatuvar etkisinde rol oynadığı bilinen AT1 reseptörlerini bloke ettiği için güçlü antiinflamatuvar etki göstermiştir (Şekil 1).

ADEİ'ler ve Losartan'ın Kronik İnflamasyona Etkileri:

Koton pellet yöntemi sonuçlarına göre sıçanlarda cilt altına yerleştirilen pamuk bilyeler sekizinci günde çıkarılıp ölçüldü. Diklofenak prednizolon'a oranla biraz daha önemli derecede, ama her ikisi de kontrole oranla önemli derecede antiproliferatif etki göstermişler, kronik inflamasyonu azaltmışlardır. Kaptopril hem yaş hem de kuru ağırlığı önemli düzeyde azaltmıştır ($p<0.005$). Pamuk bilyelerin yaş ağırlığını 132.90 ± 14.63 mg'a ve kuru ağırlığını 36.17 ± 3.52 mg'a indirmiştir. Bu sonuçlar kaptopril'in diklofenak ve prednizolon'a oranla daha az ama kontrole oranla önemli

derecede antiproliferatif etki yaptığını göstermektedir. Enalapril yaş ağırlığı kaptopril'e oranla daha az ($p<0.01$) ama kuru ağırlığı kaptopril'den fazla azaltmıştır ($p<0.005$).



Şekil 1: ADE inhibitörleri ve Losartan'ın karragenin ile oluşturulan pençe ödeminde kullanılan üç farklı doz düzeyinde etkileri ve Diklofenak ile karşılaştırılması

Lizinopril de bir miktar antiproliferatif etki yapmış ama bu yaş ağırlıkta istatistiksel olarak anlamsız, kuru ağırlıkta ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Losartan, bu modelde pamuk bilyelerin yaş ve kuru ağırlıklarını önemli derecede azaltmış ama bu azalmanın kaptopril ve enalapril'e oranla daha az olduğu gözlenmiştir. (Yaş ağırlık $p<0.05$, kuru ağırlık $p<0.01$) (Tablo 2).

Tablo 2: ADEİ, ARB, Diklofenak ve Prednisolonun inflamasyonun proliferasyon fazına etkileri

Grup Adı	N	Doz (mg/kg)	Pamuk Ağırlığı (mg)	Yaş Ağırlık Ort ± SH (mg)	Antiproliferatif Etki % (Yaş)	Kuru Ağırlık Ort ±SH (mg)	Antiproliferatif Etki % (Kuru)
Kontrol	6	-	10 ± 1	204.95 ± 27.90	-	56.31 ± 8.45	-
Diklofenak	6	25	10 ± 1	79.80 ± 3.36 a***	61.06	23.45 ± 1.60 a***	58.36
Prednisolon	6	10	10 ± 1	102.28 ± 10.17 a***	50.09	25.28 ± 1.50 a***	55.11
Kaptopril	6	100	10 ± 1	132.90 ± 14.63 a*** b*	35.15	36.17 ± 3.52 a***	35.78
Enalapril	6	20	10 ± 1	133.77 ± 13.05 a** b*	34.73	35.55 ± 2.85 a*** b*	36.87
Lizinopril	6	50	10 ± 1	161.95 ± 22.99 b*** c*	20.98	42.77 ± 4.67 a* b*** c*	24.06%
Losartan	6	50	10 ± 1	150.68 ± 11.16 a*b**c*	26.48	39.32 ± 2.31 a**b*c*	30.19

a: Kontrolle göre b: Diklofenak'a göre c: Prednisolona göre karşılaştırıldığında
*p<00.5 **p<00.1 ***p<000.5

TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında, ADEİ'lerden kaptopril, enalapril ve lizinopril ile AT1 reseptör blokajı yapan losartan'ın, akut ve kronik inflamatuvar cevaba verdikleri yanıtlar incelenmiştir.

Akut inflamasyondaki etkilerini değerlendirmek için karragenin ile oluşturulan pençe ödemi testinde kaptopril'in her üç dozu ile ilk saatte az da olsa inflamatuvar etki gözlenirken ikinci saatte başlayan ve 6 saat boyunca süren önemsiz bir antiinflamatuvar etki saptanmıştır. Enalapril ise, her üç dozu ile inflamasyonu artırmış ve proinflamatuvar etki göstermiştir. Bu etki özellikle 10 ve 20 mg/kg dozlarında 1., 2. ve 6. saatlerde anlamlı olarak saptanmıştır. Lizinopril karrageninin inflamatuvar yanıtını en düşük dozunda (10 mg/kg) tüm periyotlar boyunca önemsiz derecede azaltırken, diğer iki dozunda ise enalapril gibi inflamatuvar etki yaparak oluşturulan pençe ödemi ölçüm yapılan tüm periyotlar boyunca artırmıştır. Bu artış özellikle 50 mg/kg uygulamasını takiben 2. ve 5. saatlerde önemli düzeye ulaşmıştır. Losartan'ın her üç dozu ile tüm periyotlarda anlamlı antiinflamatuvar etki saptanmıştır. İlaçların, kronik inflamasyondaki etkilerinde ise, Kaptopril koton pelletlerin hem yaş hem de kuru ağırlığı önemli düzeyde azaltırken, enalapril yaş ağırlığı kaptoprile oranla daha az ama kuru ağırlığı kaptopril'den fazla azaltmıştır. Lizinopril de bir miktar antiproliferatif etki yapmış ama bu yaş ağırlıkta anlamsız, kuru ağırlıkta ise anlamlı bulunmuştur. Losartan'ın ise pamuk bilyelerin yaş ve kuru

ağırlıklarını önemli derecede azalttığı ama bu azalmanın kaptopril ve enalapril'e oranla daha az olduğu saptanmıştır. Bulgularımız ADEİ'lerin akut modelde inflamasyonu artırdıklarını göstermiştir. Bu yönden en güçlü etkiyi enalapril göstermiş, kaptopril'in etkisiz kalmıştır. Bu durum kininaz enzim inaktivasyonu nedeni ile bradikinin ve diğer bazı proinflamatuvar prostaglandinlerin düzeyini artırmaları ile açıklanabilir. ARB olan Losartan her iki modelde de güçlü antiinflamatuvar etki göstermiştir. Losartan'ın artan dozlarda özellikle ilk periyotlarda daha bariz görülmek üzere diklofenak'tan daha fazla antiinflamatuvar etki gösterdiği saptanmıştır. Losartan hem bradikinin düzeyini etkilemediği için ve hem de anjiotensinin inflamatuvar etkisinde rol oynadığı bilinen AT1 reseptörlerini bloke ettiği için iki farklı mekanizma ile güçlü antiinflamatuvar etki gösterebilmiştir. Rahvagendre ve arkadaşları pençeye lokal olarak verilen losartan'ın kendi başına ödem yapmadığını ama karragenin ile birlikte uygulandığında ödemi artırdığını bildirmektedir ve Ang II'nin ve reseptörlerinin inflamasyondaki rolüne işaret etmektedir. Bizim sonuçlarımıza ters düşen bu durumu açıklamakta zorluk çekerek bloke edilemeyen AT2 reseptörleri aracılığı ile olabileceğini veya bilinmeyen bir mekanizma ile inflamasyon yolaklarının uyarılmasına bağlı olduğu varsayımını ileri sürmektedir (13).

ADEİ'ler kronik kullanımda aynı losartan gibi güçlü antiinflamatuvar etki göstermişlerdir. Gerek hipertansiyon gerekse konjestif kalp yetmezliği tedavisinde ve diyabetik nefropati gibi endikasyonlarda etkinin görülmesi için belli

bir süre geçmesi gerekmektedir. Bu da bizim bulgularımızı desteklemektedir. Bradikinin üzerinden oluşan etkiler çok kısa sürede oluşmakta, bu etki inflamasyonu artırmakta ama uzun süreli kullanımda bradikinin artışı dışındaki diğer mekanizmalar aracılığı ile antiinflamatuvar etki yapmaktadır. Losartan'ın akut durumda bile antiinflamatuvar etki yapmış olması ARB lehine bir bulgu ve tedavide tercih nedeni gibi görülmektedir. Ancak her iki grup ilaç da tedavide uzun süreli kullanıldıkları için bu durum tedavi açısından birbirine bir üstünlük oluşturmamaktadır. Akut modelde ADEİ'lerin tersine güçlü antiinflamatuvar etki gösteren losartan'ın kronik olarak uygulandığında ADEİ'lerden daha az antiproliferatif ve antiinflamatuvar etki göstermesi, inflamasyonun kronik fazında sadece AT1'lerin değil farklı birçok reseptör veya mekanizmanın varlığı olduğu düşündürmektedir. Bilindiği üzere ADEİ'lerin kardiyovasküler endikasyonlarda etki göstermeleri için belli bir kullanım süresine gereksinim duyulmakta ve zaman içinde etkileri ortaya çıkmaktadır. Aynı durumun ADEİ'lerin inflamasyonun kronik fazındaki etkileri içinde geçerli olduğu düşünülmektedir. Bulgularımız, ADEİ ve ARB'lerin önemli derecede antiinflamatuvar etkilerinin varlığını gösterdiği gibi, kardiyovasküler etkilerinde antiinflamatuvar etkinin rolünün de önemli olabileceğini düşündürmektedir. Kaptopril ve enalapril'e oranla daha yeni kuşak olan lizinopril ve losartan'ın kronik antiinflamatuvar etkisinin daha az oluşu, yeni kuşak ilaçların etkilerinin özellikle kardiyovasküler sisteme selektif olduğunu, kaptopril ve enalapril'in kinin-anjiyotensin sistemini daha yaygın olarak etkilediğini göstermektedir ve bu konudaki bilgilerle örtüşmektedir (3). Bu durum öksürük gibi yan etkilerinin azlığının da nedenidir.

SONUÇ

Akut inflamasyonda doza ve kullanılan ADE inhibitörüne göre proinflamatuvar veya inflamatuvar etki gösterebilen ADE inhibitörlerinin kronik inflamasyon modelinde antiproliferatif ve dolayısı ile antiinflamatuvar etki gösterdiği, ARB olan Losartan'ın hem akut hem de kronik olarak antiinflamatuvar etki yaptığı saptanmıştır. Buradan hareketle kardiyovasküler etkinliklerini de damar endoteli,

myokard, böbrek ve benzeri etkin oldukları hücrelerdeki lokal antiinflamatuvar etkileri ile açıklamak olasıdır. Ayrıca bir başka çıkarım da, kardiyovasküler endikasyonlarda kullanılırken, bir ilaçla iki endikasyon prensibinden hareketle beraberinde inflamatuvar hastalıkları olanlarda, seçici kullanım sağlayacağı gibi inflamasyon gelişimine profilaktik etki yapıyor olmaları da etkin ve değerli bir ilaç grubu olarak uzun yıllar tedavide kalacaklarının bir göstergesidir.

Etik Beyanname:

Çalışmanın etik kurul onayı, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Deneysel Hayvanları Etik Kurulundan 22.02.2007 tarih ve 2007/01 sayılı karar ile onay almıştır.

Çıkar Çatışması:

Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Financial Destek:

Yoktur.

Yazar Katkısı:

Tüm yazarlar çalışmaya eşit katkı sunmuşlardır.

Makale 2009 yılı Türk farmakoloji derneği kongresinde poster olarak sunulmuştur.

Kaynaklar

1. Kayaalp, S. O.: Antihipertansif İlaçlar. In: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 11 ed. Edited by Kayaalp, S. O.: Ankara: Hacettepe-Taş, chapt. 38, pp 372-378, 2005.
2. Yılmaz, E. D. and Kayaalp, S. O.: Peptid Yapılı Otokoidler ve Nitrik Oksid. In: Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji, 11 ed. Edi: Kayaalp, S.O.: Ankara: Hacettepe-Taş Kitapevi, chapt. 88, pp 1265-1298, 2005.
3. Sharma, J. N.: Role of tissue kallikrein-kininogen-kinin pathways in the cardiovascular system. Arch Med Res, 37: 299, 2006.
4. Dandona, P., Dhindsa, S., Ghanim, H., and Chaudhuri, A.: Angiotensin II and inflammation: the effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockade 3. J Hum Hypertens, 21: 20, 2007.
5. Schmieder, R. E.: Mechanisms for the clinical benefits of angiotensin II receptor blockers 6. Am J Hypertens, 18: 720, 2005.
6. Bhoola, K. D., Figueroa, C. D., and Worthy, K.: Bioregulation of kinins: kallikreins, kininogens, and kininases. Pharmacol Rev, 44: 1, 1992.
7. Ferreira, S. H., Moncada, S., Parsons, M., and Vane, J. R.: Proceedings: the concomitant release of bradykinin and prostaglandin in the inflammatory response to carrageenin. Br J Pharmacol, 52: 108P, 1974.
8. Agha, A. M. and Mansour, M.: Effects of captopril on interleukin-6, leukotriene B(4), and oxidative stress markers in serum and inflammatory exudate of arthritic rats: evidence of antiinflammatory activity. Toxicol Appl Pharmacol, 168: 123, 2000.
9. Ilieva, I., Ohgami, K., Jin, X. H., Suzuki, Y., Shiratori, K., Yoshida, K. et al.: Captopril suppresses inflammation in endotoxin-induced uveitis in rats. Exp Eye Res, 83: 651, 2006.
10. Miyazaki, A., Kitaichi, N., Ohgami, K., Iwata, D., Jin, X. H., Iwabuchi, K. et al.: Anti-inflammatory effect of angiotensin type 1 receptor antagonist on endotoxin-induced uveitis in rats. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 246: 747, 2008.
11. Nagai, N., Oike, Y., Noda, K., Urano, T., Kubota, Y., Ozawa, Y. et al.: Suppression of ocular inflammation in endotoxin-induced uveitis by blocking the angiotensin II type 1 receptor. Invest Ophthalmol Vis Sci, 46: 2925, 2005.
12. Zheng, Z., Chen, H., Xu, X., Li, C., and Gu, Q.: Effects of angiotensin- converting enzyme inhibitors and beta-adrenergic blockers on retinal vascular endothelial growth factor expression in rat diabetic retinopathy. Exp Eye Res, 84: 745, 2007.
13. Raghavendra, V. and Kulkarni, S. K.: AT1 receptor antagonism enhances angiotensin-II-facilitated carrageenan-induced paw edema. Methods Find Exp Clin Pharmacol, 22: 633, 2000.
14. Damas, J., Liegeois, J. F., and Simmons, W. H.: Potentiation of the pro-inflammatory effects of bradykinin by inhibition of angiotensin-converting enzyme and aminopeptidase P in rat paws. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 354: 670, 1996.
15. Blais, C., Jr., Leclair, P., Molinaro, G., and Adam, A.: Absence of effect of chronic angiotensin II type 1 receptor blockade on endogenous kinin concentrations- induced paw edema model in the rat. Peptides, 20: 343, 1999.
16. Boura, A. L. and Svolmanis, A. P.: Converting enzyme inhibition in the rat by captopril is accompanied by potentiation of carrageenin-induced inflammation. Br J Pharmacol, 82: 3, 1984.
17. Suda, H., Yamauchi, H., and Iso, T.: [Potentative effects of angiotensin converting enzyme inhibitors on carrageenan-induced edema in rats]. Nippon Yakurigaku Zasshi, 80: 517, 1982.
18. Decarie, A., Adam, A., and Couture, R.: Effects of captopril and Icatibant on bradykinin (BK) and des [Arg9] BK in carrageenan-induced edema. Peptides, 17: 1009, 1996.
19. Campos, M. M., Cabrini, D. A., Cardozo, A. H., Rae, G. A., Toro, J. H., and Calixto, J. B.: Changes in paw oedema triggered via bradykinin B(1) and B(2) receptors in streptozotocin-diabetic rats. Eur J Pharmacol, 416: 169,



2001.

20. Kurihara, T., Ozawa, Y., Shinoda, K., Nagai, N., Inoue, M., Oike, Y. et al.: Neuroprotective effects of angiotensin II type 1 receptor (AT1R) blocker, telmisartan, via modulating AT1R and AT2R signaling in retinal inflammation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 47: 5545, 2006.
21. Gepdiremen, A., Mshvildadze, V., Suleyman, H., and Elias, R.: Acute and chronic antiinflammatory effects of *Hedera colchica* in rats 1. *J Ethnopharmacol*, 94: 191, 2004.
22. Özbek, H. and Öztürk, A.: Antiinflamatuvar Etkinliğin ölçülmesinde Kullanılan Yöntemler. *Van Tıp Dergisi*, 10: 23, 2003.
23. Marzocco, S., Di, P. R., Serraino, I., Sorrentino, R., Meli, R., Mattaceraso, G. et al.: Effect of methylguanidine in carrageenan-induced acute inflammation in the rats. *Eur J Pharmacol*, 484: 341, 2004.
24. Tandon, V. R. and Gupta, R. K.: *Vitex negundo* Linn (VN) leaf extract as an adjuvant therapy to standard anti-inflammatory drugs. *Indian J Med Res*, 124: 447, 2006.

Karaciğer Yağlanması Over Rezervine Etkisinin Değerlendirilmesi

Fatty Liver Evaluation of the Effect on Ovarian Reserve

Ebru YEŞİL¹, Nureddin CENGİZ², Ahmet Tarık EMİNLER³, Zeynep KAHYAOĞLU AKKAYA⁴,

Şencan ACAR³

¹ Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi ÜYTE Merkezi Embriyoloji-Androloji Laboratuvarı , Sakarya, TÜRKİYE

² Bandırma Onyedil Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Balıkesir, TÜRKİYE

³ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı, Sakarya, TÜRKİYE

⁴ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Sakarya, TÜRKİYE

Yazışma Adresi / Correspondence:

Ebru YEŞİL

e-mail : ebruyesil96@gmail.com



Geliş Tarihi / Received : 04.03.2024 Kabul Tarihi / Accepted: 15.04.2024

 Ebru YEŞİL <http://orcid.org/0000-0003-3685-3489> ebruyesil96@gmail.com

 Nureddin CENGİZ http://orcid.org/000000022486-5901_ncengiz@bandirma.edu.tr

 Ahmet Tarık EMİNLER http://orcid.org/00000003-1402-5682_eminler@sakarya.edu.tr

 Zeynep KAHYAOĞLU AKKAYA http://orcid.org/0000-0001-9002-074_zeynepkahyaoglu@gmail.com

 Şencan ACAR http://orcid.org/0000-0001-8086-0956_sencanacar@yahoo.com

Hippocrates Medical Journal / Hippocrates Med J 2024, 4(1): 9-14- DOI:<https://doi.org/10.58961/hmj.1445582>

Abstract

Introduction Our study aimed to evaluate the effect of fatty liver on ovarian reserve in female rats fed a high-fat diet.

Materials and Methods Control (n=7) and experimental groups (n=8) were created, and the weights of the animals were recorded regularly throughout the 60-day study. While the control group was fed ad libitum with standard rat chow and tap water, the experimental group was given a specially prepared high-fat feed to create non-alcoholic fatty liver disease and fructose simultaneously via gavage. At the end of the experiment, blood samples were taken for biochemical evaluations of AMH and FSH, and liver and ovary samples were taken for histopathological evaluations.

Results In the evaluation of the live weight averages recorded during the study, a statistically significant increase was observed in both control and experimental groups (p<0.001). But is the increase the same in both groups? While normal morphologies of liver tissues were observed, steatotic areas were observed in the tissues of the experimental group. When serum AMH and FSH rates were evaluated, no statistically significant difference was observed between the groups.

Conclusion Infertility in females can occur due to many reasons. The decrease in ovarian reserves draws attention as a factor that directly affects fertility. Although we did not cause non-alcoholic fatty liver disease with the diet we followed in our study, no statistically significant difference was observed between the groups in AMH and FSH values, which are biochemical parameters that play an important role in the evaluation of ovarian reserves, and in histopathologically the number of primordial follicles in ovarian tissues.

Keywords Fatty Liver, Ovarian Reserve, Obesity, PCOS, Over

Özet

Amaç Çalışmamızda, yüksek yağlı diyetle beslenen dişi sıçanlarda karaciğer yağlanması, over rezervi üzerine etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler Kontrol (n=7) ve deney (n=8) grupları oluşturulmuş, 60 gün süren çalışma süresince hayvanların ağırlıkları düzenli olarak kaydedilmiştir. Kontrol grubu standart rat yemi, çeşme suyu ile ad libitum beslenmeye tabi tutulurken deney grubunda non alkolik karaciğer yağlanması oluşturabilmek için özel olarak hazırlanmış yüksek yağ oranına sahip yem ve eş zamanlı olarak gavaj yoluyla fruktoz verilmiştir. Deney sonunda, AMH ve FSH'nin biyokimyasal değerlendirmeleri için kan örnekleri, histopatolojik değerlendirmeler için ise karaciğer ve ovaryum numuneleri alınmıştır.

Bulgular Çalışma süresince kayıt altına aldığımız canlı ağırlık ortalamalarının değerlendirilmesinde kontrol ve deney gruplarının her ikisinde de istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmiştir (p<0.001). Ancak artış her iki grupta da aynı mı? Karaciğer dokuları normal morfolojileri izlenirken deney grubu dokularında steatotik alanlar izlenmiştir. Serum AMH ve FSH oranları değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Sonuç Dişilerde infertilite birçok nedene bağlı olarak meydana gelebilmektedir. Over rezervlerinin azalması fertilitiyi doğrudan etkileyen bir faktör olarak dikkat çekmektedir. Çalışmamızda uyguladığımız diyet ile non alkolik karaciğer yağlanması oluşturmamıza rağmen over rezervlerinin değerlendirilmesinde önemli bir rol oynayan biyokimyasal parametrelerden AMH, FSH değerlerinde ve histopatolojik açıdan ovaryum dokularında primordiyal follikül sayılarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Anahtar Kelimeler Karaciğer Yağlanması, Over Rezervi, Obezite, PKOS, Over

GİRİŞ

Alkol dışı nedenlerden dolayı oluşan yağlı karaciğer (Non-alcoholic Fatty Liver Disease-NAFLD) son zamanlarda en çok araştırılan klinik bulgulardan birisidir. NAFLD tanısının primer belirtisi olan steatoz, karaciğer ağırlığının %5'ten fazlasının yağlanması olarak tanımlanmaktadır (1). Diyabetes mellitus (DM) ve obezite gibi hastalıkların ülkemizdeki prevalans artışı NAFLD'nin önemini daha da belirginleştirmektedir (2). Dünya genelinde NAFLD prevalansı konusunda net veriler olmamakla birlikte gelişmiş ülkelerde %20-30 civarında olduğu belirtilmektedir (3). NAFLD'nin ileri evrelerinde metabolik sendrom, karaciğer fibrozisi, alkolik olmayan yağlı karaciğer iltihabı, siroz ve hepatoselüler karsinom (hepatocellular carcinoma-HCC) riski artmaktadır. Yani NAFLD başta kardiyovasküler sistem (KVS) olmak üzere birçok sistemi etkileyebilmektedir (4). NAFLD yaşam döngüsünde intrauterin dönem kadar çok erken dönemlerde bile başlayabilmektedir. NAFLD kadınlarda erkeklere göre %40-80 daha yaygın görülmektedir. NASH (Non-alkolik steatohepatit) ise erkeklerde daha sık görülmektedir (5). Bununla beraber östrojen hormonunun kadınlarda NAFLD'yi önlediğini gösteren çalışmalar da vardır (6). Ancak bunun over rezervini (OR) veya endometrial reseptiviteyi etkileyip etkilemediği bilinmemektedir. Over rezervi, menstrual siklusun foliküler fazının geç döneminde oositlerin sayısını, kalitesini ve üreme potansiyelini yansıtmaktadır (7). Azalmış ya da düşük over rezervi (DOR), üreme çağındaki düzenli menstruasyona sahip bir kadının kendi akran grubuna göre primordiyal folikül sayısında ve oosit kalitesindeki azalma olarak tanımlanmaktadır (8). Düşük over rezervine, kan basıncı, vücut ağırlığı, kalp atım hızı, vücut kitle indeksi (VKI), tiroid muayenesi, meme akıntısı, akıntının özelliği, androjen fazlalığı, vajinal veya servikal anormallikler, akıntı, şişlik, pelvik veya abdominal gerginlik, adneksiyel kitle, adneksiyel modülerite, uterus şekli, boyutu, pozisyonu, mobilitesi vb. gibi durumlar sebep olmaktadır (9). Literatürde net bir DOR tanısı için tam ve kesin bir fikir birliği yoktur. Tremellen ve arkadaşları bu konuda tanısız bir protokol oluşturarak bu protokole göre over rezervi belirteci olarak en uygun testin Anti-Müllerian hormone (AMH) testinin olduğunu söylemektedirler. AMH<10 persantil değeri olduğunda kontrol AMH ve menstruasyonun 3-5. günleri serum folikül stimüle edici hormon (FSH) ile antral folikül sayısına (AFC) bakılabileceğini belirtmektedirler (10).

NAFLD'nin obezite, insülin direnci, dislipidemi gibi birçok hastalıkla ilişkisi ortaya konmuştur. Bizim çalışma amacımız

ise, yüksek yağlı diyetle beslemek suretiyle deneklerde non-alkolik karaciğer yağlanması modeli oluşturarak yağlı karaciğere sahip dişi sıçanlarda serum AMH ve FSH düzeylerini inceleyerek karaciğer yağlanması over rezervi üzerine etkisini değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız için Sakarya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan (SÜHADYEK) 07.10.2020 tarih ve 57 sayılı kararı ile onay alınıp tüm deneysel uygulamalar etik kurallara uygun şekilde yürütülmüştür. Çalışmamızın deney aşaması 20.01.2021 tarihinde Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde (SÜDETAM) başlatılmış olup 14.04.2021 tarihinde sonlandırılmıştır. Çalışmamız Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (BAP) tarafından 30.12.2020 tarih ve 2020-7-24-112 sayılı karar ile desteklenmiştir. Deney materyali ve araştırma düzeni için Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden elde edilen 200-250 gr ağırlığında, 16 adet dişi Sprague Dawley rat kullanıldı. Çalışma süresince deneklerin her biri 22 ± 2 °C sıcaklıkta, 12 saat aydınlık (07:00-19:00), 12 saat karanlık (19:00-07:00) ışık siklusunda, şeffaf kafeslerde birbirlerini görebilecek şekilde sessiz bir ortam sağlanarak beslenmeye tabi tutuldular. Kontrol ve deney grupları rastgele seçilen hayvanlardan oluşturuldu. Kontrol grubu (n=7), standart rat yemi ve çeşme suyu, deney grubu (n=8) ise özel olarak hazırlanmış yüksek yağlı diyet [(D12492; %20 kcal protein, %20 kcal karbonhidrat, %60 kcal yağ), D12451 (%20 kcal protein, %35 kcal karbonhidrat, %45 kcal yağ) serili] ile beslenmeye tabi tutulurken, eş zamanlı olarak deney süresince gavaj yolu ile fruktoz uygulandı. Deneklerin ağırlıkları, çalışma boyunca haftalık olarak tartılarak kaydedildi.

Hayvanlar sakrifiye edilmeden önce, serumlardan FSH ve AMH seviyeleri çalışılmak üzere EDTA'lı kan tüplerine deneklerden kardiyak kan örnekleri alındı. Tüm cerrahi işlemler ketamin (100 mg/kg, i.p.) ve xylazine (10 mg/kg, i.p.) anestezisi altında, steril koşullar sağlanarak gerçekleştirildi. Histopatolojik değerlendirmeler yapmak üzere her iki gruptaki tüm deneklerden, uygun cerrahi teknikler kullanmak suretiyle karaciğer ve ovarium doku örnekleri alındı. Nötral tamponlanmış %10'luk formaldehit solüsyonunda tespit edilen numuneler, doku takip işlemlerinin sonunda parafin bloklara gömüldü. Mikrotomda 5 µm kalınlığında alınan kesitlere hematoksilin-eozin boyama tekniği uygulanarak Nikon

Eclipse 80i marka mikroskop altında değerlendirilerek fotoğraflandı.

İstatistiksel Analiz

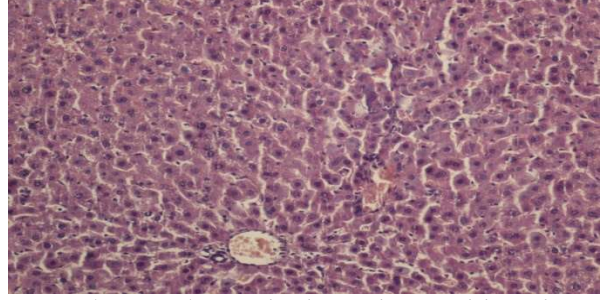
Çalışma boyunca her iki grupta ağırlık ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir ($p < 0.001$). Deney grubundaki artış kontrol grubuna kıyasla daha fazla olmuştur ($p < 0.001$). İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 24,0 paket programı (SPSS Inc. ve Lead Tech. Inc. Chicago. ABD) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İki grubun sürekli değişkenleri normal dağılımı Kolmogorov/Smirnov testiyle değerlendirildi. Normal verilerin dağılımının karşılaştırılmasında Student t testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare Fisher Exact test kullanıldı. Gruplarda tekrarlayan ölçümlerin kullanımı Repeated Measures Anova Test ile değerlendirildi. $P < 0,05$ olanlar anlamlı olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmanın başlangıcında hayvanlar rastgele seçilerek gruplar oluşturulurken yapılan tartımlarda kontrol grubu ratların canlı ağırlık ortalamaları 207.5 gr (max. 213 gr, min. 200 gr), deney grubu ratların canlı ağırlık ortalamaları ise 208.06 gr (max. 220 gr, min. 200 gr) olarak ölçülmüştür. Non-alkolik yağlı karaciğer oluşturmak amacı ile yüksek yağlı diyet ile beslenen deney grubu hayvanların son hafta canlı ağırlık ortalamaları 314.6 gr (max. 360 gr, min. 280 gr) olarak kaydedilmiştir ve kontrol grubu ratlarının canlı ağırlık ortalamaları ise 290.7 gr (max. 300 gr, min. 280 gr) olarak kaydedilmiştir. Çalışma sonlandırıldığında, kontrol ve deney gruplarının her ikisinde de canlı ağırlık ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı artış görülmüştür ($p < 0.001$). Gruplar birbirleri ile mukayese edildiğinde, deney grubundaki hayvanlardaki canlı ağırlık artışı kontrol grubuna kıyasla daha fazla olmuş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$) (Tablo 1).

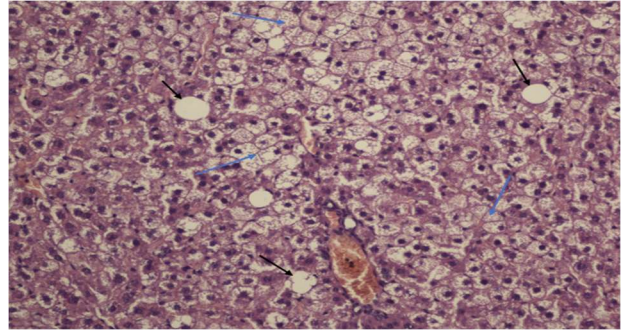
Sakrifiye edilen hayvanların karaciğer dokuları histopatolojik olarak değerlendirildiğinde, kontrol grubu deneklerin karaciğer görünüşleri normal morfoloji ile gözlemlendi. Karaciğer lobüllerinde merkezi yerleşimli vena centralis belirgindi, sinuzoidlerin komşuluğunda Remark kordonları radyer dağılım gösteriyordu ve lobüllerin periferindeki portal alanlarda triad yapıları ayırt ediliyordu (Resim 1).

Gruplarda over rezervini biyokimyasal olarak değerlendirmek üzere kan örneklerinde çalışılan AMH ve FSH seviyeleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi ($P \geq 0,05$) (Tablo 1).



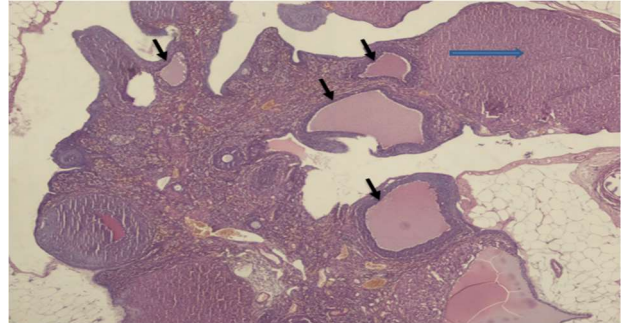
Resim 1: (H&E X200): Kontrol grubuna ait karaciğer dokusunda steatoz izlenmemektedir.

Deney grubu ratların karaciğer dokularında, non-alkolik karaciğer yağlanması modelinin oluşturulduğunu destekleyen; lobüllerdeki hepatosteatik alanlar dikkat çekmekteydi (Resim 2).



Resim 2: (H&E X200): Deney grubu karaciğer dokusunda, hepatositlerdeki granüler köpüksü sitoplazma ile karakterize mikroveziküler steatoz (mavi ok) ve sitoplazmik büyük vakuol ile karakterize makroveziküler steatoz (siyah ok) alanları görülmektedir.

Deneklerin ovaryum dokularının histopatolojik değerlendirmelerinde de gruplar arasında belirgin bir farklılık görülmedi. Ovaryum dokularının mikroskopik görüntülerinde merkezi yerleşimli medullar yapıda yoğunlukla stromal ve vasküler unsurlar izleniyordu, medullar dokuyu çevreleyen ovaryal kortekste ise her iki grupta da gelişmelerinin farklı evrelerindeki foliküller ve korpus luteum görüntüleri izlendi (Resim 3, Resim 4).

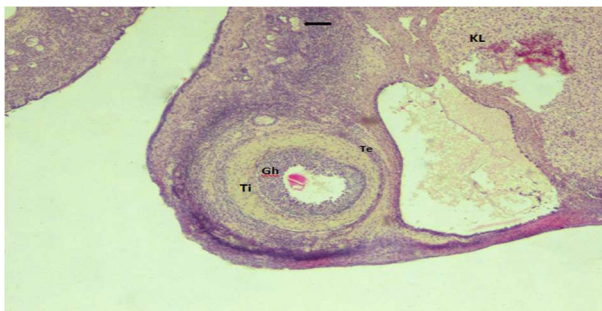


Resim 3 (H&E X100): Kesitlerde kontrol grubu over dokusundaki folikül kistleri (siyah ok işareti) ve korpus luteum (mavi ok işareti) görülmektedir.

Tablo 1: Deney ve kontrol grupları vücut ağırlıkları (gr.), serum AMH (ng/ml), FSH (mIU/ml) değerleri, PKOS ve Steatoz sonuçları (mean±SD)

		Deney Grubu (n=8)	Kontrol Grubu (n=7)	P
AMH (mean±SD)		1.25±0.70	1.97±1.25	0.211
FSH (mean±SD)		9.13±1.50	9.01±1.93	0.898
PKOS	Var (%)	6 (75)	5 (71.4)	0.876
	Yok (%)	2 (25)	2 (28.6)	
Karaciğer Steatoz	grade 2 (%)	4 (50)	0 (0)	0.001
	grade 3(%)	4 (50)	0 (0)	
	Yok (%)	0 (0)	7 (100)	
Ölçüm 1 (mean±SD)		208.63 ± 6.94	207.86 ± 4.84	0.811
Ölçüm 2 (mean±SD)		218.0 ± 7.15	213.14 ± 5.08	0.159
Ölçüm 3 (mean±SD)		228.75 ± 7.32	216.57 ± 4.99	0.003
Ölçüm 4 (mean±SD)		239.63 ± 7.02	221.86 ± 4.84	<0.001
Ölçüm 5 (mean±SD)		250.88 ± 9.89	232.29 ± 2.81	<0.001
Ölçüm 6 (mean±SD)		263.88 ± 9.97	240.0 ± 3.41	<0.001
Ölçüm 7 (mean±SD)		275.75 ± 10.93	250.43 ± 3.95	<0.001
Ölçüm 8 (mean±SD)		287.0 ± 11.18	256.61 ± 4.71	<0.001
Ölçüm 9 (mean±SD)		300.38 ± 13.29	263.86 ± 6.81	<0.001
Ölçüm 10 (mean±SD)		315.0 ± 13.24	271.29 ± 6.10	<0.001
Ölçüm 11 (mean±SD)		328.88 ± 11.76	279.57 ± 7.41	<0.001
Ölçüm 12 (mean±SD)		335.63 ± 16.19	290.71 ± 7.20	<0.001

SD: Standart Deviaayon



Resim 4 (H&E X400): Kesitlerde deney grubu over dokusundaki Gh: granuloza hücreleri, KL: korpus luteum, Te: teka interna, Te: teka eksterna, ok: primordiyal folikül

TARTIŞMA

NAFLD çalışmaları için birkaç deneysel model vardır.

Çalışmamızda alkol dışı yağlı karaciğer modeli oluşturmak üzere deneklere Lee indeksine göre obezite modeli uyguladık(11). Çalışma boyunca deney grubundaki hayvanların ağırlık artışları ve karaciğer dokularının histopatolojik bulguları NAFLD modelini başarıyla gerçekleştirdiğimizi göstermektedir. Deneklerdeki kilo artışları tek başına modelin oluşturulduğuna dair bir bulgu değildir ancak sakrifiye edilen deney grubu hayvanların karaciğerlerinde, hepatositlerdeki steatoz, mikroveziküler ve makroveziküler yağlanma, modelin başarıyla oluşturulduğunu göstermektedir.

Yapılan bazı çalışmalar obezitenin IVF (İn vitro fertilizasyon) ve over rezervi üzerine birtakım etkileri

olduğunu göstermektedir (12). Enerji dengesindeki bozulmaların üreme işlev bozukluğuna sebep olduğu açıkça anlaşılmaktadır. Enerji dengesizliğine bağlı obezitenin, normal VKİ' ye sahip kadınlarla kıyaslandığında daha düşük implantasyon ve gebelik, artan menstrual siklus düzensizlikleri, azalmış ovulasyon, artan abortus ve düşük canlı doğum ağırlıkları gibi parametreleri etkileyerek yardımcı üreme tekniklerini olumsuz etkilediği gösterilmektedir (13).

Yağlı gıdaların fazla tüketilmesi sonucu ortaya çıkan obezite, polikistik over sendromunun başlıca nedenlerinden biridir (14). PKOS, reproduktif dönemdeki kadınlarda sıkça görülen ve infertilite tedavi sürecinde başlıca karşılaşılan endokrin bozukluklardan birisidir. Tipik olarak insülin direnci ve obezite ile karakterizedir (15). PKOS kadınların yaklaşık %5'ini etkiler ve vakaların yaklaşık yarısı obezdir. Fakat obezitenin PKOS için predispozan bir faktör mü ya da PKOS'un getirdiği bir sonuç mu olduğu henüz tartışılmaktadır. Birçok olguda menstrüel siklusta bozulmalar başlamadan önce VKİ'de belirgin bir artış olduğu görülmektedir. Menstrual disfonksiyon, infertilite, hirsutizm ve kronik anovulasyon PKOS için belirli tanı kriterlerindedir ve obezite bir tanı kriteri olmasa da hastaların %80 inde PKOS prevalansını artıran bir komorbidedir (16). PKOS'ta genellikle karın duvarında ve viseral mezenterik bölgelerde yağ dokusu birikimi olarak kendini gösteren android tipi obezitenin PKOS belirtilerini daha da kötüleştirdiği bilinmektedir (17). Yağ dokusu tarafından salgılanan leptin, insülin gibi androjenlerin üretimini artırarak over fonksiyonunu etkiler. Obezite ve PKOS arasındaki ilişki, glukoz homeostazı üzerinde zararlı bir sinerjistik etkiye sahiptir ve hem hiperandrojenizmi hem de anovülasyonu şiddetlendirebilmektedir (18). Oligo/anovülasyon fertilitenin birincil nedeni gibi görünse de implantasyon oranlarının azalması, azalmış oosit kalitesi ve obezite ile de ilişkilendirilmektedir.

Obezite aynı zamanda AMH değerinin beklenenden düşük ölçülmesine de neden olabilmektedir (19). Over rezervinin en kritik belirteci olan AMH ölçümlerini gerçekleştirilebilir üzere sakrifikasyon öncesinde alınan kardiyak kan örneklerinde deney grubunda AMH

seviyelerinin istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte daha düşük olduğu dikkati çekmektedir.

Biz çalışmamızda non alkolik karaciğer yağlanması modeliyle karaciğer yağlanması oluşturulan dişi ratlarda karaciğer yağlanmasının over rezervine etkisini değerlendirmek istedik. Oluşturduğumuz kontrol ve deney gruplarının her ikisinde de ağırlık ölçümlerinin istatistiksel anlamlı olarak arttığını ($p<0.001$), deney grubundaki artışın verdiğimiz yüksek yağlı diyet sebebiyle kontrol grubuna kıyasla daha fazla olduğunu ($p<0.001$) gördük. Karaciğer yağlanması elde ettiğimiz deney grubu ratlarındaki AMH, FSH seviyeleri ile karaciğer yağlanması gelişmeyen kontrol grubu ratlarındaki AMH, FSH seviyeleri kıyaslandığında deney grubu ratlarında AMH seviyeleri daha düşük bulundu fakat istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.

SONUÇ

Çalışmamızda karaciğer yağlanmasının over rezervi üzerine anlamlı bir etkisinin olduğuna dair veriler gözlemlenmemiştir. Non alkolik karaciğer yağlanmasının doğrudan over rezervi üzerine etkileri ile ilgili çalışmalar henüz tatmin edici seviyede değildir ve konu ile ilgili daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Etik Beyanname:

Çalışmanın etik kurul onayı, Sakarya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan alınmıştır(SÜHADYEK) 07.10.2020 tarih ve 57 sayılı kararı ile onay alınmıştır.

Çıkar Çatışması:

Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Financial Destek:

Lisans üstü tez projesi olarak Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Koordinatörlüğünden finansal destek alınmıştır. Proje Numarası: 2020-7-24-112

Yazar Katkısı:

Tüm yazarlar çalışmaya eşit katkı sunmuşlardır.

Bu çalışma Sakarya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalında Haziran 2022 'de Yüksek Lisans Tezi olarak yapılmıştır.

References

1. Bektas A., & Ulusoy M. (2024). Akdeniz diyeti ve Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı. *Troia Medical Journal*, 5(1), 22-30.
2. Italian Association for the Study of the Liver (AISF). AISF position paper on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): Updates and future directions. *Dig Liver Dis*. 2017;49(5):471-483.
3. Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med*. 2017;15(1):45. Published 2017 Feb 28.
4. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016;65(8):1038-1048.
5. Şahin, A. (2023). Sıçanlarda obezite ve obezite ilişkili metabolik komplikasyonların sleeve gastrektomi operasyonu sonrası rezolusyonunda etkili faktörlerin moleküler düzeyde araştırılması.
6. Oz OE. Non-alkolik karaciğer yağlanması ve homa indeks ilişkisinin retrospektif olarak araştırılması. *Sakarya Üniversitesi Açık Akademik Arşiv Sistemi*. 2019.
7. Committee opinion no. 618: Ovarian reserve testing. *Obstet Gynecol*. 2015;125(1):268-273.
8. Kahyaoğlu, Serkan. Over rezerv testleri. Her yönüyle in vitro fertilizasyon, 2019, 26.
9. Topçu HO, Evliyaoglu O, Sahin Y. Temel infertilite araştırmaları nasıl olmalıdır? *Türk Üreme Tıbbı ve Cerrahisi Dergisi*. 2017;1;104-11.
10. Tremellen K, Savulescu J. Ovarian reserve screening: a scientific and ethical analysis. *Hum Reprod*. 2014;29(12):2606-2614.
11. Van Disseldorp J, Lambalk CB, Kwee J, et al. Comparison of inter- and intra-cycle variability of anti-Müllerian hormone and antral follicle counts. *Hum Reprod*. 2010;25(1):221-227.
12. Comstock IA, Diaz-Gimeno P, Cabanillas S, et al. Does an increased body mass index affect endometrial gene expression patterns in infertile patients? A functional genomics analysis. *Fertil Steril*. 2017;107(3):740-748.e2.
13. Shaw CM, Stanczyk FZ, Eggleston BL, et al. Serum antimüllerian hormone in healthy premenopausal women. *Fertil Steril*. 2011;95(8):2718-2721.

Neurophysiological And Neuropsychological Assessment Of Cognitive Function In Patients With Restless Legs Syndrome

Huzursuz Bacak Sendromu Hastalarında Kognitif Fonksiyonların Nörofizyolojik Ve Nöropsikolojik Olarak Değerlendirilmesi

Burcu ERAY¹, Ferah KIZILAY², Nur Ebru BARCIN²

¹ Gönen Public Hospital, Gönen/Balıkesir, Türkiye


²Department of Neurology, Faculty of Medicine, Akdeniz University, Antalya, TÜRKİYE

Yazışma Adresi / Correspondence

Burcu ERAY

e-mail : burcueray84@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 22.03.2024 Kabul Tarihi / Accepted: 03.04.2023

 Burcu ERAY <http://orcid.org/0009-0008-2613-0555> burcueray84@gmail.com

 Ferah KIZILAY <http://orcid.org/0000-0002-0656-6959> ferah@akdeniz.edu.tr

 Nur Ebru BARCIN <http://orcid.org/0000-0003-3611-8580> ebrubarcin@gmail.com

Hippocrates Medical Journal / Hippocrates Med J 2024, 4(1): 15- 21 DOI: <https://doi.org/10.58961/hmj.1456243>



Abstract

Introduction

Restless legs syndrome (RLS) is a sensorymotor neurological disorder shown a negative impact on sleep and quality of life. Recent studies also claim that cognitive dysfunction is accompanied with RLS. The purpose of this study is to evaluate cognitive functions detected by neuropsychological and neurophysiological tests of patients with RLS.

Materials and Methods

Fifteen patients with RLS fulfilled the diagnostic criteria proposed by the International RLS Study Group were enrolled into the study. Fifteen healthy voluntary with similar demographic characteristics were also enrolled into the study as a control group. Seven cognitive tests were used: Mini Mental State Examination, Verbal Fluency Tests (letter and category), Trail Making Test (A and B), Judgement of Line Orientation Test, Digit Span Test, Wisconsin Card Sorting Test and Coloured Progressive Matrices Test. The event related potentials (ERPs) including P300 and Mismatch Negativity were recorded using auditory oddball paradigm.

Results

There were no statistically significant difference between the cognitive test scores and ERPs results of the RLS patients and control group.

Conclusion

Consequently this is the first study evaluating cognitive functions in patients with RLS by using neuropsychological and neurophysiological tests at the same time. We cannot find any evidence suggesting cognitive dysfunction in RLS patients group

Keywords

Restless Legs Syndrome, cognitive function

Özet

Amaç

Huzursuz bacak sendromu (HBS) uyku ve yaşam kalitesini olumsuz olarak etkilediği gösterilmiş ve son çalışmalarda kognitif disfonksiyonu da bünyesinde barındırdığı ileri sürülen sensorimotor nörolojik bir bozukluktur. Bu çalışmanın amacı HBS hastalarında kognitif fonksiyonların nörofizyolojik ve nöropsikolojik olarak değerlendirilerek kognitif defisit varlığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya Uluslararası Huzursuz Bacak Sendromu Çalışma Grubu tanı kriterlerine göre HBS tanısı konan 15 hasta ve yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından eşleştirilmiş 15 sağlıklı kontrol dahil edildi. Katılımcılara farklı kognitif alanları değerlendiren mini mental durum testi, verbal akıcılık testi (harf ve kategori), iz sürme testi A ve B, çizgi yönünü belirleme testi, sayı menzili testi, Wisconsin kart eşleştirme testi ve renkli progresif matrisler testini içeren bir nöropsikolojik test bataryası uygulandı. Elektrofizyolojik olarak olaya ilişkin endojen potansiyellerden (OİEP) P300 ve uyumsuzluk negativitesi (MMN) işitsel oddball paradigması kullanılarak kayıtlandı

Bulgular

Hasta ve kontrol grubu arasında nöropsikolojik test skorları ve OİEP parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Sonuç

Sonuç olarak bu çalışma HBS hastalarında kognitif fonksiyonların hem nörofizyolojik hem de nöropsikolojik açıdan birlikte değerlendirildiği ilk araştırma olup hastalarda kognitif disfonksiyon varlığını düşündürdüren bir kanıtı sağlamadı.

Anahtar Kelimeler

Huzursuz Bacak Sendromu, kognitif fonksiyon

GİRİŞ VE AMAÇ

Huzursuz bacak sendromu (HBS) bacaklarda hoş olmayan ve rahatsız edici bir hisle birlikte bacakları hareket ettirme isteğine sebep olan, bacakları hareket ettirmekle semptomlarda tamamen veya kısmen rahatlama ve istirahatte ve gece semptomlarda kötüleşmeyle karakterize sensorimotor nörolojik bir bozukluktur [1,2]. İlk olarak 1683 yılında Thomas Wills tarafından tanımlanmış [3] ve ilk vaka serisi 1945'te Ekbom tarafından bildirilmiş [4] olsa da, hastalık tanı kriterleri ilk kez 1995 yılında Uluslararası Huzursuz Bacak Sendromu Çalışma Grubu (International Restless Legs Syndrome Study Group-IRLSSG) adına Walter ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonucunda yayınlanmıştır [2].

HBS çoğu vakada primer (idiopatik) olarak ortaya çıkmakta, ancak birçok medikal duruma bağlı olarak ortaya çıkan sekonder (semptomatik) grup da oldukça sık görülmektedir [5]. Primer HBS'nin sebebi bilinmese de özellikle aile öyküsü pozitif olan hastalarda otozomal dominant geçiş söz konusudur [6]. HBS'nin sekonder olarak en sık sebepleri arasında demir eksikliği [7,8], üremi [9], diyabetik polinöropati [10], gebelik [11], antidepresan kullanımı [12] gibi daha birçok durum bulunmaktadır.

Patofizyolojide ise dopamin metabolizmasındaki disfonksiyonun rol aldığı öne sürülmektedir ve tedavide dopaminergik ajanlara olumlu yanıtın olması da bu durumu desteklemektedir [13].

HBS'nin uyku ve yaşam kalitesini olumsuz olarak etkilediği gösterilmiştir [14,15,16]. Son çalışmalarda HBS hastalarında "kognitif defisit" varlığı da ileri sürülmektedir, ancak bu konuyla ilgili henüz bir görüş birliği yoktur [17,18,19]. Pearson ve arkadaşları HBS hastalarında kontrollerle karşılaştırıldığında özellikle prefrontal korteks fonksiyonlarının etkilendiği bir kognitif defisit varlığını bildirmişlerdir [17]. HBS hastalarının uyku sınırlı kontrollerle karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise hasta grubu prefrontal fonksiyon testlerinde kontrollere göre daha iyi bir performans göstermişlerdir [18].

Bu çalışmanın amacı da HBS hastalarında kognitif fonksiyonların nörofizyolojik ve nöropsikolojik olarak değerlendirilerek kognitif defisit varlığını ve eğer kognitif disfonksiyon saptanırsa kullanılan nöropsikolojik testlerle elektrofizyolojik testlerin korelasyonunu araştırmaktır.

Uzmanlık tezi olan çalışmamızda nöroloji polikliniğine başvuran ve primer sekonder ayrımı yapılmaksızın HBS tanısı alan hastaların nöropsikolojik test bataryası ve elektrofizyolojik olarak P300 [20,21,22] ve uyumsuzluk negativitesi (mismatch negativity-MMN) [23,24]

kayıtlamasıyla kognitif değerlendirmeleri yapılarak bu grup hastalar yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından eşleştirilmiş normal kontrollerle karşılaştırılmıştır. Literatürde bu konuyla ilgili hem nöropsikolojik testler hem de elektrofizyolojik testlerin bir arada kullanıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışma bu konudaki literatüre katkı sağlamak amacıyla planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Örneklem

Çalışmaya 1(bir) yıllık süre içerisinde Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Polikliniğine çalışma yürütücüsünün çalıştığı mesai saatleri içerisinde başvuran ve primer veya sekonder HBS tanısı konmuş hastalar dâhil edildi. Hasta grubunun oluşturulmasından sonra kontrol grubu olarak aynı polikliniğe başvuran ve yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından eşleştirilmiş gönüllüler belirlendi. Seçilmiş olan hasta grubu karşılaşımla sıklığı nadir olan bir popülasyon olduğu için literatürde yer alan benzer çalışmalardaki [17,18] olgu sayısı temel olarak alındı.

Dahil edilme kriterleri

Çalışmaya katılmayı kabul eden, nöroloji kliniğinde gerekli tetkikleri tamamlanarak IRLSSG tanı kriterlerine [2] göre huzursuz bacak sendromu tanısı konan ve primer-sekonder ayrımı yapılmış, 18 yaşından büyük tüm hastalar dâhil edildi. Onam formunu dolduran, nörodejeneratif ve kronik sistemik herhangi bir hastalığı, depresyon veya diğer psikiyatrik herhangi bir rahatsızlığı ve uyku bozukluğu olmayan tüm gönüllüler çalışmanın kontrol grubunu oluşturmak üzere değerlendirildi.

Hariç tutulma kriterleri

Hasta grubu için şikâyetleri HBS tanımına uysa da IRLSSG tanı kriterlerini [2] karşılamayanlar, 18 yaşından küçükler, diğer önemli uyku ve hareket bozuklukları olanlar, demansı olanlar ve onam formunu imzalamayarak çalışma testlerini tamamlamayanlar ile kontrol grubu için nörodejeneratif ve kronik sistemik herhangi bir hastalığı, depresyon veya diğer psikiyatrik herhangi bir rahatsızlığı ve uyku bozukluğu olan gönüllüler çalışmaya alınmadı.

Çalışmanın Seyri

Çalışmanın dahil edilme kriterlerine uyan ve onam formunu imzalayan tüm hastaların Johns Hopkins Huzursuz Bacaklar Şiddet Ölçeği (Johns Hopkins Restless Legs Severity Scale-JHRLSS) (Çizelge 1) [31] ile hastalık şiddeti belirlendi. HBS'ye yönelik aldıkları bir tedavi varsa kesilmeden

nöropsikolojik test bataryası ve elektrofizyolojik olarak P300 ve MMN kayıtlamasıyla kognitif değerlendirmeleri yapıldı. Tüm hastaların demografik özelliklerinin, hastalık şiddetinin, varsa HBS tedavisi için aldıkları ilaçların ve yapılan testlerin sonuçlarının kaydedildiği bir çalışma formu dolduruldu.

Hasta grubuyla benzer olarak kontrol grubundaki denekler için aynı kognitif değerlendirme test sonuçları ve benzer demografik veriler için başka bir form düzenlendi. Hastalar ve kontrol grubu; nöropsikolojik test skorları, P300 amplitüdü ve latansı ve MMN başlangıç latansı, pik latansı, süresi, başlangıç-pik amplitüdü ve pik-“baseline” amplitüdü açısından karşılaştırıldı.

Çizelge 1. Johns Hopkins Huzursuz Bacaklar Şiddet Ölçeği (JHRLSS) [31].

Johns Hopkins Huzursuz Bacaklar Şiddet Ölçeği (JHRLSS)	
Skor	HBS semptomlarının genellikle gün içindeki başlangıç zamanı
0 (hiç)	Semptom yok
1 (hafif)	Yatarken ve / veya uyku süresi boyunca (yatma saatinden önceki 60 dk içinde ya da yalnızca yatağa giderken ya da yattıktan sonra gece boyunca)
2 (orta)	Akşam (18:00 veya daha geç) Semptomlar 18:00 ile her zamanki yatma saati arasında herhangi bir zamanda başlayabilir
3 (şiddetli)	Öğleden sonra (18:00'den önce) Semptomlar öğleden sonra başlayabilir ya da tüm gün boyunca mevcut olabilir

Veri Toplama Araçları

Nöropsikolojik test bataryası

Farklı kognitif alanları değerlendirmek için tüm hasta ve kontrol grubuna mini mental durum testi (Mini Mental State Examination-MMSE) [25], verbal akıcılık testi (harf ve kategori) [26], iz sürme testi A ve B (İST A ve B) [27] çizgi yönünü belirleme testi (ÇYBT) [28], sayı menzili testi (SMT) [29] Wisconsin kart eşleştirme testi (Wisconsin Card Sorting Test-WCST) (64 kartlık) [28] ve renkli progresif matrisler testini (Coloured Progressive Matrices Test-CPMT) [28,30] içeren bir nöropsikolojik test bataryası; sessiz ve hastaların dikkatlerinin dağılmayacağı bir odada yaklaşık 90-120 dakika süre içinde uygulandı.

Nörofizyolojik testler

Kognitif fonksiyonları elektrofizyolojik olarak değerlendirmek için tüm deneklere sessiz ve hastaların dikkatlerinin dağılmayacağı bir odada Medelec Synergy EMG-Uyarılmış Potansiyel cihazıyla P300 ve MMN kayıtlaması yapıldı. P300 için Fz, Cz ve Pz elektrolarından kayıtlanan traselerde N100, P200, N200, P300 latansı ve N100-P200, P200-N200 ve N200-P300 dalgalarından pikten pike kadar olan amplitüdü ölçüldü. [20,21,22] MMN için söylendi. Fz, Cz ve Pz elektrolarından kayıtlanan ve aykırı uyarımla elde edilen traseden standart uyarımla elde edilenin çıkarılmasıyla oluşan fark traselerinde MMN başlangıç latansı, pik latansı, süresi, başlangıç-pik amplitüdü ve pik-“baseline” amplitüdü ölçüldü.

İstatistiksel Değerlendirme

Çalışma sonrası elde edilen veriler “SPSS (Statistical package for the social sciences) 16.0 for Windows” paket programına girildi. Grupları oluşturan denek sayıları parametrik test kullanımına olanak tanımadığından normal dağılıma uysun uymasın değişkenlerin gruplar arasında fark içerip içermediği Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Nominal değerlerin karşılaştırmasında ki-kare testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 15 hasta (10 kadın, 5 erkek) ve 15 kontrol (10 kadın, 5 erkek) değerlendirildi. Hasta grubu için ortalama yaş $48 \pm 10,5$ iken, kontrol grubunda ise $46,9 \pm 8,7$ idi ($p=0,562$). Hasta grubu için ortalama eğitim süresi $8,6 \pm 4,1$ yıl iken, kontrol grubunda ise $9 \pm 4,1$ idi ($p=0,829$). İki grup arasında yaş, cinsiyet ve eğitim süreleri açısından anlamlı fark yoktu (Çizelge 2).

Çizelge 2. Deneklerin demografik özellikleri.

	Hasta	Kontrol	p Değeri
Yaş	$49 \pm 10,5$	$46,9 \pm 8,7$	0,562
K/E*	10/5	10/5	1,000
Eğitim süresi (yıl)	$8,6 \pm 4,1$	$9 \pm 4,1$	0,829

*K:kadın, E: erkek

Nöropsikolojik test skorları değerlendirildiğinde hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı, ancak hasta grubunda 1 kişi İST B'yi tamamlayamadığı için değerlendirme bu hastanın sonucu dikkate alınmadan yapıldı.

Tüm nöropsikolojik test sonuçlarının ortanca ve minimum-maksimum değerleri **Çizelge 3'**de özetlendi.

Çizelge 3. Nöropsikolojik test sonuçları

	Hasta	Kontrol	<i>p</i> Değeri
MMSE	28 (27-30)	29 (26-30)	0,631
Verbal akıcılık _{Harf}	29 (14-80)	34 (14-64)	0,724
Verbal akıcılık _{Kategori}	16 (9-25)	17 (11-29)	0,253
İST A (sn)	65 (27-138)	49 (19-91)	0,309
İST B (sn)	94 (50-334)	108 (42-220)	0,727
ÇYBT	21 (1-27)	20 (12-27)	0,492
İleri SMT	6 (4-8)	5 (4-7)	0,309
Geri SMT	4 (2-6)	4 (3-6)	0,677
WCST _{ToplamDoğru}	39 (19-55)	41 (20-58)	0,934
WCST _{TamamlananKategori}	2 (0-5)	2 (0-5)	0,473
WCST _{PerseveratifTepki}	6 (0-25)	8 (0-29)	0,145
WCST _{PerseveratifHata}	2 (0-18)	6 (0-26)	0,118
CPMT	31 (13-35)	27 (8-36)	0,868

Fz, Cz ve Pz elektrodlarından kayıtlamayla elde edilen traselerden ölçülen N100, P200, N200, P300 latansı ve N100-P200, P200-N200 ve N200-P300 amplitüdü parametreleri bakımından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. MMN başlangıç latansı, pik latansı, süresi, başlangıç-pik amplitüdü (Amplitüdü₁) ve pik-“baseline” amplitüdü (Amplitüdü₂) değerlendirildiğinde de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Dikkat ve yakın bellekle ilişkili olduğu düşünülen P300 ve MMN için ölçülen değerlerin her gruptaki ortanca ve minimum-maksimum değerleri **Çizelge 4 ve 5'**de özetlendi.

Çizelge 4. P300 sonuçları

	Hasta	Kontrol	<i>p</i> Değeri	
Fz	Latans (ms)	350 (315-619)	339 (299-375)	0,110
	Amplitüdü (µV)	10 (3,3-20,8)	13,7 (4-34,8)	0,198
Cz	Latans (ms)	350 (314-582)	341 (299-375)	0,272
	Amplitüdü (µV)	14,1 (6,4-23,8)	14,8 (8,2-29,6)	0,263
Pz	Latans (ms)	306 (314-582)	341 (298-375)	0,059
	Amplitüdü (µV)	14,3 (6,8-24)	15,2 (8,8-25)	0,547

Çizelge 5. MMN sonuçları.

	Hasta	Kontrol	<i>P</i> Değeri	
Fz	Başlangıç Latansı (ms)	111 (82-189)	100 (86-143)	0,263
	Pik Latansı (ms)	188 (144-285)	191 (136-247)	0,534
	Süre (ms)	162 (107-252)	180 (108-256)	0,561
	Amplitüdü ₁ (µV)	7,5 (2,1-11,7)	6 (2,6-12,9)	0,177
	Amplitüdü ₂ (µV)	9,0 (3,3-20,8)	7,2 (4,0-19,2)	0,430
	Cz	Başlangıç Latansı (ms)	111 (82-189)	100 (76-151)
Pik Latansı (ms)		188 (144-285)	194 (120-247)	1,000
Süre (ms)		162 (89-252)	180 (108-256)	0,152
Amplitüdü ₁ (µV)		7,7 (4,8-17,5)	8,6 (3,4-12,5)	0,561
Amplitüdü ₂ (µV)		11 (4,0-25,4)	10,2 (5,1-24,2)	0,520
Pz		Başlangıç Latansı (ms)	112 (82-189)	100 (76-155)
	Pik Latansı (ms)	188 (144-285)	192 (119-247)	0,740
	Süre (ms)	148 (89-252)	182 (108-256)	0,068
	Amplitüdü ₁ (µV)	7,1 (3,1-13,3)	6,7 (2,9-15,9)	0,534
	Amplitüdü ₂ (µV)	8,8 (3,7-22,1)	7,3 (5,0-19,6)	0,740

Hasta grubundaki deneklerin 13'ü primer, sadece 2'si sekonder HBS idi. Sekonder olanların birinde altta yatan etyoloji demir eksikliği ve SSRI kullanımı, diğerinde ise diyabetik polinöropatıydı. Hastalık şiddeti değerlendirildiğinde hafif, orta ve şiddetli HBS olan hasta sayısının 5'er kişi olarak eşit dağıldığı görüldü. Destekleyici klinik özellikler sorgulandığında hastaların 6'sında aile öyküsü, 10'unda dopaminerjik tedaviye yanıt ve 2'sinde periodik bacak hareketi öyküsü olduğu öğrenildi. Dopaminerjik tedavi alan 10 hastanın hepsi pramipeksol kullanıyordu, sadece 1 hasta beraberinde gabapentin de alıyordu. Hasta grubu içinde HBS etyolojisine, şiddetine veya hastanın tedavi alıp almadığına göre yapılan alt gruplardaki vaka sayıları istatistiksel analiz için yetersiz olduğundan

yapılan test sonuçları hasta grubu içinde birbirleriyle karşılaştırılmadı. Ancak test sonuçları her alt grup için yaşları ve eğitim seviyeleri ile uyumlu bulundu ve tedavi alan ve almayan hastaların nöropsikolojik test skorları ve elektrofizyolojik test sonuçları benzerdi.

TARTIŞMA

Çalışmamızda HBS hastalarında kognitif fonksiyonların nörofizyolojik ve nöropsikolojik olarak değerlendirilerek kognitif defisit varlığını araştırmak amaçlanmıştır. Bu nedenle çalışmaya dahil edilen hastalara tüm kognitif alanların değerlendirildiği bir nöropsikolojik test bataryası uygulandı ve dikkat ve yakın bellekle ilişkili olduğu düşünülen OİEP'den P300 ve MMN kayıtlaması yapıldı. Kognitif test sonuçlarını etkileyen yaş, cinsiyet ve eğitim süresi gibi faktörleri ortadan kaldırmak için hastalarla bu özellikler bakımından eşleştirilmiş kontroller alınarak aynı testler onlara da uygulandı. Yapılan istatistiksel analizler sonucu nöropsikolojik test skorları ve P300 ve MMN parametreleri açısından her iki grup arasında fark saptanmadı, eğer hasta grupta kognitif disfonksiyon gösterilseydi, kullanılan nöropsikolojik testlerle nörofizyolojik testlerin korelasyonu da analiz edilecekti.

Bu konuyla ilgili yapılan ilk çalışma 2005 yılında Pearson ve arkadaşları tarafından yapılmıştır [17]. Çalışmada en az iki haftadır ilaç tedavisi almayan ve JHRLSS'ye göre orta derecede semptomatik olan HBS hastaları kontrollerle karşılaştırıldığında uykusuzluğa duyarlı ve prefrontal korteks odaklı olduğu daha önce gösterilen İST B'yi tamamlama süresi anlamlı derecede uzun ve verbal akıcılık-kategori testindeki kelime sayısı anlamlı derecede az saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada total uyku süresi ve uyku etkinliği de değerlendirilmiş ve hasta grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu gösterilmiştir. Fulda ve arkadaşlarının çalışmasında ise HBS hastalarında kognitif bozukluğu araştırmak ve defisit saptanırsa potansiyel belirleyicilerini bulmak amacıyla tedavisiz 23 HBS hastası yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından birebir eşleştirilmiş 23 sağlıklı kontrolle karşılaştırılmış ve kısa süreli dikkat ve verbal akıcılık performansı hasta grupta daha kötü saptanmıştır [32]. Korelasyon testlerinde ise gösterilen bu kognitif defisit HBS şiddeti, uyku kalitesi ve depresyon skorları ile ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızın kısıtlılıklarından biri polisomnografi veya uyku değerlendirme ölçekleri kullanarak deneklerin uyku süresi ve kalitesini değerlendirmemiş olmamızdır. Çünkü bu çalışmalarda gösterildiği üzere uykusuzluğa duyarlı testlerde

düşük performans saptanmasının sebebinin HBS'ye bağlı uyku kalitesi ve süresinin azalmasına bağlı olabileceği öne sürülebilir.

Gamaldo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise kontrol grubu olarak uyku kısıtlı gönüllüler seçilmiş ve tedavi almayan HBS hastaları ile yapılan karşılaştırmada uyku süreleri arasında fark olmasa da hasta grubunda uyku verimliliği anlamlı derecede daha az ve verbal akıcılık harf ve kategori testlerindeki kelime sayısı anlamlı derecede daha çok saptanmıştır [18]. Uyku kısıtlı kontrollerin kullanıldığı bu çalışmada Pearson ve arkadaşlarının çalışmasının aksine HBS hastalarının kronik uykusuzluğa adapte oldukları için uyku kaybına duyarlı testlerde daha iyi bir performans sergiledikleri öne sürülmüştür. Bizim çalışmamızda uyku parametreleri değerlendirilmese de kontrol grubu seçilirken uyku bozukluğu olmayan gönüllüler dahil edilmiştir ve iki grup arasında kognitif açıdan fark saptanmaması HBS hastalarının uyku kaybına karşı kompensatuvar bir uyanıklık geliştirdikleri düşüncesini desteklemektedir.

Bir başka çalışmada ise 26 HBS hastası ile 208 kontrol karşılaştırılmış ve ortalama yaş, eğitim süresi ve kognitif skorlarda iki grup arasında fark saptanmamıştır [19]. HBS hastalarının tedavi alan ve almayan alt gruplarına uygulanan nöropsikometrik değerlendirme testlerinde de anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubu sayısı az olsa da çalışmamız bu çalışmanın bulgularını desteklemektedir. Ayrıca bu çalışmadaki kontrol sayısının hasta sayısının nerdeyse 10 katı olması istatistiksel olarak gücünü arttırmıştır.

2011 yılında yayınlanan ve örneklemin genel popülasyondan seçilerek hasta grubu için 41 HBS pozitif ve kontrol grubu için yaş, cinsiyet ve eğitim seviyesi açısından eşleştirilmiş 133 HBS negatif katılımcının karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise kognitif fonksiyon açısından iki grup arasında fark saptanmasa da HBS semptom sıklığı haftada 2'den fazla olan alt grupta kontrol grubuna göre WCST performansında bozulma gösterilmiştir [33]. Yazarlar ilk kez bir popülasyon çalışmasında psikiyatrik bozukluğu olmayan ve psikoaktif ilaç kullanmayan HBS'li olgularda yürütücü işlev bozukluğunun gösterildiğini ve bu kognitif defisit de HBS şiddetiyle bağlantılı olduğunu savunmuştur. Bizim çalışmamızda semptom sıklığını değil semptomların gün içindeki başlangıç zamanını temel alan bir şiddet ölçeği kullanılmıştır ve yürütücü işlevlerin değerlendirildiği birden fazla test uygulanmış ancak hiçbirinde fark saptanmamıştır. HBS hastalarında kognitif disfonksiyonun elektrofizyolojik olarak değerlendirildiği ilk çalışma 2011'de Jung ve arkadaşları tarafından yapılmıştır [34].

Çalışmada hasta ve kontrol grubu arasındaki elektroensefalografi (EEG) ve OİEP kayıtları karşılaştırılmıştır. EEG’de küme tabanlı nonparametrik istatistiksel analizle HBS grubunda frontal ve santral bölgelerde 26-30 Hz aralığında kontrollerden daha fazla beta aktivitesi gösterilmiştir. OİEP sırasındaki davranışsal özellikler değerlendirildiğinde rahatsız edicilik vizüel analog skala skorlarının hasta grubunda kontrollerden daha yüksek ve hedef uyarana ortalama reaksiyon zamanının kontrol grubunda hastalardan daha kısa olduğu tespit edilmiştir. Hasta grubunda P300 latansı kontrol grubundan daha uzun, frontal ve santral kayıtlardaki P300 amplitüdü de kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır. Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak görsel uyaran kullanılmış ayrıca ilaç kullanmayan hastalar çalışmaya alınmıştır.

Bu konuyla ilgili yayınlanan son çalışmada Choi ve arkadaşları, HBS hastalarında kognitif defisit varlığını kabul ederek bu durumu ortaya çıkaran mekanizmayı açıklamak için kognitif bir görev performansı sırasında hasta ve kontroller arasındaki nöral aktiviteyi değerlendirmiştir [35]. Çok kanallı OİEP kayıtlaması sırasında görsel oddball paradigması kullanılmış ve HBS hastalarında normal bireylere göre özellikle frontal bölgede P300 amplitüdünde anlamlı şekilde küçülme ve latansında gecikmeyle birlikte indüklenen gama-bant aktivitesinde anlamlı bir azalma ve gama-bant faz senkronizasyonunda da önemli ölçüde azalma gözlenmiştir. Bu nedenle HBS hastalarındaki kognitif fonksiyon bozukluğunun hem bölgeler arası nöral senkronizasyonla hem de lokal nöral aktivitedeki değişikliklerle ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Sonuç olarak çalışmamızda HBS hastalarında bilişsel fonksiyonları hem nörofizyolojik hem de nöropsikolojik testlerde değerlendirdik. Ancak hasta ve kontrol grubu arasında herhangi bir fark saptayamadık. Çalışmamızın eksikliklerinden birincisi hasta ve kontrol sayısının az olması, ikincisi ise HBS grubunu seçerken dopamin agonisti kullanan hastaları da çalışmaya dahil etmemizdi. Olgu sayısının daha fazla olduğu ve dopamin agonisti kullanmayan hasta grubu ile çalışmanın genişletilmesinin daha anlamlı istatistiksel sonuçlar vereceği kanısındayız.

SONUÇ

Çalışmamızda HBS hastalarında önceki çalışmalarda ileri sürülen kognitif defisit varlığını gösterebilmek için elektrofizyolojik ve nöropsikolojik testleri bir arada kullanmak ve eğer bir defisit saptanırsa bu değerlendirme testlerin korelasyonuna bakmak amaçlanmıştır. Literatürdeki çalışmalarda hem nöropsikolojik hem de

elektrofizyolojik testler bir arada kullanılmamıştır ve tez çalışması bu konudaki literatüre katkı sağlamıştır.

Çalışmamıza dahil edilen 15 hasta ve yaş, cinsiyet ve eğitim seviyesi açısından eşleştirilmiş 15 kontrolün farklı kognitif alanları değerlendiren MMSE, verbal akıcılık testi (harf ve kategori), İST A ve B, ÇYBT, SMT, WCST ve CPMT skorları ve dikkat ve yakın bellekle ilişkili P300 ve MMN parametreleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Çalışmamızın hasta sayısının hastalık şiddeti ve etyolojisine göre alt gruplar açısından yetersiz olması, mevcut tedavisi olanların medikasyonlarının kesilmemesi ve uyku değerlendirme ölçeklerinin kullanılmaması gibi kısıtlılıkları olduğu düşünülmüştür; bu nedenle eğer benzer bir çalışma planlanacaksa bu hususlara dikkat edilmesi ve istatistiksel değerlendirme için çalışmaya yeterli sayıda katılımcı alınması önerilebilir.

Etik Kurul Onayı: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 07.08.2012/231 numarasıyla onay alınmıştır.

Yazar Katkıları: Konsept - FK; Tasarım - FK, NEB; Denetim - FK; Veri Toplama ve/veya İşleme - BE; Analiz ve/veya Yorum - FK, NEB ve BE; Literatür Taraması - BE; Yazma - BE; Eleştirel İnceleme - FK, NEB ve BE tarafından yapıldı.

Çıkar Çatışması: Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Hiçbir mali veya kişisel finans desteği yoktur.

References

1. Allen RP, Picchiatti D, Hening WA. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 2003; 4: 101–19.
2. Walters AS. Toward a better definition of the restless legs syndrome. *The International Restless Legs Syndrome Study Group. Mov Disord* 1995; 10: 634–42.
3. Willis T. Two discourses concerning the soul of brutes. London, Dring, Harper and Leigh 1683.
4. Ekbom KA. Restless legs. *Acta Med Scand* 1945; 158: 1-123.
5. Brindani F, Vitetta F, Gemignani F. Restless legs syndrome: differential diagnosis and management with pramipexole. *Clin Interv Aging* 2009; 4: 305-13.
6. Dhawan V, Ali M, Chaudhuri KR. Genetic aspects of restless legs syndrome. *Postgrad Med J* 2006; 82: 626-9.
7. O'Keefe ST, Gavin K, Lavan JN. Iron status and restless legs syndrome in the elderly. *Age Aging* 1994; 23: 200-3.
8. Sun ER, Chen CA, Ho G. Iron and the restless legs syndrome. *Sleep* 1998; 21:371-7.
9. Winkelman JW, Chertow GM, Lazarus JM. Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 372-8.
10. O'Hare JA, Abuaisa F, Geoghegan M. Prevalence and forms of neuropathic morbidity in 800 diabetics. *Ir J Med Sci* 1994; 163: 132–5.
11. Manconi M, Govoni V, De Vito A. Restless legs syndrome and pregnancy. *Neurology* 2004; 63: 1065-9.
12. Rottach KG, Schaner BM, Kirch MH. Restless legs syndrome as side effect of second generation antidepressants. *J Psychiatr Res* 2008; 43: 70-5.
13. Jones R, Cavanna AE. The neurobiology and treatment of restless legs syndrome. *Behav Neurol* 2013; 26: 283-92.
14. Allen RP, Earley CJ. Validation of the Johns Hopkins restless legs severity scale. *Sleep Med* 2001; 2: 239-42.
15. Abetz L, Vallow SM, Kirsch J. Validation of the Restless Legs Syndrome Quality of Life questionnaire. *Value Health* 2005; 8: 157-67.
16. Abetz L, Allen R, Follet A. Evaluating the quality of life of patients with restless legs syndrome. *Clin Ther* 2004; 26: 925-35.
17. Pearson VE, Allen RP, Dean T. Cognitive deficits associated with restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med* 2006; 7: 25-30.
18. Gamaldo CE, Benbrook AR, Allen RP. A further evaluation of the cognitive deficits associated with restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med* 2008; 9: 500-5.
19. Driver-Dunckley E, Connor D, Hentz J. No evidence for cognitive dysfunction or depression in patients with mild restless legs syndrome. *Mov Disord* 2009; 24: 1840-2.
20. Yalıtıkaya K, Nuzumlalı D. Olaya ilişkin endojen potansiyeller. *Klinik Nörofizyoloji, EEG-EMG Derneği Yayınları No: 2. İzmir, Ege Üniversitesi Basımevi* 1994.
21. Ekmekçi B. Parkinson demansında rivastigmin'in kognitif fonksiyonlara etkisinin P300 ve nöropsikolojik testlerle değerlendirilmesi. *Uzmanlık Tezi, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Antalya* 2010.
22. Kara FS. Multipl skleroz ve nöro-behçet hastalıklarında kognitif süreçlerdeki bozuklukların olaya ilişkin beyin potansiyelleriyle incelenmesi. *Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul* 2006.
23. Eser A. Alzheimer hastalığında tanınasal bir yöntem olarak uyumsuzluk negativitesi. *Uzmanlık Tezi, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Antalya* 2003.
24. Duncan CC, Barry RJ, Connolly JF. Event-related potentials in clinical research: guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400. *Clin Neurophysiol* 2009; 120: 1883-908.
25. Kalem ŞA, Öktem Ö, Emre M. Kısa Blessed Oryantasyon-Bellek-Konsantrasyon Testi (BOMC) ve Standardize Mini Mental Test (SMMT) Betimsel İstatistik Değerlerinin Bir Normal Erişkin Türk Örnekleminde Saptanması. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2002; 39: 95-102.
26. Obonsawin MC, Crawford JR, Page J. Performance on tests of frontal lobe function reflect general intellectual ability. *Neuropsychologia* 2002; 40: 970-7.
27. Cangöz B, Karakoç E, Selekler K. İz sürme testi'nin 50 yaş üzeri Türk yetişkin ve yaşlı örneklemini için standardizasyon çalışması. *Turkish Journal of Geriatrics* 2007; 10: 73-82.
28. Karakaş S. BİLNÖT Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik testler için araştırma ve geliştirme çalışmaları. *Ankara: Dizayn Ofset* 2004.
29. Kurt P. Dikkat süreçlerindeki bozulmanın diğer bilişsel işlevler üzerine etkisinin incelenmesi: 6 yıllık boylamsal çalışma. *Yüksek Lisans Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir* 2008.
30. Van Herwegen J, Farran E, Annaz D. Item and error analysis on Raven's Coloured Progressive Matrices in Williams Syndrome. *Res Dev Disabil* 2011; 32: 93-9.
31. Mathis J. Update on restless legs. *Swiss Med Wkly* 2005; 135: 687-96.
32. Fulda S, Beitinger ME, Reppermund S. Short-term attention and verbal fluency is decreased in restless legs syndrome patients. *Mov Disord* 2010; 25: 2641-8.
33. Fulda S, Szesny N, Ising M. Further evidence for executive dysfunction in subjects with RLS from a non-clinical sample. *Sleep Med* 2011; 12: 1003-7.
34. Jung KY, Koo YS, Kim BJ. Electrophysiologic disturbances during daytime in patients with restless legs syndrome: further evidence of cognitive dysfunction? *Sleep Med* 2011; 12: 416-21.
35. Choi JW, Ko D, Lee GT. Reduced neural synchrony in patients with restless legs syndrome during a visual oddball task. *PLoS One* 2012; 7: 1-9.

Efficiency of Gastric Tubing and Activated Charcoal Treatment in Beta Blocker (Metoprolol) Poisoning; A Case Report

Beta Bloker (Metoprolol) Zehirlenmesinde Mide Dekontaminasyonu ve Aktif Kömürün Etkinliği; Bir Olgu Sunumu

Gülşen Öztürk Örmeci¹, Hüseyin Evren Öztürkoğlu², Oktay Eray¹, Filiz Özyiğit⁴

¹Department of Emergency, Faculty of Medicine, Bandırma Onyedi Eylül University, Balıkesir.TURKIYE

²Department of Internal Medicine, Bandırma Training and Research Hospital, Balıkesir.TURKIYE

³Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Bandırma Onyedi Eylül University, Balıkesir.TURKIYE



Yazışma Adresi / Correspondence

Gülşen Öztürk ÖRMECİ

e-mail : gormeci@bandirma.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 29 Şubat 2024 Kabul Tarihi / Accepted: 25 Mart 2024

Gülşen ÖZTÜRK ÖRMECİ <http://orcid.org/0000-0002-3501-1530> gulsenozturk196@gmail.com

Hüseyin Evren ÖZTÜRKOĞLU <http://orcid.org/0000-0001-5201-2394> dr.evren.1972@gmail.com

Oktay ERAY <http://orcid.org/0000-0002-1643-6007> eray@bandirma.edu.tr

Filiz ÖZYİĞİT <http://orcid.org/0000-0002-0062-4281> fozyigit@bandirma.edu.tr

Hippocrates Medical Journal / Hippocrates Med J 2024, 4(1):22-25 DOI: <https://doi.org/>

Abstract

Beta blockers negatively impact the inotropy and cronotropy of myocardial activity and are widely prescribed for various clinical conditions. Beta blocker overdose may occur accidentally or with suicidal intent, leading to fatal clinical conditions requiring intensive treatment. Moreover, these drugs can affect cardiovascular functions as well as mental conditions. Here, we present the case of a 33 year-old-woman who ingested 100 mg of metoprolol (2 blisters of a pocket) an hour prior with suicidal intent. She presented with nausea, vomiting and dizziness. When vital signs were considered: her blood pressure was 120/70 mmHg, heart rate was 85 beats/min, respiratory rate and saturation were normal. Electrocardiogram showed sinus rhythm without ST segment deviation. In the observation unit, prompt gastric decontamination was administered. Additionally, a liter saline and antiemetic medication were administered for the management of nausea. Due to her bradycardia and vomiting, glucagon and atropin injections were applied and she was admitted to the intensive care unit. After 2 hours, she completely recovered and had no more any clinical symptoms. She was monitored for a day and was discharged from the hospital after full recovery. This case highlights the importance of early interventions such as gastric decontamination and activated charcoal administration in managing drug overdoses. Since we know that the ingestion of high doses of beta blockers is mortal and has poor clinical outcome, we think that the patient in this case underwent early and succesfully gastric decontamination and active charcoal administration, so she was discharged from the hospital with good clinical outcome. As a result, we think that emergent gastric decontamination and also active charcoal administrations are useful and lifesaving in cases of drug overdoses in early presentations.

Keywords

Beta blockers, toxicology, overdose, gastric decontamination, case report

Özet

Beta blokerler miyokardiyal aktivitede negatif inotrop ve kronotrop etkilere sahiptir. Birçok klinik durum için kullanılır ve bazı durumlarda hastalarda beta bloker doz aşımı ortaya çıkabilir. Bu ilaçlar kardiyovasküler fonksiyonlara ek olarak mental durumu da etkileyebilmektedir. Doz aşımı olan hastalarda klinik olaak ölümcül durumlar ortaya çıkmakta ve bu klinik tablolar yoğun bir tedavi gerektirmektedir. Tanımlayacağımız olgumuz 33 yaşında, suisid amacıyla 1 saat önce 100 mg metoprolol (toplam 2 blister) almış olan bir kadın hastadır. Hastanın başvuru sırasında mide bulantısı, kusması ve baş dönmesi vardı. Vital bulguları; tansiyonu 120/70 mmHg, nabızı 85 atım/dk, solunum sayısı ve oksijen saturasyonu normaldi. Hastanın elektrokardiyografisi sinüs ritmindeydi ve ST segment değişikliği yoktu. Hasta gözlem altına alındı ve monitorize takip edildi. Bir saat önce aldığı ilaçların erken dönemde emilmesini engellemek için gastrik dekontaminasyon yapıldı ve parçalanmış ilaç tabletlerinden çok miktarda geri aspire edildiği görüldü. Bulantı için salin infüzyonu ve antiemetik ilaç verildi. Takiplerinde bradikardi ve kusması başlayan hastaya glukagon ve atropin enjeksiyonu yapıldı ve yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Yoğun bakım ünitesi takiplerinde tamamen iyileşen ve herhangi bir klinik semptomu olmayan hasta, gözlem sonrası hastaneden taburcu edildi. Yüksek dozda beta bloker kullanımının mortal seyrettiğini ve klinik sonuçlarının kötü olduğunu bilmekteyiz. Bu olgudaki hastaya erken ve başarılı bir şekilde gastrik dekontaminasyon ve aktif kömür uygulandığı için hastanın iyi bir klinik sonlanımla taburcu olabildiğini düşünüyoruz. Sonuç olarak toksik doz ilaç alımlarında, erken dönem mide dekontaminasyonu ve aktif kömür uygulamasının faydalı ve hayat kurtarıcı olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar

Kelimeler

Beta bloker, toksikoloji, overdoz, gastrik dekontaminasyon, olgu sunumu

INTRODUCTION

Beta blocker poisonings and related fatalities have been extensively studied (1). These drugs act on individual receptors in the body and can lead to fatal clinical conditions. Among the 3 types of beta receptors, Type 1 is found in myocardial tissue and is responsible for increasing the chronocity and inotropy (2). Since the patient uses beta blocking agent which is targeting this receptor, we may see the the drug effects such as negative inotropy and chronotropy. Some beta blockers, such as Metoprolol, possess membrane stabilizing activity (MSA) that make them more lethal than other beta blocking agents (3). These types of drugs may also affect QTc interval, cause QRS widening and some more electrocardiographic changes (4). Furthermore, beta-blocking drugs competitively antagonize catecholamine receptors.

Various factors influence the clinical course of beta blocker poisoning, including receptor selectivity, lipid solubility, partial agonistic effects, and dosage. Main symptoms of beta-blocking agents' poisonings are hypotension and bradycardia. However, if the beta-blocking agent has partial agonistic effect, hypotension and tachycardia may occur (5). Differential diagnosis of hemodynamic disorders should consider other potential causes. Cardiac ultrasound, monitoring, blood gas analysis and other specific blood tests are helpful tools in diagnosis. The modalities in treating the poisoned patients with beta-blocking agents are glucagon, calcium, lipid emulsion, cardiac pacing, catecholamine and hemodialysis (6). When considering the cumulative poisoning literature, there is not sufficient evidence that gastrointestinal decontamination improves overall outcome. For this reason, airway, ventilation, and cardiovascular resuscitation take priority over gastrointestinal decontamination following overdoses. However, if the patient is stable and there is a suspicion of the overdoses of mentioned medication, decontamination may be appropriate because of the potential mortality from these cardiovascular drugs (7). It is reasonable to administer 1 g/kg activated charcoal within 1 to 2 hours of ingestion to decrease systemic drug absorption (8).

CASE REPORT

A 33-year-old-woman was brought to the emergency department (ED) by the ambulance system. Emergency medical service found empty metoprolol pocket in her house and the patient admitted taking 20 tablets of 50 mg of metoprolol. In the ambulance, as well as in the emergency department, her vital signs and Glasgow Coma Scale were

normal. The patient was on a cardiac monitor and an intravenous line was established in the right antecubital region by the medical team. The patient's vital signs were within normal limits: her blood pressure was 120/70 mmHg, heart rate was 87 beats/min, her oxygen saturation and respiratory rate were normal. She exhibited symptoms of nausea, vomiting, and stomachache. She had been using these beta blocker agents for 1 year due to her tachycardia as well as was receiving treatment for depression, with no history of suicide. The careful and detailed examination of the ED physician led to the administration of the second vascular line. Electrocardiogram was in sinus rhythm and there were no ST segment deviations.

The blood tests (complete blood count, creatinine, hepatic enzymes, pregnancy test) were ordered and nasogastric tubing for gastric decontamination was performed. Additionally, a liter of intravenous saline and 8 mg of ondansetron were administered to manage the nausea and vomiting. Gastric decontamination revealed many pills of beta blockers in the decontamination fluid. 60 g of activated charcoal was administered after decontamination.

Shortly after admission, the patient developed nausea and bradycardia. Her heart rate was 48 beats/min, and had bradycardia symptoms such as nausea and fatigue. Her physician administered 1 mg atropine and 5 mg of glucagon injections. After the treatment, her heart rate increased to 56 beats/min and blood pressure was 130/80 mmHg again. An hour later, she was admitted to the intensive care unit for close observation of her clinic and vital signs. The patient, who did not develop any clinical symptoms in the intensive care unit, was discharged the day after with the recommendation of outpatient follow-up of psychiatry and cardiology clinics.

DISCUSSION

Although there are many complications and contraindications of gastric decontamination, prompt use of gastric decontamination and charcoal administration were critical in saving the patient's life.

The patient ingested a significant amount of metoprolol (950 mg versus the normal dosage of 100 – 400 mg), which could have resulted in severe symptoms and fatal outcomes. Metoprolol is used for various clinical conditions, and all indications of metoprolol are part of cardiovascular diseases (9). Reported cases about metoprolol toxicity include hepatic failure; however, in our case blood tests and their controls were all normal (9). Reducing the drug dosage by early gastric decontamination could be the reason for this.

Using other medications while taking drugs causes drug-



drug interactions and may lead to undesirable effects. In our case, the patient had been using antidepressant agent for a long time and this may have affected her symptoms.

The toxicokinetics varies among individuals as the estimated lethal dose (LD₅₀) of metoprolol is between 100 to 400 mg per day (9). Dizziness, confusion, arrhythmias and sleep disorders are often observed, many of which were also present in our case. Bradycardia and hypotension are common in beta blocker poisoning due to antagonizing beta 1 adrenergic receptor activity, also it has shown that in some cases bradycardia may be resistant to the treatments (REF) (5). In our case, we were able to manage the bradycardia and get a complete relief from the symptoms of the drug poisoning. We used atropin and glucagon promptly. In addition, gastric decontamination and activated charcoal were effectively used to remove the drug before being absorbed from the gastrointestinal system. Activated charcoal is recommended within 60 min of arrival to the emergency department and this effective with high adsorption if a drug has hepatic circulation (10). Considering the dose of medication the patient takes, we think that removing the medication is more effective for the treatment to go well.

In this case we expected more serious and fatal symptoms and outcomes. So, we can argue that early treatment with decontamination and activated charcoal gave the patient a chance of recover quickly. Overall, this case underscores the importance of early intervention and supportive care in managing beta blocker overdose.

Ethical Declarations

Not applicable, this article does not contain any studies include human or animal subjects. An informed consent was obtained from the patient for this case report.

Conflict of Interest Statement:

There is no conflict of interest between the authors and / or family members, or working conditions and similar situations in any firm.

Financial Disclosure:

In this study, there is no financial or spiritual support was received from any company.

Author Contribution

Treatment and Medical Practices: G.O.O. O.E. H.E.O., Concept: G.O.O., Design: G.O.O. O.E., Data collection or Processing: G.O.O. H.E.O. F.O., Analysis or interpretation: F.O., G.O.O., Literature Search and Writing: G.O.O. Manuscript drafting, revising and final approval were carried out by all authors.

Acknowledgements

Special thanks to MD. Filiz Ozyigit for her supports.

References

1. Love JN, Litovitz TL, Howell JM, Clancy C. Characterization of fatal beta blocker ingestion: a review of the American Association of Poison Control Centers data from 1985 to 1995. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*. 1997;35(4):353-359.
2. McLean M, Van Donselaar K, Thomas P, Tilney PV. A 42-year-old woman with a beta blocker overdose. *Air Medical Journal*. 2018;37(3):147-150.
3. DeWitt CR, Waksman JC. Pharmacology, pathophysiology and management of calcium channel blocker and β -blocker toxicity. *Toxicological reviews*. 2004;23:223-238.
4. Love JN, Love J, Howell JM, Litovitz TL, Klein-Schwartz W. Acute beta blocker overdose: factors associated with the development of cardiovascular morbidity. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*. 2000;38(3):275-281.
5. Konca C, Yildizdas RD, Sari MY, Yukselmis U, Horoz OO, Yilmaz HL. Evaluation of children poisoned with calcium channel blocker or beta blocker drugs. *Turk Arch Ped*. 2013;48:138-144.
6. Goldfrank LR, Hoffman RS. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. McGraw-Hill S. 2006. p. 896-906
7. Kerns II W. Management of β -adrenergic blocker and calcium channel antagonist toxicity. *Emergency medicine clinics of North America*. 2007;25(2):309-331.
8. Position paper: gastric lavage. American Academy of Clinical Toxicology, & European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*. 2004;42(7):933-943.
9. Rotella JA, Greene SL, Koutsogiannis Z, Graudins A, Hung Leang Y, Kuan K, Wong A. Treatment for beta-blocker poisoning: a systematic review. *Clinical Toxicology*. 2020;58(10): 943-983.
10. Ajjampur K, Subramaniam A. The importance of early use of beta blockers and gastric decontamination in caffeine overdose: A case report. *Australian Critical Care*. 2021;34(4):395-400.

Coexistence Of Corpus Callosum Splenium Infarct And COVID-19 Pneumonia: A Case Report

Corpus Callosum Splenium Enfarktının COVID-19 Pnömonisi ile Birlikteliği: Bir Olgu Sunumu

Burcu Karpuz Seren¹, Orbay Tutku SEREN², Hüseyin Tugrul Atasoy³

¹Department of Neurology, Bandırma Training and Research Hospital, Balıkesir, TÜRKİYE

²Department of Pulmonary Medicine, Bandırma Training and Research Hospital, Balıkesir, TÜRKİYE

³Department of Neurology, Faculty of Medicine, Zonguldak Bülent Ecevit University, Zonguldak, TÜRKİYE

Yazışma Adresi / Correspondence

Burcu Karpuz Seren

e-mail : burcukarpuz@outlook.com



Geliş Tarihi / Received : 3 Şubat 2024 Kabul Tarihi / Accepted: 22 Mart 2024

 Burcu KARPUZ SEREN <http://orcid.org/0000-0003-3171-1123> burcukarpuz@outlook.com

 Orbay Tutku SEREN <http://orcid.org/0000-0001-9112-8787> orbaytutku@gmail.com

 Hüseyin Tugrul ATASOY <http://orcid.org/0000-0003-1631-7400> tugrul.atasoy@gmail.com

Hippocrates Medical Journal / Hippocrates Med J 2024, 4(1):26-29 DOI: <https://doi.org/10.58961/hmj.1431101>

Abstract

In this article, we presented our case who developed CC splenium infarction who had COVID-19 pneumonia at the same time. A 45-year-old male patient with a positive COVID-19 PCR test was admitted to the emergency department with complaints of confusion and loss of direction. He didn't have a chronic disease, a history of smoking and alcohol abuse. Confusion was found on mental examination. The Splenium of the CC was hyperintense on diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI) and hypointense on Apparent Diffusion Coefficient (ADC) sequence. There are a few case reports in the literature about young patients who do not have known or unexplained cardiovascular risk factors and who have had COVID-19-related pneumonia. We thought that COVID-19 pneumonia might be a triggering factor since infarction of the splenium region of the corpus callosum is rare, the patient is in the young age patient group, and there is no other comorbidity.

Keywords

Cerebrovascular Disease, COVID-19 Pneumonia, Corpus Callosum, Corpus Callosum Splenium Infarction

Özet

Bu yazıda, COVID-19 pnömonisi olan ve aynı zamanda Corpus Callosum (CC) Splenium enfarktüsü gelişen olgumuzu sunduk. COVID-19 PCR testi pozitif olan 45 yaş erkek hasta kafa karışıklığı ve yön kaybı şikayetleri ile acil servise başvurdu. Kronik bir hastalığı, sigara ve alkol kullanım öyküsü yoktu. Bilinç muayenesinde karışıklık saptandı. CC'nin Splenium difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemeye (MRI) hiperintens ve ADC sekansında hipointens. serebrovasküler etiyolojisi araştırıldı, herhangi bir patoloji saptanamadı. Literatürde bilinen veya açıklanamayan kardiyovasküler risk faktörleri olmayan ve COVID-19 ile ilişkili pnömoni geçirmiş genç hastalarla ilgili birkaç vaka sunumu bulunmaktadır. Bu hastada Corpus Callosumun splenium bölgesinde enfarktüsün nadir görülmesi, hastanın genç yaş hasta grubunda olması ve başka bir komorbidite olmaması nedeniyle COVID-19 pnömonisinin tetikleyici bir faktör olabileceğini düşündük.

Anahtar Kelimeler

COVID-19 Pnömonisi, Serebrovasküler Hastalık, Corpus Callosum Splenium Enfarktüsü, Corpus Callosum

INTRODUCTION

The corpus callosum (CC) has a wide supplying network due to branches coming from both posterior cerebral arteries (PCA) and anterior cerebral arteries (ACA). The splenium of the corpus callosum is also supplied by the posterior pericallosal artery, a branch of the PCA, and forms a rich anastomosis with the terminal branches of the ACA¹. Because it has such a rich nutritional network isolated infarction of CC is extremely rare and accounts for less than 1% of ischemic infarctions. About half of CC infarctions affect the splenium. Various neurological symptoms can be seen in CC splenium infarcts. Clinical signs and symptoms such as confusion, ataxia, and dysarthria are the most common². In current studies, embolization appears as the most frequent cause of isolated splenium infarctions. Other less common causes of CC infarction include vasospasm, venous occlusion, vasculitis, hypercoagulation, and hypoxia³. In this article, we presented our case who developed CC splenium infarction who had COVID-19 pneumonia at the same time.

CASE REPORT

A 45 years old, male patient with a positive COVID-19 PCR test due to loss of smell and generalized weakness was admitted to the emergency department with complaints of confusion and loss of direction. He did not have any chronic disease, he had no alcohol or smoking habits. On mental examination, we found confusion, he had disorientation to place and person, but time orientation was normal. There was no nuchal rigidity. Cranial nerve examination, motor functions and sensory examination were normal as far as can be evaluated, the patient could not cooperate with cerebellar tests, and plantar reflex was bilaterally indifferent. There was a lesion in the CC splenium that was hyperintense on diffusion-weighted magnetic resonance imaging and hypointense on Apparent Diffusion Coefficient (ADC) sequence (Fig.1A, B, C and D).

The heart rate was 80 beats per minute on electrocardiography and was in normal sinus rhythm. The echocardiography observed no appearance in favor of thrombus in the heart cavities and valves. Rhythm Holter was in basic sinus rhythm. Blood glucose levels, Hemoglobin A1c level, blood glucose levels and lipid profile values were within the normal range. In carotid and vertebral artery Doppler ultrasonography, we didn't detect significant stenosis. Antiphospholipid antibodies were negative. There was no prothrombin mutation, Factor V Leiden mutation, Protein C and S deficiency, or Antithrombin III deficiency.

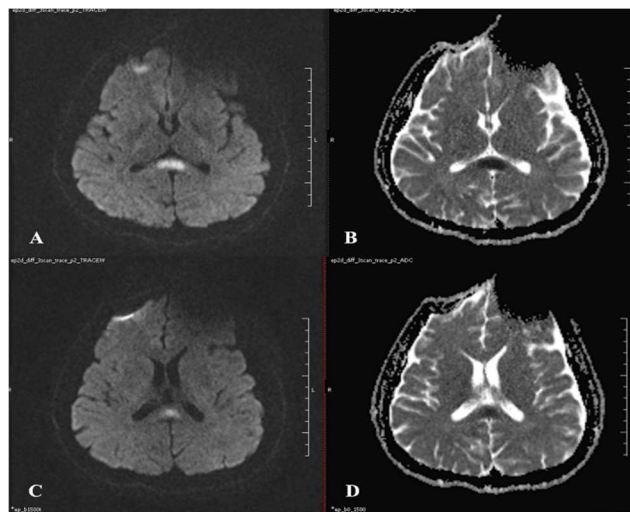


Figure 1. A, B, C and D. The Infarction of Splenium of The Corpus Callosum

Enzyme level could not be evaluated because there wasn't a biochemistry test in our hospital for Fabry disease, but kidney function tests were in the normal range and the patient didn't have a history of nephrological disease.

DISCUSSION

In COVID-19 pneumonia, hyperinflammation and hyperviscosity can be observed and hypercoagulation develops due to released cytokines, hyperviscosity, and increased fibrinogen. In addition, hypoxia, and cardiac and hemodynamic instability seen in the progression of the disease are also risk factors for stroke. However, it is still to be determined if COVID-19 can be considered a direct risk factor for stroke. In many analyses evaluating the development of acute cerebrovascular infarction in patients with COVID-19 pneumonia, it has been suggested that cardiovascular risk factors are the main risk, even if COVID-19 pneumonia is accepted as a 'predisposing factor'⁴. There are a few case reports in the literature about young patients who do not have known or unexplained cardiovascular risk factors and who have had COVID-19-related pneumonia^{5,6}. Our case was a young patient who developed an infarct in the splenium region of the CC on the third day of the diagnosis of COVID-19. We thought that COVID-19 pneumonia might be a triggering factor since infarction of the splenium region of the corpus callosum is rare, the patient is in the young age patient group, and there is no other comorbidity.

The literature review has shown that COVID-19 causes encephalopathy primarily due to invasion of the olfactory bulb and/or secondary effects of released inflammatory cytokines, hypoxemia, and oxidative stress on the Cranial nervous system⁷. Therefore, when findings suggestive of encephalopathy are detected in patients with a diagnosis of COVID-19, it should be kept in mind that acute cerebrovascular disease may be the reason for this before the underlying cause is considered to be hypoxia, fever and general condition disorder. In addition, more case reports and further studies are needed to show that COVID-19 pneumonia may be a risk factor for the eventuate of acute cerebrovascular disease to develop our treatment protocol.

Ethical Declerations

Written informed consent was obtained from the patient for publication and images.

Conflict of Interest Statement:

None declared by the authors.

Financial Disclosure:

None declared by the authors.

Author Contribution

None declared by the authors.

Acknowledgements

None declared by the authors.

References

1. Chakraborty U, Pal J. *Corpus Callosum Anatomy and Dysfunction*. 2019. p. 3-9.
2. Park SE, Choi DS, Shin HS, Baek HJ, Choi HC, Kim JE, et al. *Splenic Lesions of the Corpus Callosum: Disease Spectrum and MRI Findings*. *Korean J Radiol*. 2017;18(4):710-21.
3. Zhang Z, Meng X, Liu W, Liu Z. *Clinical Features, Etiology, and 6-Month Prognosis of Isolated Corpus Callosum Infarction*. *BioMed research international*. 2019;2019:9458039.
4. Qureshi AI, Baskett WI, Huang W, Shyu D, Myers D, Raju M, et al. *Acute Ischemic Stroke and COVID-19: An Analysis of 27 676 Patients*. *Stroke*. 2021;52(3):905-12.
5. Yaghi S, Ishida K, Torres J, Mac Grory B, Raz E, Humbert K, et al. *SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System*. *Stroke*. 2020;51(7):2002-11
6. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, et al. *Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young*. *The New England journal of medicine*. 2020;382(20):e60.
7. Harapan BN, Yoo HJ. *Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19)*. *Journal of neurology*. 2021;268(9):3059-71.

A Rare Entity: Coexistence of Acute Appendicitis and Cecal Diverticulitis

Nadir Bir Durum: Akut Apandisit ve Çekal Divertikülitin Birlikteliği

Harun Bayram¹, Tolga Kalaycı¹

¹Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Ağrı İbrahim Çeçen University, Ağrı, TÜRKİYE

Yazışma Adresi / Correspondence

Tolga Kalaycı

Ağrı İbrahim Çeçen University, Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Ağrı, TÜRKİYE

e-mail : dr.tolgakalayci@gmail.com



Geliş Tarihi / Received : 14 Ocak 2024 Kabul Tarihi / Accepted: 13 Şubat 2024

 Harun BAYRAM <http://orcid.org/0000-0002-4845-1578> hrnbay@hotmail.com

 Tolga KALAYCI <http://orcid.org/0000-0002-6977-1757> dr.tolgakalayci@gmail.com

Hippocrates Medical Journal / Hippocrates Med J 2024, 4(1):30-33 DOI: <https://doi.org/10.58961/hmj.1419585>

Abstract

In this case report, we wanted to present the diagnostic and treatment process of a patient who was diagnosed with acute appendicitis in the preoperative period, was taken to surgery, and was diagnosed with cecum diverticulitis in the perioperative period. A 36-year-old female patient was admitted to our emergency department with complaints of abdominal pain, nausea, and loss of appetite for 3 days. Abdominal pain started in the lower right abdomen and gradually increased in severity as the day passed. On physical examination, there was defense and rebound localized to the lower right quadrant of the abdomen. In the laboratory, the white blood cell count was within normal limits ($7.4 \cdot 10^9$ L-1) and the c-reactive protein (CRP) level was 79 mg L-1 (0-5 mg L-1). On abdominal ultrasonography, the diameter of the appendix vermiformis was measured as 8.5 mm, and it was observed that there was increased echogenicity in the fatty tissue around the appendix vermiformis. The patient was taken to emergency surgery. During exploration, the appendix was observed to be oedematous. Additionally, diverticulitis was observed in the anterior wall of the cecum, close to the ileocecal area. Simultaneous appendectomy and diverticulectomy were performed. The patient was discharged without complications on the 4th postoperative day.

Appendicitis, Colonic diverticulitis, Operative procedure

Keywords

Özet

Bu olgu sunumunda ameliyat öncesi dönemde akut apandisit tanısı konularak ameliyata alınan ve perioperatif dönemde çekum divertikülitisi tanısı konulan bir hastanın tanı ve tedavi sürecini sunmak istedik. 36 yaşında kadın hasta, 3 gündür devam eden karın ağrısı, bulantı, iştahsızlık şikayetiyle acil servisimize başvurdu. Karın ağrısı sağ alt karın bölgesinde başladı ve gün geçtikçe şiddeti giderek arttı. Fizik muayenesinde batın sağ alt kadranda lokalize defans ve rebound mevcuttu. Laboratuvarda beyaz küre sayısı normal sınırlarda ($7,4 \cdot 10^9$ L-1), C-reaktif protein (CRP) düzeyi 79 mg L-1 (0-5 mg L-1) idi. Batın ultrasonografisinde apendiks vermiformis çapı 8,5 mm olarak ölçüldü ve apendiks vermiformis çevresindeki yağ dokusunda ekojenitenin arttığı gözlemlendi. Hasta acil ameliyata alındı. Eksplorasyon sırasında apendiks ödemli olduğu görüldü. Ayrıca çekum ön duvarında ileoçekal bölgeye yakın divertikülit gözlemlendi. Eş zamanlı apendektomi ve divertikülektomi yapıldı. Hasta ameliyat sonrası 4. günde komplikasyonsuz olarak taburcu edildi.

Anahtar

Kelimeler

Apandisit, Kolon divertikülitisi, Ameliyat prosedürü

INTRODUCTION

Potier first described the cecum diverticulum in 1912 (1). Although cecum diverticulum is more common in Asian society than in Western society, the average age of detection is 44 years. It is mostly seen in young people and males (2). Cecum diverticula constitute 3.6% of all colon diverticula (3). Although the etiology is not clear, it is thought to be a congenital defect that occurs in the form of a sac called a true diverticulum, in which all layers of the colon participate, in the 6th week of pregnancy (4).

Cecum diverticula are often asymptomatic, but they produce clinical findings when complications develop (5). When the diverticulum is inflamed (diverticulitis), it most commonly causes right iliac fossa pain. Therefore, it is confused with acute appendicitis, which is the most common cause of right lower quadrant pain. Therefore, it is difficult to diagnose cecum diverticulitis. Cecum diverticulitis is usually detected in patients who undergo surgery with the preliminary diagnosis of acute appendicitis. It has been observed that approximately 1 case of cecum diverticulitis is detected in every 300 appendectomies performed (6).

Diverticula usually arise from the anterior part of the cecum. While inflammation of anteriorly located diverticula may cause signs of peritonitis, inflammation of posteriorly located diverticula may present with a mass without any signs of peritonitis (7). In cases where a preoperative diagnosis can be made and there is no suspicion of malignancy or evidence of perforation, the primary treatment is a conservative approach (8). The treatment of cecal diverticulitis detected during appendectomy is controversial. There is a wide range of surgical approaches, ranging from appendectomy and diverticulum resection to right hemicolectomy (6).

In this case report, we wanted to present the diagnostic and treatment process of a patient who was diagnosed with acute appendicitis in the preoperative period, was taken to surgery, and was diagnosed with cecum diverticulitis in the perioperative period.

CASE REPORT

A 36-year-old female patient was admitted to our emergency department with complaints of abdominal pain, nausea, and loss of appetite for 3 days. Abdominal pain started in the lower right abdomen and gradually increased in severity as the day passed. Loss of appetite and nausea have become more evident in the last day. The patient had no history of surgery, chronic disease, or medication use.

On physical examination, there was defense and rebound

localized to the lower right quadrant of the abdomen. Other system examinations, including rectal examination, were normal. In the laboratory, the white blood cell count was within normal limits ($7.4 \times 10^9 L^{-1}$) and the c-reactive protein (CRP) level was 79 mg L^{-1} ($0-5 \text{ mg L}^{-1}$). The pregnancy test taken was also negative. An abdominal ultrasonography (USG) was performed. On USG, the diameter of the appendix vermiformis was measured as 8.5 mm, and it was observed that there was increased echogenicity and contamination in the fatty tissue around the appendix vermiformis. Additionally, there was oedematous wall thickness in the cecum.

The patient was taken into emergency surgery with the preliminary diagnosis of acute appendicitis. During exploration performed through Mc Burney incision under spinal anesthesia, the appendix was observed to be oedematous and erect. Additionally, diverticulitis was observed in the anterior wall of the cecum, close to the ileocecal area (**Figure 1**).



Figure 1. The blue arrow shows inflamed and increased blood supply appendix vermiformis and the green arrow shows cecal diverticulitis.

Simultaneous appendectomy and diverticulectomy were performed. A drain was placed in the right lower quadrant. The patient was followed up in the service during the postoperative period. Oral feeding was stopped in the first 2 days postoperatively. Oral nutrition was started on the 3rd postoperative day for the patient who had spontaneous gas and stool. The patient was discharged without complications on the 4th postoperative day after the abdominal drain was removed.

Pathological examination of the operation material was reported as compatible with cecal diverticulitis and inflamed appendix vermiformis. The patient underwent total colonoscopy at the 6th week after the operation and no pathology was observed in the colonoscopy.

DISCUSSION

Cecum diverticula are generally known as congenital, solitary, and true diverticula, which are mostly observed in the young population. In the new publications, it is stated that congenital ones show these features, but this part is in the minority, while the majority are acquired and increase with age (9). In the present case, the patient was 36 years old and had true diverticulitis involving all layers of the isolated cecum.

Cecal diverticulitis causes right lower quadrant pain, fever, peritoneal irritation findings, leukocytosis, and elevated CRP levels, causing the cases to be confused with the clinic of acute appendicitis. This confusion causes surgeons to perform incorrect surgical interventions on patients with the preliminary diagnosis of acute appendicitis. As a matter of fact, as in the present case, all preoperative clinical findings showed the clinical picture of acute appendicitis. Therefore, surgical intervention was planned for the patient and the actual diagnosis could be made in the perioperative period.

While contrast enema examination was used in the diagnosis of cecal diverticulitis before, today USG and CT, which have high specificity and sensitivity, are used. 12.5% of the cases can be diagnosed correctly with USG and 70.6% with CT. Colonic wall thickening, extraluminal air around the colon, edema, increased echogenicity in pericolic fat tissue, or abscess can be observed on USG and CT (10,11). In this case, the edema of the cecum and the increased diameter of the appendix vermiformis on USG immediately led us to the preliminary diagnosis of acute appendicitis. Cecal edema can be seen in cases of acute appendicitis, but also in ileocolic site malignancies and cecal diverticulitis. Although the young age of the patient strengthens the preliminary diagnosis of acute appendicitis, it should not be forgotten that isolated cecal diverticulitis is usually seen at young ages. However ileocolic malignancy cases are mostly seen at older ages.

Treatment of cecal diverticulitis is determined according to whether the case is complicated or not. In uncomplicated cases (without generalized peritonitis, perforation, abscess, fistula, or stricture) diagnosed preoperatively, they are treated conservatively with bowel rest, intravenous antibiotics, and hydration. Thus, unnecessary surgical procedures and the risk of surgery-related complications are reduced (12). In their retrospective study, Chen et al. divided 114 cecal diverticulitis patients into 3 groups: surgery, drainage, and conservative follow-up. Diverticulectomy and repair were given to 13 patients, drainage catheter application to 15 patients, and conservative treatment to 86 patients. They did not see a significant difference in the effect of the 3 treatments, but they concluded that the hospital cost

in the conservative approach was less than other treatment options (13). In the present case, the diagnosis could be made during the operation, as in most cases.

In complicated cases (with generalized peritonitis, perforation, abscess, fistula, or stricture), the surgical treatment approach varies depending on the patient's hemodynamic findings, age, comorbid diseases, and the presence of sepsis. While laparoscopic procedures are preferred in hemodynamically stable patients, laparotomy is preferred in septic patients and patients with severe peritonitis. Diverticulectomy, anastomosis after right hemicolectomy, anastomosis with diverting ileostomy, and end ileostomy are surgical procedures that can be preferred. Laparoscopic lavage and drainage can also be applied in selected cases (14). This case was an uncomplicated diverticulitis and there was no suspicion of malignancy. Therefore, diverticulectomy with appendectomy was performed.

CONCLUSION

Although acute appendicitis is primarily considered in patients with right lower quadrant pain, the diagnosis of cecal diverticulitis, which is a rare clinical entity, should be kept in mind. Ultrasound and computed tomography are the most effective imaging tools for preoperative diagnosis, but most cases are often diagnosed at the time of surgery. Uncomplicated cases of cecal diverticulitis (without generalized peritonitis, perforation, abscess, fistula, or stenosis) are treated conservatively, while complicated cases of cecal diverticulitis (with generalized peritonitis, perforation, abscess, fistula, or stenosis) are treated surgically.

Ethical Declarations

Since it is a case report, ethics committee approval is not required. An informed consent was obtained from the patient for this case report.

Conflict of Interest Statement:

No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure:

No financial disclosure was declared by the authors.

Author Contribution

TK proposed the study and wrote the paper. All authors contributed to the design and interpretation of the research and to further drafts.

References

1. Potier F. Diverticulite and appendicite. *Bull Mem Soc Anat Paris.* 1912;37:29-31.
2. Kyziridis DS, Parpoudi SN, Antoniou ND et al. Cecal diverticulitis is a challenging diagnosis: a report of 3 cases. *Am J Case Rep.* 2015;16:206-210.
3. Sardi A, Gokli A, Singer JA. Diverticular disease of the cecum and ascending colon. A review of 881 cases. *Am Surg.* 1987;53:41-5.
4. Uhe I, Meyer J, Viviano M et al. Caecal diverticulitis can be misdiagnosed as acute appendicitis: a systematic review of the literature. *Colorectal Dis.* 2021;23(10):2515-2526.
5. Alimoglu O, Sahin M, Cevikbas U, Eryilmaz R. Solitary cecal diverticulitis: report of a case. *Eur Surg.* 2003;35:344-345.
6. Kalcan S, Başak F, Hasbahçeci M et al. Intraoperative diagnosis of cecal diverticulitis during surgery for acute appendicitis: Case series. *Turkish Journal of Surgery.* 2016;32(1):54-57.
7. Hot S, Eğin S, Gökçek B, et al. Solitary caecum diverticulitis mimicking acute appendicitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Dergisi.* 2015;21(6):520-23.
8. Cristaudo A, Pillay P, Naidu S. Caecal diverticulitis: Presentation and management. *Ann Med Surg (Lond).* 2015(Mar);4(1):72-75.
9. Turner GA, O'Grady MJ, Purcell RV et al. The epidemiology and etiology of right-sided colonic diverticulosis: A Review. *Ann Coloproctol.* 2021 Aug;37(4):196-203.
10. Epifani AG, Cassini D, Cirocchi R et al. Right sided diverticulitis in western countries: A review. *World J Gastrointest Surg.* 2021 Dec 27;13(12):1721-1735.
11. Tsetse C, Chaudhry SR, Jabi F, et al. Perforated cecal diverticulitis with CT diagnosis and medical management. *Radiol Case Rep.* 2018 Oct 4;14(1):30-35.
12. Gonullu E, Yigit M, Mantoglu B et al. Management of solitary cecum diverticulitis – Single-Center Experience. *Pol Przegl Chir.* 2021 Mar 16;93(4):15-20.
13. Chen Z, Zhang B, Wu D et al. Characteristics of predominantly right-sided colonic diverticulitis without need for colectomy. *BMC Surg.* 2020 Sep 14;20(1):202.
14. Pavlidis ET, Pavlidis TE. Current aspects on the management of perforated acute diverticulitis: A narrative review. *Cureus.* 2022 Aug 26;14(8):e28446.

Unexplored Dimensions in the Diagnosis of Acute Appendicitis: Beyond the Alvarado Score and Imaging Techniques

Alvarado Skoru ve Görüntüleme Tekniklerinin Ötesinde Akut Apendisit Tanısında Keşfedilmemiş Yönler

Serdar ÖZDEMİR

Department of Emergency Medicine, University of Health Sciences Ümraniye Training and Research Hospital, Istanbul, TÜRKİYE



Yazışma Adresi / Correspondence

Serdar ÖZDEMİR

dr.serdar55@hotmail.com

Department of Emergency Medicine, University of Health Sciences Ümraniye Training and Research Hospital, Istanbul, Türkiye

Geliş Tarihi / Received : 12.12.2023 Kabul Tarihi / Accepted: 15.01.2024

 Serdar ÖZDEMİR <https://orcid.org/0000-0002-6186-6110> dr.serdar55@hotmail.com

Hippocrates Medical Journal / Hippocrates Med J 2024, 4(1): 34-36 DOI: [https://doi.org/ 10.58961/hmj.1403400](https://doi.org/10.58961/hmj.1403400)

Dear Editor;

We read with great interest the article titled “Accuracy in the Diagnosis of Acute Appendicitis: Physical Examination Versus Imaging”, prepared by Benek and Acar and published in the second issue of your journal in 2023 (1). We would like to thank the authors and editors. However, we would like to touch upon a few points to contribute to the discussion about the management of this common abdominal pathology and to contribute to new researchers. We hope that by expanding the scope, it will provide new perspectives that will contribute to our understanding of the complexities involved in accurate and timely diagnosis.

Psychosocial Impact: Beyond the physical manifestations, acute appendicitis can have psychosocial ramifications on individuals. The delayed diagnosis, often attributed to the challenging nature of symptoms, can contribute to heightened anxiety and stress. Exploring the psychological impact on patients warrants attention for a more patient-centric diagnostic approach (2).

Patient-Physician Communication: Effective communication between patients and healthcare providers is crucial for timely diagnosis. This text examines the nuances of patient-physician interactions in the context of acute appendicitis (3). It considers how linguistic and cultural factors might influence symptom reporting, potentially impacting diagnostic accuracy.

Diagnostic Disparities: This section scrutinizes potential disparities in acute appendicitis diagnosis across demographic groups. By investigating whether socioeconomic factors, access to healthcare, or cultural nuances contribute to diagnostic variations, we aim to address the broader societal implications of this condition (4).

Integration of Technology: While conventional imaging methods take the spotlight, emerging technologies like artificial intelligence and machine learning offer untapped potential. This text explores the role of these technologies in refining diagnostic accuracy, predicting outcomes, and potentially revolutionizing acute appendicitis diagnosis (5).

Beyond Binary Gender Considerations: In the context of higher negative appendectomy rates in females, this section goes beyond the binary gender perspective. By considering diverse gender identities and expressions, the text aims to uncover nuances that might influence symptomatology, impacting diagnostic challenges and opportunities.

Patient-Reported Outcomes: Incorporating patient-reported outcomes into the diagnostic framework provides a valuable but often neglected perspective. The text explores how patients experience and articulate their symptoms, aiming to bridge the gap between clinical observations and subjective patient experiences (7).

Future Directions: This section speculates on the future of acute appendicitis diagnosis, considering advancements in medical research, technology, and healthcare delivery. By envisioning a more comprehensive diagnostic landscape, we pave the way for innovative approaches that could redefine how we perceive and diagnose this common abdominal ailment (8).

As we traverse uncharted territories in the realm of acute appendicitis diagnosis, this text advocates for a more inclusive, nuanced, and patient-centric approach. By exploring psychosocial, cultural, technological, and patient-reported dimensions, we contribute to a more holistic understanding of this prevalent condition.

References

1. Benek S, Açar S. Accuracy in the diagnosis of acute appendicitis: Physical examination versus imaging. *HTD*. 2023;3(2):41-7.
2. Humes DJ, Simpson J. Acute appendicitis. *BMJ*. 2006 Sep 9;333(7567):530-4. doi: 10.1136/bmj.38940.664363.AE.
3. Zolnieriek KB, Dimatteo MR. Physician communication and patient adherence to treatment: a meta-analysis. *Med Care*. 2009 Aug;47(8):826-34. doi: 10.1097/MLR.0b013e31819a5acc.
4. Bhanderi S, Ain Q, Siddique I, Charalampakis V, Daskalakis M, Nijjar R, Richardson M, Singhal R. Demographic factors associated with length of stay in hospital and histological diagnosis in adults undergoing appendicectomy. *Turk J Surg*. 2022 Mar 28;38(1):36-45. doi: 10.47717/turkjsurg.2022.5406.
5. Lam A, Squires E, Tan S, Swen NJ, Barilla A, Kooor J, Gupta A, Bacchi S, Khurana S. Artificial intelligence for predicting acute appendicitis: a systematic review. *ANZ J Surg*. 2023 Sep;93(9):2070-2078. doi: 10.1111/ans.18610.
6. Capoglu R, Gonullu E, Bayhan Z, Coskun M, Harmantepe T, Kucuk F. Comparison of scoring systems regarding the gender as a parameter with the traditional scoring systems for predicting appendicitis. *Updates Surg*. 2022 Jun;74(3):1035-1042. doi: 10.1007/s13304-022-01272-y.
7. Chau DB, Ciullo SS, Watson-Smith D, Chun TH, Kurkchubasche AG, Luks FI. Patient-centered outcomes research in appendicitis in children: Bridging the knowledge gap. *J Pediatr Surg*. 2016 Jan;51(1):117-21. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2015.10.029.

The Effect of Space Travel on the Mental Health of Astronauts

Uzay Yolculuğunun Astronotların Ruh Sağlığı Üzerine Etkisi

Doğancan SONMEZ¹

¹Rize State Hospital, Department of Psychiatry, Rize, TÜRKİYE




Yazışma Adresi / Correspondence

Dogancan SONMEZ

dogancansonmezz@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 01.02.2024 Kabul Tarihi / Accepted: 19.03.2024

 Dogancan Sonmez <https://orcid.org/0000-0003-0937-8264> dogancansonmezz@gmail.com

Hippocrates Medical Journal / Hippocrates Med J 2024, 4(1):37-40 DOI: [https://doi.org/ 10.58961/hmj.1430150](https://doi.org/10.58961/hmj.1430150)

Dear Editor,

Human history is marked by a persistent pursuit of surpassing boundaries, notably exemplified through endeavors such as the myth of Icarus, Leonardo da Vinci's flying machines, and the Wright brothers' first airplane. The 20th century witnessed remarkable advancements in aviation, including the initiation of space exploration in 1944 with the V2 rocket, leading to Yuri Gagarin's historic space flight in 1961. This event sparked the space race, with subsequent milestones like the Mercury, Gemini, and Apollo programs by the United States, culminating in the Moon landing by Neil Armstrong and Buzz Aldrin. These events have shaped the trajectory of space exploration, defining milestones for current and future endeavors (1).

In 1998, the International Space Station (ISS) was established, and scientific research continues on this station to this day. Within the scope of Turkey's first manned space mission, astronaut Alper Gezeravcı has embarked on a space journey. SpaceX conducted the launch of the Axiom-3 mission at 00:49, with Turkey's first astronaut being Alper Gezeravcı (2). Technological advancements have been made for longer space journeys. However, the effects of these space travels on the human body are just beginning to be explored. National Aeronautics and Space Administration (NASA) has conducted medical research on astronauts who have completed space missions, aiming to reveal the effects of space missions on human bodies (systems). While space journeys are considered a significant leap for humanity in terms of discovery and progress, the focus has traditionally been on their physical impact. Nevertheless, recent studies indicate that space journeys also have substantial effects on the mental health of astronauts. This could influence the psychological well-being of astronauts participating in long-term missions, necessitating new strategies and solutions for space travel (3).

The primary differences between the space environment and Earth's environment include low gravity, radiation, circadian rhythm changes, noise, magnetic field alterations, and social isolation. The impact of microgravity includes sensory-motor problems, such as a loss of situational awareness, spatial orientation disorders, visual difficulties, and inadequate assessment of distance and speed, which can contribute to errors in coordination between the head, hands, and eyes. A study demonstrated significant deficiencies in cognitive functions, such as hand skills, dual-

tasking, and motion perception, in eight astronauts after six months of exposure to microgravity on the ISS. Studies also suggest that simulated microgravity could negatively affect human emotions and cognitive functions, primarily showing a decrease in positive emotions, abnormal mood changes of fear and anxiety, and a decrease in task performance (4, 5).

Another risk in space journeys is exposure to radiation, particularly cosmic radiation caused by heavy-charged particles. Studies focusing on its effects on the brain indicate that cosmic radiation primarily affects the hippocampus and frontal cortex regions. These areas are crucial for memory, learning, and cognitive functions. For instance, research on mice exposed to ^{16}O and ^{48}Ti particle radiation at a dose rate of 0.5-1.0 Gy/minute at NASA's Space Radiation Laboratory showed a significant decline in hippocampal and prefrontal cortex functions and disruptions in synaptic integrity. Radiation has also been shown to increase amyloid plaque accumulation in models of Alzheimer's disease in rodent studies (6). Space stations are typically positioned at an altitude of 330-480 km, completing one orbit around Earth approximately every 90 minutes.

This results in the space station witnessing 16 sunrises and sunsets in a 24-hour period, significantly deviating from the familiar 24-hour daily cycle on Earth. Consequently, circadian rhythm disruption is a common occurrence during space flights and is considered a critical risk factor for long-term missions by NASA. Circadian clocks regulate the expression and function of various neurotransmitter systems, including dopaminergic, serotonergic, and cholinergic systems, which are implicated in mood regulation and cognitive functions. Circadian rhythm disruption can lead to severe effects on astronauts, including sleep disorders, decreased performance, concentration and memory loss, impairment of wakefulness, depression, and anxiety (7).

Space travel remains a significant and challenging experience with many unknowns. Low gravity and cosmic radiation stand out as the most critical risk factors. In addition to these, factors such as social isolation, immobilization, confinement, and changes in the day-night cycle constitute other stressors encountered in space. It is not possible for these factors not to affect human mental health. However, current studies indicate the limitations of our understanding and the insufficient recognition of the extent of the danger.



In conclusion, while space journeys represent an exciting frontier for expanding the boundaries of humanity, they also encompass a range of factors that can impact astronaut health. Nonetheless, ongoing technological advancements and scientific research will contribute to making space journeys safer and more sustainable in the future.

Acknowledgments

The authors declared that this study recieved no financial support.

No conflict of interest was declared by the authors

References

1. Vernikos J. Human exploration of space: why, where, what for? *Hippokratia*. 2008;12 Suppl 1(Suppl 1):6-9.
2. Historical day: The space journey of the first Turkish astronaut Alper Gezeravcı began. Access: 24 January 2024 (Available from: www.ntv.com.tr.)
3. Arone A, Ivaldi T, Kuts K, Loganovsky K, Marazziti D. Space missions: psychological and psychopathological issues. *CNS spectrums*. 2022;27(5):536-40.
4. Slack K, Williams T, Schneiderman J, Whitmire A, Picano J. Evidence report: risk of adverse cognitive or behavioral conditions and psychiatric disorders. 2016. from <https://humanresearchroadmap.nasa.gov/evidence/reports/bmed.pdf>
5. Desai RI, Limoli CL, Stark CEL, Stark SM. Impact of spaceflight stressors on behavior and cognition: A molecular, neurochemical, and neurobiological perspective. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2022;138:104676.
6. Rudobeck E, Bellone JA, Szücs A, Bonnick K, Mehrotra-Carter S, Badaut J, et al. Low-dose proton radiation effects in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease - Implications for space travel. *PloS one*. 2017;12(11):e0186168.
7. Wu B, Wang Y, Wu X, Liu D, Xu D, Wang F. On-orbit sleep problems of astronauts and countermeasures. *Military Medical Research*. 2018;5(1):17.