

e-ISSN: 2547 - 9598

ISSN: 1303 - 6610



KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Cilt / Volume: 12
Sayı / Number: 3

Yıl
Year **2017**

**MEDICAL JOURNAL OF
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM UNIVERSITY**





<http://tipfakultesi.ksu.edu.tr/>



Grafik Tasarımı ve Dizgi

Yusuf ÖZTUNÇ

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilgi İşlem Daire Başkanlığı

DERGİ DANIŞMA Kurulu

Dergi Sahibi

Prof.Dr. Durmuş DEVECİ

Yayın Kurulu

Baş Editör

Prof. Dr. Alptekin YASIM

Editörler

Doç. Dr. Özkan GÜNGÖR

Yrd. Doç. Dr. Hakan GÜNEŞ

Yrd. Doç. Dr. Adem DOĞANER(İstatistik)

Grafik Tasarım ve Dizgi

Yusuf ÖZTUNÇ

Sekreter

Mustafa TÜRKER

Yazışma Adresi:

KSÜ Tıp Fakültesi
Dekanlık Dergi Editörlüğü
46100 KAHRAMANMARAŞ
Tel: 0344 300 34 08
Faks: 0344 300 34 09

Ayşe ÖNER	(Kayseri)
Bülent KANTARÇEKEN	(Kahramanmaraş)
Cahit NACİTARHAN	(Antalya)
Can ACIPAYAM	(Kahramanmaraş)
Deniz TUNCEL	(Kahramanmaraş)
Ekrem KİREÇCİ	(Kahramanmaraş)
Erdoğan OKUR	(Afyon)
Ergül Belge KURUTAŞ	(Kahramanmaraş)
Fatma İNANÇ TOLU	(Kahramanmaraş)
Gökhan ÖZDEMİR	(Kahramanmaraş)
Gülizar SÖKMEN	(Kahramanmaraş)
Gürkan KIRAN	(İstanbul)
Hafize ÖKSÜZ	(Kahramanmaraş)
Hakan KIRAN	(Kahramanmaraş)
Hayati DENİZ	(Gaziantep)
Hasan Çetin EKERBİÇER	(Sakarya)
Hasan KAHRAMAN	(Kahramanmaraş)
Hüseyin PER	(Kayseri)
İsrafil ORHAN	(Kahramanmaraş)
K.Uğur ÖZKAN	(Kahramanmaraş)
Kamile GÜL	(Kahramanmaraş)
Kutay TAŞDEMİR	(Kayseri)
Leyla HASDIRAZ	(Kayseri)
M.Tuna KATIRCIBAŞI	(Kahramanmaraş)
Mehmet BEKEREÇİOĞLU	(Kahramanmaraş)
Mete Gürol UĞUR	(Gaziantep)
Metin KILINÇ	(Kahramanmaraş)
Murat ARAL	(Kahramanmaraş)
Murat ÜZEL	(Kahramanmaraş)
Mustafa ÇELİK	(Kahramanmaraş)
Mustafa GÖKÇE	(Kahramanmaraş)
Mürvet YÜKSEL	(Kahramanmaraş)
Neşe YÜCEL	(Kahramanmaraş)
Nurhan KÖKSAL	(Samsun)
Ö. Naci EMİROĞULLARI	(Kayseri)
Öner SAKALLIOĞLU	(Elazığ)
Ramazan GÜNEŞAÇAR	(Kahramanmaraş)
Sami ÖZGÜL	(Kahramanmaraş)
Sefa RESİM	(Kahramanmaraş)
Selma GÜLER	(Kahramanmaraş)
Sevgi BAKARİŞ	(Kahramanmaraş)
Taner KALE	(Kahramanmaraş)
Tayfun ŞAHİNKANAT	(Kahramanmaraş)
Tufan MERT	(Kahramanmaraş)
Vedat NACİTARHAN	(Kahramanmaraş)
Vesile ALTINYAZAR	(Aydın)
Yusuf ERGUN	(Kahramanmaraş)
Zafer YÜKSEL	(Kahramanmaraş)

İÇİNDEKİLER

Contents

Yıl / Year: 2017
Cilt / Volume: 12
Sayı / Number: 3

1.
Sayfa

Klinikte Yatan Geriatrik Hastalarda Farklı Ölçekler Kullanılarak Kırılgnlık Prevalansının Belirlenmesi

Determination of Frailty Prevalence by Using Discrete Measures Geriatric Patients in Clinic

Sedat ÖZDEMİR, Zeynel Abidin ÖZTÜRK, İbrahim Halil TÜRKBEYLER, Fikri ŞİRİN, Mehmet GÖL

6.
Sayfa

İmmün Trombositopenik Purpura Etiyolojisinde Bruselloz

Brucellosis in Etiology of Immune Thrombocytopenic Purpura

Tuğba KANDEMİR GÜLMEZ, Hüsnü MARAŞLI, Büşra SEĞMEN, Zübeyde DİNÇER, Can ACIPAYAM, Mehmet DAVUTOĞLU, Esra KAYA

9.
Sayfa

Sünnet Sonrası Prilokaine Bağlı Toksik Metemoglobinemide Oral Metilen Mavisi ve İntravenöz Askorbik Asit ile Hızlı Tedavi: Bir Olgu Sunumu

Using Methylene Blue and Intravenous Ascorbic Acid Quick Therapy in Prilocaine Dependent Toxic Methaemoglobinemia after Circumcision: A Case Report

Muhammet Mesut Nezir ENGİN, Nefise Arıbaş ÖZ, Yunus ŞENGÜN, Furkan TİMURİ, Kenan KOCABAY

12.
Sayfa

Konversiyon Bozukluğu Olan Hastalarda Serebellar Hacmin Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması

Comparison of Cerebellum Volumes of the Patients With Healthy Controls' in Conversion Disorder

Sema BAYKARA, Murad ATMACA, Hanefi YILDIRIM

19.
Sayfa

Vonoactive Drug Therapy On Treatment Of Venous Ulcer

Venöz Ülser Tedavisinde Venoaktif İlaçlar

Alptekin YASIM

22.
Sayfa

In vitro Investigation of the Effect of Cinnamon on Protein Glycosylation, Na⁺-K⁺ ATPase, Ca⁺⁺ ATPase and Lipid Peroxidation in Human Erythrocytes Exposed to High Glucose Concentration

Tarçının (Cinnamon) Yüksek Glukoz Konsantrasyonlarına Maruz Bırakılan İnsan Eritrositlerinde (in vitro) Protein Glikozilasyonu, Na⁺-K⁺ ATPaz, Ca⁺⁺ ATPaz ve Lipid Peroksidasyonu Düzeylerine Etkisinin Araştırılması

Nuri GÜLEŞCİ

31.
Sayfa

İnflamatuar Ağrı Modelinde Platin-Meloksikam Metal Kompleksinin Anti-Hipernositif Etkileri

Anti-Hypernociceptive Effects of Platinum-Meloxicam Metal Complex in Inflammatory Pain Models

Selma YAMAN, Seda AVNİOĞLU, Kübra KÜÇÜK, Derya ALAKUŞ, Büşra Nur DEMİRCİ, Harun MUSLU, Ayşegül GÖLCÜ, Tufan MERT

YAZARLARA BİLGİ

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi bilimsel bir dergi olup tıbbın çeşitli alanlarında araştırma makaleleri, olgu sunumları ve derlemeleri yayınlar. Dergi Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi (KSÜ) Tıp Fakültesinin yayın organı olup ulusal ve uluslar arası tüm tıbbi kurum ve personele ulaşmayı hedeflemektedir. Yayınladığı makalelerde, konu ile ilgili en yüksek etik ve bilimsel standartlarda olması ve ticari kaygılarda olmaması şartını gözetmektedir. KSÜ Tıp Fakültesi Dergisi yılda 3 sayı olmak üzere 4 ayda bir çıkar. Derginin yazı dili Türkçe ve İngilizcedir.

YAYIN KURALLARI

Yayınlanmak için gönderilen makalelerin daha önce başka bir yerde yayınlanmamış veya yayınlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Eğer makalede daha önce yayınlanmış; alıntı yazı, tablo, resim vs. mevcut ise makale yazarı, yayın hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin almak ve bunu makalede belirtmek zorundadır. Bilimsel toplantılarda sunulan özetler, makalede belirtilmesi koşulu ile kabul edilir. Dergiye gönderilen makale biçimsel esaslara uygun ise, editör ve en az yurt içi-yurt dışı iki danışmanın incelemesinden geçip, gerek görüldüğü takdirde, istenen değişiklikler yazarlarca yapıldıktan sonra yayınlanır.

BİLİMSEL SORUMLULUK

Tüm yazarların gönderilen makalede akademik-bilimsel olarak doğrudan katkısı olmalıdır. Yazar olarak belirlenen isimler çalışmayı planlanması, yapılması, yazılması veya revize edilmesi aşamasında görev almalıdırlar. Bütün yazarlar makalenin son halini kabul etmelidirler. Makalelerin bilimsel kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

ETİK SORUMLULUK

Dergi, “İnsan” ögesinin içinde bulunduğu tüm çalışmalarda Helsinki Deklerasyonu Prensipleri’ne uygunluk (Web sayfası erişim adresi: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>) ilkesini kabul eder. Bu tip çalışmaların varlığında yazarlar, makalenin “Gereç Ve Yöntemler” bölümünde bu prensiplere uygun olarak çalışmayı yaptıklarını, kurumlarının etik kurullarından ve çalışmaya katılmış insanlardan “Bilgilendirilmiş olur” (Informed Consent) aldıklarını belirtmek zorundadır.

Çalışmada “Hayvan” ögesi kullanılmış ise yazarlar, makalenin “Gereç ve Yöntemler” bölümünde Guide for the

Care and Use of Laboratory Animals (Web sayfası erişim adresi: www.nap.edu/catalog/5140.html) prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını belirtmek zorundadır.

Eğer makalede direkt-indirekt ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum mevcut ise yazarlar; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma... ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını ve varsa nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar) bildirmek zorundadır. Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

EPİDEMİYOLOJİK VE İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Tüm retrospektif, prospektif ve deneysel araştırma makaleleri biyoistatistiksel olarak değerlendirilmeli ve uygun plan, analiz ve raporlama ile belirtilmelidir.

YAZIM DİLİ YÖNÜNDEN DEĞERLENDİRME

Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce’dir. Makalelerde Türk Dil Kurumu’nun Türkçe sözlüğü veya www.tdk.org/dergi adresi, ayrıca Türk Tıbbi Derneklerinin kendi branşlarına ait terimler sözlüğü esas alınmalıdır. İngilizce makaleler ve İngilizce özetler, dergiye gönderilmeden önce dil uzmanı tarafından değerlendirilmelidir.

MAKALE GÖNDERMEK İÇİN

Tüm yazılar editorial ofise <http://dergipark.gov.tr/ksutfd> URL adresinden online olarak gönderilmelidir. Detaylı bilgi dergi web sitesinden ayrıntılı olarak sağlanabilir.

Ayrıca gönderilmiş olan makalelerdeki yazım ve dilbilgisi hataları, makalenin içeriğine dokunmadan, redaksiyon komitemiz tarafından düzeltilmektedir.

YAYIN HAKKI

1976 Copyright Act’e göre, yayınlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı dergiyi yayınlayan kuruma aittir. Yazılardaki düşünce ve öneriler tümüyle yazarların sorumluluğundadır. Makale yazarlarına, yazıları karşılığında herhangi bir ücret ödenmez.

YAZI ÇEŞİTLERİ

Dergiye yayınlanmak üzere gönderilecek yazı çeşitleri şu şekildedir:

Orijinal Araştırma: Kliniklerde yapılan prospektif-retrospektif ve her türlü deneysel çalışmalar yayınlanabilmektedir.

Yapısı:

- **Özet:** Ortalama 200-250 kelimededen oluşan Türkçe ve İngilizce bölümlü özet olmalıdır [amaç (objective), gereç ve yöntemler (material and methods), bulgular (results) ve sonuç (conclusion)]
- Giriş
- Gereç ve Yöntemler
- Bulgular
- Tartışma
- Teşekkür
- Kaynaklar

Derleme: Doğrudan veya davet edilen yazarlar tarafından hazırlanır. Tıbbi özellik gösteren her türlü konu için son tıp literatürünü de içine alacak şekilde hazırlanabilir. Yazarın o konu ile ilgili basılmış yayınlarının olması özellikle tercih nedenidir.

Yapısı:

- Özet (Ortalama 200-250 kelime, bölümsüz, Türkçe ve İngilizce)
- Konu ile ilgili başlıklar
- Kaynaklar

Olgu Sunumu: Nadir görülen, tanı ve tedavide farklılık gösteren makalelerdir. Yeterli sayıda fotoğraflarla ve şemalarla desteklenmiş olmalıdır.

Yapısı:

- Özet (ortalama 100-150 kelime; bölümsüz; Türkçe ve İngilizce)
- Giriş
- Olgu Sunumu
- Tartışma
- Kaynaklar

YAZIM KURALLARI

Dergiye yayınlanması için gönderilen makalelerde aşağıdaki biçimsel esaslara uyulmalıdır. Makale, PC uyumlu bilgisayarlarda Microsoft Word programı ile yazılmalıdır.

KISALTMALAR:

Kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilir ve tüm metin boyunca o kısaltma kullanılır. Başlıkta kesinlikle kısaltma kullanılmaz. Özetle ise herkes tarafından kabul edilen kısaltmalar kullanılabilir (ör: MR, TSH..)

ŞEKİL, RESİM, TABLO VE GRAFİKLER:

Şekil, resim, tablo ve grafiklerin metin içinde geçtiği yerler ilgili cümlelerin sonunda belirtilmelidir. Şekil, resim, tablo ve grafiklerin açıklamaları makale sonuna eklenmelidir.

- Şekil, resim/fotoğraflar ayrı birer .jpg veya .gif

dosyası olarak (pixel boyutu yaklaşık 500x400, 8 cm eninde ve 300 çözünürlükte taranarak) gönderilmelidir.

- Kullanılan kısaltmalar şekil, resim, tablo ve grafiklerin altındaki açıklamada belirtilmelidir
- Daha önce basılmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalıdır ve bu izin açıklama olarak şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir.
- Resimler/fotoğraflar renkli, ayrıntıları görülecek derecede kontrast ve net olmalıdır.

KAPAK SAYFASI:

Makalenin başlığı (Türkçe ve İngilizce), kısa başlık (Türkçe ve İngilizce) tüm yazarların ad-soyadları, akademik ünvanları, kurumları, iş telefonu-GSM, e-posta ve yazışma adresleri belirtilmelidir.

Makale daha önce tebliğ olarak sunulmuş ise tebliğ yeri ve tarihi belirtilmelidir.

ÖZETLER:

Yazı Çeşitleri bölümünde belirtilen şekilde hazırlanarak, makale metni içerisine yerleştirilmelidir.

ANAHTAR KELİMELER:

En az 2 adet, Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır. İngilizce anahtar kelimeler "Medical Subject Headings (MeSH)"e uygun olarak verilmelidir (Bkz: www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html). Türkçe anahtar kelimeler MeSH terimlerinin aynen çevirisi olmalıdır. Bu yüzden anahtar kelimelerin, Türkiye Bilim Terimleri arasından seçilmesi gerekmektedir. Yazarlar bilgilendirme açısından "http://www.bilimterimleri.com/" adresini ziyaret edebilirler.

TEŞEKKÜR:

Eğer çıkar çatışması, finansal destek, bağış ve diğer bütün editöryal (istatistiksel analiz, İngilizce/Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım varsa, metnin sonunda sunulmalıdır.

KAYNAKLAR:

Kaynaklar makalede geliş sırasına göre yazılmalı ve metinde cümle sonunda noktalama işaretlerinden hemen önce paragraf içerisinde belirtilmelidir. Makalede bulunan yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 6 isim yazılıp "et al" eklenmelidir. Türkçe kaynaklarda "ve ark." eklenmelidir. Kaynak yazımı için kullanılan format Index Medicus'ta belirtilen şekilde olmalıdır (Bkz: www.icmje.org). Kişisel deneyimler ve basılmamış yayınlar kaynak olarak gösterilemez. Kaynakların yazımı için örnekler (Noktalama işaretlerine lütfen dikkat ediniz):

Makale için:

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

Örnek:

Yasım A, Uzel M. Total neurovascular injury associated with an elbow hematoma. KSÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2014;9: 92-6

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; Underwood LE, Van Wyk JJ. Normal and aberrant growth. In: Wilson JD, Foster DW, eds. Williams' Textbook of Endocrinology. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders; 1992. p.1079-138.

Türkçe kitaplar için:

Tür A. Emergency airway management and endotracheal intubation. Şahinoğlu AH, editör. Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri. 2. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2003. p.9-16.

Yazar ve editörün aynı olduğu kitaplar için:

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

Örnek:

Yabancı dilde yayımlanan kitaplar için; Solcia E, Capella C, Kloppel G. Tumors of the exocrine pancreas. Tumors of the Pancreas. 2 nd ed. Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1997. p.145-210.

Türkçe kitaplar için:

Eken A. Cosmeceutical ingredients: drugs to cosmetics products. Kozmesötik Etken Maddeler. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2006. p.1-7.

Sadece on-line yayınlar için:

DOI tek kabul edilebilir on-line referanstır.

İletişim:

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi Editörlüğü,
Avşar Yerleşkesi, KAHRAMANMARAŞ
e posta: tipfak@ksu.edu.tr
Tel: 0 344 280 34 08

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

The Medical Journal of Kahramanmaraş Sütçü İmam University is a scientific journal and publishes research

articles, original case reports and reviews in different field of medicine. The journal as an official journal of Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine, aims to reach all national and international medical institutions and personnel. The Journal commits to rigorous peer review, and stipulates freedom from commercial influence and promotion of the highest ethical and scientific standards in published articles. The Medical Journal of Kahramanmaraş Sütçü İmam University is published 3 times a year.

PUBLICATION GUIDELINES

Articles are accepted for publication on the condition that they are original, are not under consideration by another journal, or have not been previously published. Direct quotations, tables, or illustrations that have appeared in copyrighted material must be accompanied by written permission for their use from the copyright owner and authors. All articles are subject to review by the editors and referees. Acceptance is based on significance, and originality of the material submitted. If the article is accepted for publication, it may be subject to editorial revisions to aid clarity and understanding without changing the data presented.

SCIENTIFIC RESPONSIBILITY

All authors should have contributed to the article directly either academically or scientifically. All persons designated as authors should contribute planning, performing, writing or reviewed of manuscript. All authors should approve the final version. It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets scientific criterias.

ETHICAL RESPONSIBILITY

The Journal adheres to the principles set forth in the Helsinki Declaration (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>) and holds that all reported research involving "Human beings" conducted in accordance with such principles. Reports describing data obtained from research conducted in human participants must contain a statement in the MATERIAL AND METHODS section indicating approval by the institutional ethical review board and affirmation that INFORMED CONSENT was obtained from each participant.

All papers reporting experiments using animals must include a statement in the MATERIAL AND METHODS section giving assurance that all animals have received humane care in compliance with the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (www.nap.edu/catalog/5140.html) and indicating approval by the institutional ethical review board.

If the proposed publication concerns any commercial product, the author must include in the cover letter a

statement indicating that the author(s) has (have) no financial or other interest in the product or explaining the nature of any relation (including consultancies) between the author(s) and the manufacturer or distributor of the product.

It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets ethical criteria.

STATISTICAL EVALUATION

All retrospective, prospective and experimental research articles must be evaluated in terms of biostatistics and it must be stated together with appropriate plan, analysis and report. p values must be given clearly in the manuscripts.

LANGUAGE

The official languages of the Journals are Turkish and English. Manuscripts and abstracts in English must be checked for language by an expert. It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets spelling and grammar rules.

FOR SUBMITTING AN ARTICLE

All manuscripts and editorial correspondence must be submitted online to the editorial office

<http://dergipark.gov.tr/ksutfd> . Detailed submission information is provided at the online editorial office web site.

COPYRIGHT STATEMENT

In accordance with the Copyright Act of 1976, the publisher owns the copyright of all published articles. Statements and opinions expressed in the published material herein are those of the author(s). Manuscript writers are not paid by any means for their manuscripts.

CATEGORIES OF ARTICLES

The Journal publishes the following types of articles: Original Research Articles: Original prospective or retrospective studies of basic or clinical investigations in areas relevant to medicine.

Content:

- Abstract (200-250 words; the structured abstract contain the following sections: objective, material and methods, results, conclusion; English and Turkish)
- Introduction
- Material and Methods
- Results
- Discussion
- Acknowledgements
- References

Review Articles:

The authors may be invited to write or may submit a review article. Reviews including the latest medical literature may be prepared on all medical topics. Authors who have published materials on the topic are preferred.

Content:

- Abstract (200-250 words; without structural divisions; English and Turkish)
- Titles on related topics
- References

Case Reports:

A unique unreported manifestation or treatment of a known disease process, or unique unreported complications of treatment regimens. They should include an adequate number of photos and figures.

Content:

- Abstract (average 100-150 words; without structural divisions; English and Turkish)
- Introduction
- Case report
- Discussion
- References

MANUSCRIPT PREPARATION

Authors are encouraged to follow the following principles before submitting their material.

- The article should be written in computers with Microsoft Word.

Abbreviations:

Abbreviations that are used should be defined in parenthesis where the full word is first mentioned. Abbreviation must not be used in title. Abbreviation accepted by everyone are used in abstract (MR, TSH...)

Figures, Pictures, Tables and Graphics:

- All figures, pictures, tables and graphics should be cited at the end of the relevant sentence. Explanations about figures, pictures, tables and graphics must be placed at the end of the article.
- Figures, pictures/photographs must be added to the system as separate .jpg or .gif files (approximately 500x400 pixels, 8 cm in width and scanned at 300 resolution).
- All abbreviations used, must be listed in explanation which will be placed at the bottom of each figure, picture, table and graphic.
- For figures, pictures, tables and graphics to be reproduced relevant permissions need to be provided. This permission must be mentioned in the explanation.

- Pictures/photographs must be in color, clear and with appropriate contrast

Title Page: A concise, informative title and short title (English and Turkish), should be provided. All authors should be listed with academic degrees, affiliations, addresses, office and mobile telephone and fax numbers, and e-mail and postal addresses. If the study was presented in a congress, the author(s) should identify the date/place of the congress of the study presented.

Abstract:

The abstracts should be prepared in accordance with the instructions in the “Categories of Articles” and placed in the article file.

Keywords:

- They should be minimally two, and should be written English.
- The words should be separated by semicolon (;), from each other.
- Key words should be appropriate to “Medical Subject Headings (MeSH)” (Look: www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html).
- Key words must be chose in Türkiye Bilim Terimleri. The authors can be visit
- “<http://www.bilimterimleri.com/> for information

Acknowledgements:

Conflict of interest, financial support, grants, and all other editorial (statistical analysis, language editing) and/or technical asistance if present, must be presented at the end of the text.

References:

References in the text should be numbered as superscript numbers and listed serially according to the order of mentioning on a separate page, double-spaced, at the end of the paper in numerical order. All authors should be listed if six or fewer, otherwise list the first six and add the et al. Journal abbreviations should conform to the

style used in the Cumulated Index Medicus (please look at: www.icmje.org). Declarations, personal experiments, unpublished papers, thesis cannot be given as reference.

Examples for writing references (please give attention to punctuation):

Format for journal articles; initials of author’s names and surnames, titles of article, journal name, date, volume, number, and inclusive pages, must be indicated.

Example;

Yasım A, Uzel M. Total neurovascular injury associated with an elbow hematoma. *KSÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2014;9: 92-6

Format for books; initials of author’s names and surnames, chapter title, editor’s name, book title, edition, city, publisher, date and pages.

Example;

Underwood LE, Van Wyk JJ. Normal and aberrant growth. In: Wilson JD, Foster DW,eds. *Williams’ Textbook of Endocrinology*. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders; 1992. p.1079-138.

Format for books of which the editor and author are the same person; initials of author(s)’ editor(s)’ names and surnames chapter title, book title, edition, city, publisher, date and pages.

Example;

Solcia E, Capella C, Kloppel G. Tumors of the exocrine pancreas. *Tumors of the Pancreas*. 2nd ed. Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1997. p.145-210.

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

Communication:

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dergisi Editörlüğü,
Avşar Yerleşkesi, KAHRAMANMARAŞ
e posta: tipfak@ksu.edu.tr
Tel: 0 344 280 34 08

Klinikte Yatan Geriatrik Hastalarda Farklı Ölçekler Kullanılarak Kırılgnlık Prevalansının Belirlenmesi

Determination of Frailty Prevalence by Using Discrete Measures Geriatric Patients in Clinic

Sedat ÖZDEMİR¹, Zeynel Abidin ÖZTÜRK², İbrahim Halil TÜRKBEYLER³,

Fikri ŞİRİN⁴, Mehmet GÖL⁵

¹ Uzman Dr. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, GAZİANTEP

² Doç. Dr. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Geriatri BD, GAZİANTEP

³ Doç. Dr. Gaziantep Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları – Geriatri Kliniği, GAZİANTEP

⁴ Uzman Dr. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, GAZİANTEP

⁵ Ar. Gör. Dr. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD, GAZİANTEP

Özet

Amaç: Kırılgnlık, nöromusküler, metabolik ve immün sistemde ilerleyen yaşla birlikte fizyolojik rezervlerin azalmasına bağlı olarak meydana gelen güçsüzlük halidir. Kırılgn hastalar tüm sağlık çalışanları için takip ve tedavide en karmaşık ve en zorlayıcı sorunlara neden olan hasta grubunu oluşturmaktadır. Bu çalışmanın amacı; üç farklı kırılgnlık ölçeği kullanılarak 65 yaş ve üstündeki hastanede yatan geriatrik hastalarda kırılgnlık prevalansının araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma iç hastalıkları ve geriatri kliniklerinde yatan 65 yaş ve üstündeki hastalarda yapılmıştır. Çalışmaya 399 hasta dahil edilmiştir. Hastalarda kırılgnlık prevalansının belirlenmesinde, Kardiyovasküler Health Study (CHS), Woman's Health and Aging Study (WHAS) ve Gerontopole kırılgnlık ölçekleri kullanılmıştır. CHS ve WHAS ölçeklerinde beş kriterden üçü patolojik olanlar, Gerontopole ölçeğinde ise altı kriterden biri patolojik olan hastalar kırılgn kabul edilmiştir.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı $71,9 \pm 6,3$ ve %50,6'sı erkekti. CHS ölçeğine göre, hastaların % 8,3'ü sağlam, % 26,2'si prefranjil ve % 65,5'i kırılgn, WHAS ölçeğine göre % 9,3'ü sağlam, % 27,6'sı prefranjil ve % 63,1'i kırılgn iken Gerontopole ölçeğine göre ise hastaların % 8,8'ini sağlam ve % 91,2'sini kırılgn olarak bulduk.

Sonuç: Yaptığımız çalışmada farklı kırılgnlık ölçeklerine göre hastanede yatan geriatrik hastalarda farklı kırılgnlık ölçeklerine göre kırılgnlık prevalansını % 63.1 - % 91.2 gibi yüksek değerlerde saptadık. Kırılgnlık tedavi edilebilen, geri dönüşlü bir sendrom olup, erken fark edilmesi, düşme, kırık, bakımevine yatış ve artmış mortalite gibi istenmeyen sonuçların önlenmesi için büyük önem taşıdığından dolayı kliniklerde yatan geriatrik hastalarda %90'lara varan oranlarda kırılgn hastalarla karşılaşabileceğimizi sağlık çalışanları olarak unutmamamız gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Geriatri, kırılgnlık, prevalans

Abstract

Objective: Frailty syndrome is a weakness state characterized by age-associated decline in physiological reserves across neuromuscular and immune systems and metabolism. Frails are a group of patients that constitute probably the most complex and drastic challenges in terms of follow-up and treatment for the healthcare professionals. This study aimed to detect frailty prevalences by using three discrete measures among inpatients aged 65 and older.

Methods: 399 patients aged 65 and older, hospitalized in internal medicine and geriatrics wards were included in this study. Cardiovascular Health Study (CHS), Women's Health and Aging Study (WHAS) and Gerontopole measures were used. Patients with three or more positive criteria out of five in CHS or WHAS and one or more of those out of six in Gerontopole were classified as frail.

Results: Mean age was 71.9 ± 6.3 and 50.6% of the subjects were male. According to the CHS, 8.3% were robust, 26.2% were prefrail and 65.5% were frail and 9.3% were diagnosed as robust, 27.6% were prefrail and 63.1% were frail in conformity with the criteria of WHAS, whereas 8.8% were robust and 91.2% were frail in Gerontopole analysis.

Conclusion: The frailty prevalences with discrete measures among hospitalized geriatric patients were fairly high, ranged from 63.1% to 91.2% in this study. The frailty is a curable and reversible syndrome and early recognition of frailty syndrome is priceless to have reduced unfavourable outcomes like falls, fractures, admissions to hospitals or nursing homes and decreased mortality risk therefore as health care professionals, we shouldn't forget that we may experience high frailty prevalences, up to 90%, among geriatric patients in hospitals.

Key Words: Frailty, elderly, prevalence

GİRİŞ

Yaşlılık, sağlık sorunlarının daha sık olarak ortaya çıktığı bir yaşam evresidir. Son yıllarda tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yaşlı popülasyon oranı artmaktadır. Yaşlılarda, çoğunlukla atipik semptomlarla ve hastalık kavramı ile tam olarak açıklanamayan birçok farklı nedene bağlı olarak ortaya çıkan klinik durumları ve semptomları ifade etmek için geriatrik sendrom terimi

kullanılmaktadır (1).

Kırılgn yaşlı sendromu tanımı, yaşlı erişkinlerde görünürde birbirinden farklı ve özgün olmayan hastalık tabloları arasında birleştirici bir tanıya giderek artan bir ihtiyaç duyulmasıyla 1980'lerde geriatri ve gerontolojide bir kavram olarak ortaya çıkmıştır. Başlıca semptomları,

İletişim: Doç. Dr. İbrahim Halil TÜRKBEYLER. Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ABD – Geriatri BD, Gaziantep

DOI: 10.17517/ksutfd.338266

Tel : 0 342 221 07 08

E-Posta : turkbeyler@mynet.com

Geliş Tarihi : 14.09.2017

Kabul Tarihi : 23.11.2017

kilo kaybı, düşkünlük, halsizlik ve hareketsizlik iken, başlıca bulguları ise; sarkopeni, osteopeni, beslenme kusuru, denge ve yürüme bozukluğu ile yavaş yürümektir (2, 3). Kırılgnlık tanımının önemi, yaşlıların ilerleyen zaman diliminde klinik olarak kötüleşme, düşme ve mortalite gibi durumlara yatkınlıklarını belirtmek için kullanılan bir alarm tablosu olmasından gelmektedir. Kırılgnlık, erken evrede tanı alır ise engellenebilen veya en azından ertelenebilen bir sendromdur. Aslında, kırılgn yaşlılar kötü prognozlu istenmeyen durumlara açık olmaları nedeniyle geriatri alanının asıl grubunu oluşturmaktadır. Bu istenmeyen durumlar genellikle bakıma muhtaçlık, hastaneye yatış ve mortalite üçgeni çerçevesinde bir son bulmaktadır. Bu nedenle; kırılgn yaşlıların tespit edilmesi, bakımı ve korunması, yeni yüzyılda geriatri ile ilgilenenleri ve tüm tıp dünyasını en çok meşgul eden konulardan birisi olacaktır (4).

Kırılgnlık prevalansı, 65 yaş ve üstündeki yaşlılarda % 10-25 iken, 85 yaş ve üstündekilerde % 30-45'e kadar yükselmektedir. Türkiye'de kırılgn yaşlı prevalansı ile ilgili kesinleşmiş veriler yoktur. Maalesef kırılgnlıktan henüz ne Uluslararası Tanı Sınıflaması'nda ne de Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı'nda bahsedilmemekle birlikte kırılgnlık tanısı için CHS, WHAS, Study of Osteoporotic Fractures (SOF), Frailty Index (FI) ve Gerontopole ölçekleri gibi çok sayıda tanımlayıcı kriter ortaya konulmuşsa da hiçbiri altın standart olarak kabul edilmemiştir (5, 6).

Yaptığımız bu çalışma ile literatürdeki prevalans çalışmalarından farklı olarak, hastanede yatan geriatrik hastalarda, CHS, WHAS ve Gerontopole kırılgnlık ölçekleri kullanılarak kırılgnlık prevalansının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kesitsel ve tanımlayıcı tipte olan bu çalışmaya 65 yaş ve üzerinde, iç hastalıkları ve geriatri kliniklerinde yatan 197 kadın ve 202 erkek hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan tüm hastalardan, Helsinki Bildirisi'nde belirtildiği gibi yapılacak çalışma ile ilgili bilgi verildikten sonra, aydınlatılmış onamları alındı. Her hasta, CHS, WHAS ve Gerontopole kırılgnlık ölçekleri ile değerlendirilerek veriler toplandı (7-9). Ölçek formu hastanın kendisi tarafından veya hastalara tek tek okunarak alınan cevaplarla dolduruldu.

Çalışmaya katılmayı kabul ederek, aydınlatılmış onam formunu imzalayan, 65 yaşında veya 65 yaşından büyük, kliniklerde yatan hastalar çalışmaya dahil edildi. 65 yaşın altında, mobilize olamayan, nörolojik defisiti, Parkinson Hastalığı veya herhangi bir bilişsel işlev bozukluğu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

CHS Ölçeğinde Bulunan Kriterler;

1. **Kilo kaybı:** Hastada bir önceki yılla karşılaştırıldığında 4,5 kg ya da daha fazla bir istemsiz kilo kaybının olması veya bir önceki yılla karşılaştırıldığında, takipte vücut ağırlığında %5 ya da daha fazla bir kilo kaybının olması.
2. **Halsizlik:** Geçen hafta yapılan tüm aktivitelerde çaba harcamışlık hissi veya geçen hafta bir türlü

kendini toparlayamama hissinin olması.

3. **Dayanma gücü ve enerjisinin azalmış olması:** Hastada bu kriterin patolojik olup olmadığına karar verilmesi için uluslararası fiziksel aktivite anketi yapılmıştır. Bu ankette ise hastalara son 1 hafta içerisinde zorlu fiziksel aktivite, orta dereceli fiziksel aktivite veya yürüyüş yapıp yapmadığı sorulmuş, yaptı ise ne kadar süre yaptığı öğrenilmiş ve veriler MET formülü ile hesaplanarak değerlendirilmiştir.
4. **Yavaşlık:** 4,57 metrede (15 fit) yürüme hızına bakılarak hesaplanmıştır. Burada boyu 159 santimetre (cm) ya da altında olanların 7 saniye veya üzerinde yürümesi, 159 cm'nin üzerinde olanların ise 6 saniye veya üzerinde yürümesi patolojik kabul edilmiştir.
5. **Azalmış fiziksel aktivite:** Jamar el dinamometresiyle yapılan ölçüme göre beden kitle indeksi (BKİ) 23 kg/m² veya altında olanların kuvvetinin 17 kilogram (kg) ya da daha az olması, BKİ 23,1 kg/m² ile 26 kg/m² arasında olanların kuvvetinin 17,3 kg ya da daha az olması, BKİ 26 kg/m² ve 29 kg/m² arasında olanların kuvvetinin 18 kg ya da daha az olması ve BKİ 29 kg/m²'nin üzerinde olanların ise kuvvetinin 21 kg ya da daha az olması patolojik olarak kabul edilmiştir.
1. Bu ölçek ile hasta değerlendirilirken, üç veya daha fazla kriterin patolojik bulunması ile hasta kırılgn, bir veya iki kriterin patolojik bulunması ile hasta prefrail ve hiç patolojik kriteri bulunmayan hasta ise sağlam kabul edilmiştir.

WHAS Ölçeğinde Bulunan Kriterler;

1. **Kilo kaybı:** Altmış yaşındaki kilosunu ile karşılaştırıldığında, hastada %10 ya da daha fazla bir kilo kaybı olması veya muayene sırasında beden kitle indeksinin 18,5 kg/m²'nin altında olması.
 2. **Halsizlik:** Her zamankinden farklı olarak enerji seviyesinin düşük olması veya son bir ayda normalden farklı olarak yorgunluk hissi olması ya da son bir ayda normalden farklı olarak güçsüzlük hissi olması.
 3. **Dayanma gücü ve enerjisinin azalmış olması:** Bu kriterin belirlenmesi için uluslararası fiziksel aktivite anketi yapılmıştır. Bu ankette ise hastalara son 1 hafta içerisinde zorlu fiziksel aktivite, orta dereceli fiziksel aktivite veya yürüyüş yapıp yapmadığı sorulmuş, yaptı ise ne kadar süre yaptığı öğrenilmiş ve veriler MET formülü ile hesaplanarak değerlendirilmiştir.
 4. **Yavaşlık:** 4 metrede yürüme hızına bakılarak hesaplanmıştır. Burada boyu 159 cm ya da daha az olanların 7 saniye veya üzerinde yürümesi, 159 cm'nin üzerinde olanların ise 6 saniye veya üzerinde yürümesi patolojik kabul edilmiştir.
 5. **Azalmış fiziksel aktivite:** Jamar el dinamometresiyle yapılan ölçüme göre beden kitle indeksi (BKİ) 23 kg/m² ya da daha az olanların kuvvetinin 17 kilogram (kg) veya daha az olması, BKİ 23,1 kg/m² ile 26 kg/m² arasında olanların kuvvetinin 17,3 kg ya da daha az olması, BKİ 26 kg/m² ile 29 kg/m² arasında olanların kuvvetinin 18 kg ya da daha az olması ve BKİ 29 kg/m²'nin üzerinde olanların ise kuvvetinin 21 kg ya da daha az olması patolojik olarak kabul edilmiştir.
- Bu ölçek ile hasta değerlendirilirken de CHS ölçeğinde

olduğu gibi; üç veya daha fazla kriterin patolojik bulunması ile hasta kırılgn, bir veya iki kriterin patolojik bulunması ile hasta prefrajil ve hiç patolojik kriteri bulunmayan hasta ise sağlam kabul edilmiştir.

Gerontopole ölçeğinde sorgulanan kriterler;

1. Hasta yalnız mı yaşıyor?
2. Hastada, son üç ayda, istemsiz bir şekilde kilo kaybı var mı?
3. Hastanın, son üç ayda, kendini yorgun hissettiği oluyor mu?
4. Hasta, son üç ayda, daha önceki zamanlara göre, daha fazla mı hareket etmede zorluk hissediyor?
5. Hastanın hafıza ile ilgili şikayetleri var mı?
6. Hastanın yürümesinde yavaşlama var mı?

Hastalar bu ölçek ile değerlendirilirken de bir ya da daha fazla kriteri pozitif olan hastalar kırılgn ve pozitif kriteri bulunmayanlar ise sağlam olarak değerlendirilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Veriler, "SPSS for Windows 17,0" programı kullanılarak analiz edildi. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma ve yüzde olarak verildi. İki grup arası karşılaştırmalarda, değişkenler normal dağılıma sahip ise Student t testi, değişkenler normal dağılmıyor ise Mann Whitney U Testi kullanıldı. Kategorik değişkenler için gruplar ki-kare testi ile karşılaştırıldı. İki den fazla bağımsız grup karşılaştırmalarında, normal dağılıma sahip değişkenler için ANOVA (Tek yönlü varyans analizi) ve Tukey çoklu karşılaştırma testleri, değişkenlerin normal dağılıma sahip olmadığı durumlarda ise Kruskal Wallis ve Dunn çoklu karşılaştırma testleri kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon analizi kullanılarak incelendi. İstatistiksel olarak anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

SONUÇLAR

Çalışmaya katılanların yaşları 65 ile 98 arasında (ortalama $71,9 \pm 6,3$) değişmekte olup katılımcıların 202'sini (% 50,6) kadınlar, 197'sini (% 49,4) erkekler oluşturmaktaydı. Hastalar 0 ile 15 adet arasında değişen sayıda ilaç kullanmakta olup, ortalama kullanılan düzenli ilaç sayısı ise $5,2 \pm 2,5$ tanedir. Hastalara, üç farklı kırılgnlık ölçeğini uyguladığımızda, CHS ölçeğine göre; 33 (% 8,3) hastamızı sağlam, 106 (% 26,2) hastamızı prefrajil ve 260 (% 65,5) hastamızı kırılgn olarak bulduk. WHAS ölçeğine göre; 37 (% 9,3) hastamızı sağlam, 112 (% 27,6) hastamızı prefrajil ve 250 (% 63,1) hastamızı da kırılgn olarak bulduk. Gerontopole ölçeğine göre ise; hastalar diğer iki ölçekten farklı olarak kırılgn ve sağlam şeklinde iki grupta toplandığı için, hastaların 35'ini (% 8,8) sağlam, 364'ünü de (% 91,2) kırılgn olarak tespit edildi (Tablo 1). Hastaların cinsiyeti ile kırılgnlık arasındaki ilişkiye baktığımızda, her üç ölçekte de kadınlarda kırılgnlık oranı istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek olduğu görüldü ($p < 0,05$) (Tablo 2). Hastaların yaşları ile kırılgnlık arasındaki ilişkiye baktığımızda ise kırılgnlık ölçeklerinin üçünde de kırılgn ve prefrajil

hastalar sağlam hastalardan daha yaşlı idi ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,001$) (Tablo 3). Hastaların düzenli kullandıkları ilaç sayısı ile kırılgnlık arasındaki ilişkiye baktığımızda ise her üç ölçekte de kırılgn olan hastalar daha fazla ilaç kullanmakta iken bu fazlalık sadece WHAS kırılgnlık ölçeğindeki hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde idi ($p < 0,05$) (Tablo 4). Kronik hastalık sayısı ile kırılgnlık arasındaki ilişkiye baktığımızda da her üç ölçekte de kronik hastalık sayısı arttıkça kırılgnlığın da arttığı ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı sonucuna varıldı ($p > 0,05$).

Tablo 1: CHS, WHAS ve Gerontopole ölçeklerine göre sağlam, prefrajil ve kırılgnlık oranları

Ölçekler	Hasta sayısı (N:399) (oranı%)		
	Sağlam	Prefrajil	Kırılgn
CHS	33 (%8,3)	106 (% 26,2)	260 (%65,5)
WHAS	37 (%9,3)	112 (% 27,6)	250 (%63,1)
Gerontopole	35 (%8,8)	-	364 (%91,2)

Tablo 2: CHS, WHAS ve Gerontopole ölçeklerine göre cinsiyet dağılımı

Ölçekler	Kadın sayı (oran%)	Cinsiyet		P
		Erkek sayı (oran%)	P	
CHS	Sağlam	8 (2,1)	25 (6,1)	<0,001*
	Prefrajil	38 (9,5)	68 (16,6)	
	Kırılgn	151 (37,8)	109 (27,6)	
WHAS	Sağlam	8 (2,1)	29 (7,1)	<0,001*
	Prefrajil	45 (11,1)	67 (16,4)	
	Kırılgn	114 (36,1)	106 (26,9)	
Gerontopole	Sağlam	10 (2,6)	25 (6,1)	0,041*
	Kırılgn	187 (46,9)	177 (44,2)	

Tablo 3: Kırılgnlık ölçekleri ile yaş arasındaki ilişki (* $P < 0,05$; İkil gruplar arasında)

Ölçekler		Ortalama Yaş \pm standart sapma	P
CHS	Sağlam	69,03 \pm 4,68*	<0,001
	Prefrajil	70,40 \pm 5,02	
	Kırılgn	72,92 \pm 6,74*	
WHAS	Sağlam	68,8 \pm 54,48*	<0,001
	Prefrajil	70,44 \pm 5,14	
	Kırılgn	73,05 \pm 6,74*	
Gerontopole	Sağlam	68,46 \pm 3,54*	<0,001
	Kırılgn	72,27 \pm 6,44*	

Tablo 4: Kırılgnlık ölçekleri ile düzenli kullanılan ilaç sayısı arasındaki ilişki

Ölçekler		İlaç Sayısı	P
CHS	Sağlam	4,49 ± 3,033	0,059
	Prefrajil	4,99 ± 2,907	
	Kırılgn	5,43 ± 2,292	
WHAS	Sağlam	4,67 ± 2,959	0,030*
	Prefrajil	4,86 ± 2,886	
	Kırılgn	5,48 ± 2,281	
Gerontopole	Sağlam	4,76 ± 2,783	0,231
	Kırılgn	5,28 ± 2,518	

TARTIŞMA

Yaptığımız bu çalışma; ülkemizde klinik servislerde yatan yaşlı hastalarda yapılan ilk kırılgnlık prevalansı çalışmasıdır. Çalışmamızda, farklı kırılgnlık ölçeklerine göre, hastanede yatan geriatrik hastalarda % 60 ile % 90 gibi yüksek bir aralıkta değişen değerlerde kırılgnlık prevalansları tespit ettik.

Kırılgn hastalar, tüm sağlık çalışanları için takip ve tedavide en karmaşık ve en zorlayıcı sorunlar ile karşılaşılın hasta grubunu oluşturmaktadır. Bu hastalar, artmış düşme, kırık, hastaneye-bakımevine yatış ve mortalite riski oranlarına sahip olduklarından dolayı kırılgnlığın erken tanı ve tedavisi önem arz etmektedir. Fried ve arkadaşları, CHS kriterlerini kullanarak yaptıkları çalışmada, yaşlıların % 6,9'unu kırılgn olarak tespit etmişler ve kırılgnlık prevalansının kadın cinsiyetle birlikte arttığını ortaya koymuşlardır (7). Bizim çalışmamızda ise; CHS kriterlerini uyguladığımızda, hastaların % 65,5'ini kırılgn olarak tespit ederken, Fried ve arkadaşlarının çalışması ile benzer olarak kadınlarda kırılgnlığın daha fazla olduğu gördük. Bandeen ve arkadaşlarının geriatrik popülasyonda CHS kriterlerini uygulayarak yaptıkları diğer bir çalışmada ise katılımcıların % 15,3'ü kırılgn olarak tespit edilirken, ileri yaş ve kadın cinsiyet ile kırılgnlık prevalansının arttığı görülmüştür (10). Biz, çalışmamızda, sözünü ettiğimiz her iki çalışmaya göre de daha fazla bir kırılgnlık prevalansı tespit ettik. Bunun sebebi olarak, bizim çalışmamızın, hastanede yatan geriatrik hastalar ile yapılmış olması olduğunu düşünmekteyiz. Bandeen ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi bizim çalışmamızda da kadınlarda ve ileri yaşlarda daha yüksek bir kırılgnlık oranı görüldü. Tavassoli ve arkadaşları da Gerontopole ölçeği ile kırılgn çıkan hastaların ne kadarının CHS kriterleri ile kırılgn olduğunu araştırmışlardır. Gerontopole ölçeği ile kırılgn olarak tespit edilen hastalara CHS kriterleri uygulandığında % 54,1'i kırılgn olarak tespit edilmiştir (9). Bizim çalışmamızda, Gerontopole ölçeğine göre kırılgn hasta oranını % 91,2 olarak tespit etmişken; aynı hastalara CHS ölçeğini uyguladığımızda ise kırılgn hasta oranını % 65,5 idi. Gerontopole ölçeği ile yapılan değerlendirmede, CHS ölçeğine göre, Tavassoli ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi bizim çalışmamızda da daha yüksek bir kırılgnlık prevalansı saptandı. Gerontopole ölçeğinde

fazla sayıda kırılgn hasta çıkmasının nedenlerini ise; bu ölçekte, sadece bir veya daha fazla kriteri pozitif olanların kırılgn kabul edilmesi, kriterlerin nicelik belirtmemesi ve üç yerine iki sınıflandırma olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Benett ve arkadaşları da CHS ölçeği ile WHAS ölçeğinin karşılaştırmasını yaptıkları çalışmada; kırılgnlık prevalansını CHS ölçeği ile % 11,6 ve WHAS ölçeği ile ise % 11,3 olarak bulmuşlardır. Biz de çalışmamızda CHS ve WHAS ölçeklerini uyguladığımızda CHS ölçeğinde kırılgnlık prevalansını % 65,5, WHAS ölçeğinde ise % 63,1 olarak tespit ettik. Benett ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi bizim çalışmamızda da her iki ölçek için kırılgnlık oranının yakın bulunmasının nedeninin, bu iki ölçekteki kriterlerin benzer olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Kırılgn yaşlı sendromunun erken tanısının önemi; ilerleyen süreçte bu sendromun, çok küçük bir travmayı bile yaşlı hastanın fiziksel ve zihinsel sağlığında kayba sebep olacak kadar riskli hale getirmesinden kaynaklanmaktadır. Bu durum; hastaneye yatış, bakımevine kabul ve mortalite riskinde artışa yol açmaktadır. Korunma ve tedavide; kas gücünü arttıran egzersizler, özellikle hastanede yatış esnasında beslenme desteği, ilaç tedavisinin en makul biçimde düzenlenerek polifarmasinin önlenmesi, tanımlanmamış tıbbi durumların tanımlanması için erken ve kapsamlı değerlendirme, cerrahi öncesi fonksiyonel durumda azami yeterlilik ve cerrahi sonrasında erken mobilizasyonu sağlama ile sosyal koşulların iyileştirilmesi etkili olan girişimler arasındadır. İleri derecede kırılgnlığı olan bazı hastalarda ise hastanın durumunun farkına varılıp palyatif yaklaşım uygulanması da son derece önemlidir (12).

Sonuç olarak, daha önce yapılan çalışmalar ile beraber bizim çalışmamızın da gösterdiği gibi; yaşlılarda ortaya çıkan kırılgn yaşlı sendromu prevalansı, yaşın ilerlemesi, kadın cinsiyet ve komorbidite ile artış göstermektedir. Sağlık çalışanları olarak bizlere, hastanelerde yatan yaşlı hastalarda, % 90'lara ulaşan değerlerde kırılgnlık prevalansı ile karşılaşabileceğimizi gösteren bu çalışmaya ait verilerin ışığında, kırılgnlığın hastanede yatan yaşlılarda erken tespiti ile kırılgnlıktan korunmada ve kırılgn yaşlı sendromu tedavisinde etkili olan kas gücünü arttıran egzersizler, beslenme desteği, polifarmasinin önlenmesi, cerrahi öncesi kapsamlı değerlendirme, erken mobilizasyon ve sosyal destek gibi önlem ve girişimler açısından gecikmeksizin gerekli planlamaların yapılmasının, bakıma muhtaçlık, hastane veya bakımevinde uzun yatış ve çeşitli sebeplerden doğacak artmış morbidite ve mortalite riski gibi istenmeyen sonuçları önleyebileceği yadsınamaz bir gerçekliktir.

KAYNAKLAR

1. Kinsella K, Wan H. U.S. Census Bureau: International Population Reports. An Aging World, Washington:2008. U.S. Government Printing Office, DC. 2009:1-209.
2. Cherniack EP, Florez HJ, Troen BR. Emerging therapies to treat frailty syndrome in the elderly.

- Altern Med Rev. 2007;12: 246-258.
3. Fairhall N, Aggar C, Kurrle SE, Sherrington C, Lord S, Lockwood K, et al. Frailty Intervention Trial (FIT). BMC Geriatr. 2008;8: 27.
 4. Ülger Z, Arıoğlu S. Kırılğan Yaşlı. Geriatri ve Gerontoloji, Medikal Nobel Kitabevleri, İstanbul. 2006; 385-391.
 5. Aras S, Varlı M, Atlı T. Yaşlılıkta Kırılğanlığı Anlamak, Akad Geriatri 2011; 3: 130-137.
 6. Topinková E. Aging, disability and frailty. Ann Nutr Metab. 2008; 52: 6-11.
 7. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001;56: 146-157.
 8. Bandeen-Roche K, Xue QL, Ferrucci L, Walston J, Guralnik JM, Chaves P, et al. Phenotype of frailty: characterization in the women's health and aging studies. Journal of Gerontology: Medical Sciences 2006; 3: 262-266.
 9. Tavassoli N, Guyonnet S, Abellan Van Kan G, Sourdet S, Krams T, Soto ME, et al. Description of 1,108 older patients referred by their physician to the "Geriatric Frailty Clinic (G.F.C) for Assessment of Frailty and Prevention of Disability" at the gerontopole. Geriatric Frailty Clinic (G.F.C) for Assessment of Frailty and Prevention of Disability Team. J Nutr Health Aging 2014;18: 457-464.
 10. Bandeen-Roche K, Seplaki CL, Huang J, Buta B, Kalyani RR, Varadhan R, et al. Frailty in Older Adults: A Nationally Representative Profile in the United States. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2015;70: 1427-1434.
 11. Bennett JA, Winters-Stone KM, Dobek J, Nail LM. Frailty in older breast cancer survivors: age, prevalence, and associated factors. Oncol Nurs Forum 2013;40: 126- 134.
 12. Heppenstall CP. Maintaining Independence: Predicting and Preventing Residential Care Admission in Frail Older People Discharged from Hospital, A thesis for the degree of Doctor of Philosophy. The University of Otago, Christchurch. 2011.

İmmün Trombositopenik Purpura Etiyolojisinde Bruselloz

Brucellosis in Etiology of Immune Thrombocytopenic Purpura

Tuğba KANDEMİR GÜLMEZ¹, Hüsnü MARAŞLI¹, Büşra SEĞMEN¹, Zübeyde DİNÇER¹,
Can ACIPAYAM², Mehmet DAVUTOĞLU³, Esra KAYA⁴

¹ Ar.Gör.Dr. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, KAHRAMANMARAŞ

² Doç.Dr. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, KAHRAMANMARAŞ

³ Prof.Dr. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, KAHRAMANMARAŞ

⁴ Ar.Gör.Dr. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KAHRAMANMARAŞ

Özet

Çocuklarda akut başlangıçlı trombositopeni-nin en sık nedeni immün trombositopenik purpuradır (ITP). Brusellozda görülen hematolojik komplikasyonlar hafif anemi, lökopeni, bazende ciddi trombositopeni ile seyredebilir. Bruselloz ve ITP birlikteliği nadir olarak görülmektedir. Biz burada diş eti kanaması şikayetiyle başvuran olguda Bruselloza sekonder ciddi ITP geliştiğini vurgulamaya çalıştık.

Daha önceden bilinen bir hastalığı olmayan 15 yaşında erkek hasta çocuk acil polikliniğine dişeti kanaması şikayetiyle başvurdu. Fizik muayenede sağ üst molar diş etrafından aktif kanaması, tüm vücutta peteşi, purpura mevcuttu. Hastanın, hepatosplenomegali ve lenfadenopatisi yoktu. Tetkiklerinde beyaz küre sayısı: 8140 /mm³, HGB :11,7 g/dL HCT:35,6 trombosit sayısı: 2000 /mm³, AST: 104 U/L, ALT : 167 U/L ve Direkt Coombs testi nega-tif olan hastanın kemik iliği aspirasyonu ITP ile uyumlu olarak değerlendirildi. Hastanın trombositopeni etyolojisine yönelik yapılan tetkiklerinde brucella pozitif saptandı. Hastaya Bruselloz tedavisi başlandı. Trombosit aferez süspansiyonu almasına rağmen trombosit sayısı yükselmemesi nedeniyle hastanın trombositopenisi buselloza bağlı ITP şeklinde yorumlandı ve intravenöz immunoglobulin (IVIG) tedavisi verildi. Bruselloz ve IVIG tedavisinin 3. gününde sonra trombosit sayısı yükseldi ve karaciğer enzimleri düştü.

Bruselloz sistemik otoimmün yanıtı tetikler ve buna bağlı olarak da otoimmun trombositopeni gelişir. Bruselloz trombositopeninin bilinen nedenleri ara-sında olup, bizim sunmuş olduğumuz olguda trombosit aferez süspansiyonları ile trombositopeninin düzelme-mesi ve IVIG sonrası anlamlı yanıt alınması bruselloza bağlı olarak gelişen immün trombositopeniyi destekler niteliktedir.

Anahtar Kelimeler: Bruselloz, immün trombositopenik purpura, intravenöz immunoglobulin (IVIG)

Abstract

The most common cause of acute onset thrombocytopenia in children is immuno-thrombocytopenic purpura (ITP). Hematologic complications seen in brucellosis may be associated with mild anemia, leukopenia, occasional severe thrombocytopenia. The association of brucellosis and ITP is rarely seen. We tried to emphasize that in the case of gingival bleeding, severe thrombocytopenia secondary to brucellosis developed.

A 15-year-old male patient with no previous known illness was admitted to the pediatric emergency clinic with the complaint of gum bleeding. There was no active hepatosplenomegaly and lymphadenopathy in the patient with petechia, purpura all over the body on physical examination. The number of white blood cells in the test was 8140 / mm³, HGB 11,7 g / dL, hematocrit 35,6 platelets 2000 / mm³, AST 104 U / L, ALT 167 U / L. and direct coombs test negative. Bone marrow aspiration was assessed as normal bone marrow aspiration with immuno-thrombocytopenic purpura (ITP). Brucella was positive in the examination of the patient for etiology of thrombocytopenia. The patient's brucella treatment was started. The thrombocytopenia of the patient was interpreted as brucellosis-associated ITP due to the fact that thrombocyte count did not rise despite the thrombocyte apheresis suspension and IVIG was given to patient. Three days after brucellosis and IVIG treatment platelet count increased and liver function tests decreased.

Studies have shown that brucella infection triggered a systemic autoimmune response resulting in autoimmune thrombocytopenia. Brucellosis is among the known causes of thrombocytopenia. Thrombocytopenia has not improved with thrombocyte apheresis suspensions in the present case. Significant response was obtained after IVIG, which supports the immunostimulation of thrombocytopenia due to brucellosis.

Key Words: Brucellosis, immün trombocytopenic purpura, intravenous immunoglobulin (IVIG)

GİRİŞ

Brusellozis gram negatif basiller tarafından oluşturulan hayvanların bulaşıcı bir hastalığıdır. Brusellozis özellikle Akdeniz bölgesinde ve orta doğuda olduğu gibi Türkiye de de mevcudiyet gösteren önemli bir sağlık sorunudur (1). Brusella enfeksiyonunda fulminant dissemine intravasküler koagülopatiden hassas hemostatik değişikliklere uzanan hematolojik

anormallikler rapor edilmiştir. Anemi, lökopeni yaygın olarak görülen hematolojik anormalliklerdendir. Bruselloziste immün trombositopenide görülebilir (2). İmmün trombositopenik purpura trombositopeniyle karakterize kompleks bir otoimmün hastalıktır. Antikor aracılı ve / veya T hücre aracılıklı trombosit yıkımının ITP de anahtar rolü olmasına rağmen, ITP patogenezi henüz netlik kazanmamıştır (3).

Bizim vakamızda diş eti kanaması, burun

İletişim: Doç. Dr. Can ACIPAYAM, KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Kahramanmaraş

Tel : 0505 741 38 71

E-Posta : cacipayam@hotmail.com

Geliş Tarihi : 14.09.2017

Kabul Tarihi : 01.11.2017

DOI: 10.17517/ksutfd.338264

kanaması, vücutta yaygın döküntü şikayetiyle başvurup brusellaya bağlı ITP tanısı almıştır. Biz burada trombositopeni etiolojisinde brusellanın göz önünde bulundurulması gerektiğini vurgulamaya çalıştık.

OLGU SUNUMU

Daha önceden bilinen bir hastalığı olmayan 15 yaşındaki erkek hasta çocuk acil polikliniğine dişeti kanaması, burun kanaması, vücutta yaygın döküntü, baş ağrısı şikayetiyle başvurdu. Hastanın son 3-4 gündür olan baş ağrısı olduğu, bel ağrısı, ateş ve miyalji gibi bruselloz düşündürülen spesifik semptomları olmadığı öğrenildi. Hastanın ilk değerlendirmesinde genel durumu iyi, bilinci açıktı. Vital bulgularında ateş 36,8°C, solunum 24/dk, nabız 112/dk, tansiyonu 110/60 mm Hg idi. Hastanın fizik muayenesinde sağ üst molar diş etrafında aktif kanama, ağız mukozası ve dilde hemorajik büller vardı. Özellikle alt ekstremitelerde olmak üzere vücutta yaygın peteşi, purpura tarzı döküntüler vardı. Hastanın alt ve üst ekstremitelerinde 2x2 cm lik ekimozlar mevcuttu. Hastanın hepatosplenomegalisi ve lenfadenopatisi yoktu.

Hastanın geliş tetkiklerinde ALT 167 U/L, AST 104 U/L, BUN 13 mg/dL, Kreatinin 0,57 mg/dL, Beyaz küre sayısı 8140 /mm³, HGB 11,7 g/dL, HCT % 35,6 ve trombosit sayısı 2000 /mm³, direkt coombs testi negatif, aPTT 32,3 sn, PT 13 sn ve INR 1.12 olarak geldi. Hastaya yapılan periferik yayma değerlendirilmesinde trombosit görülmedi. Hasta dişeti kanaması ile başvurmuş olup bruselloz ön tanılarda olmadığı için ve takiplerinde dişeti kanamasının durmaması nedeniyle hastaya trombosit aferez süspansiyonu iki kez verildi. Trombosit aferez süspansiyonları ile trombosit sayısının yükselmemesi üzerine hastada ITP olabileceği düşünülmüştür. Hastaya kemik iliği aspirasyonu yapıldı, E/M oranı normal yapı ve oranda, megakaryositler yeterli sayıda gözlemlendi. Blastik aktivasyona rastlanmadı. Diseritropoezis, dismyelopoezis, leishmania ve hemofagositik hücre görülmedi ve ITP ile uyumu kemik iliği olarak değerlendirildi. Trombositleri yükselmeyen hastaya ITP tanısıyla 1 doz 0,5 gr/kg/doz intravenöz immünglobulin (IVIG) verildi. Bu arada bakılan tetkiklerinde brucella spot testi pozitif çıkan hastanın immünocapture aglütinasyon (BRUCELLA CAPT) testi ise 1/320 bulunması üzerine hastanın kan kültürü mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi. Hastanın gönderilen kan kültürünün gram boyaması, koyun kanlı agara, çikolatamsı agara ve EMB besi yerine ekimleri yapıldı. Besiyerleri aerop ortamda 37 °C de 24 saat bekletildi. Gram boyamasında gram negatif kokobasiller görüldü. Koyun kanlı agarda küçük, yuvarlak, kabarık koloniler üredi. Üreyen bu kolonilerin identifikasyonu MALDI-TOF-MS (SHIMADZU Germany Ltd., Duisburg, Germany) ile Brusella Melitensis olarak saptandı. Hastaya bruselloz tedavisi (doksisisiklin ve rifampisin) başlandı. Tek doz intravenöz immünglobulin ve bruselloz tedavisinin 3. günü tam kan sayımında trombosit sayısı 127000/ mm³, AST 43 U/L ve ALT 59 U/L saptandı. Hasta bruselloz tedavisini 6 haftaya tamamlaması önerisiyle taburcu edildi. Hastanın hastanede yatışı sırasında erkek kardeşide karaciğer enzimleri yüksekliği etyolojisi için yatırılmış ve bruselloz tanısı aldı. Poliklinik kontrolünde annesinde de bruselloz saptandığı öğrenildi. Hastanın taburcu sonrası tam kan sayımı kontrolünde trombosit

sayısı 228000/mm³ olarak bulundu.

TARTIŞMA

Bruselloz hayvanlardan insanlara geçen bir hastalıktır. Brusellozda ateş en sık saptanan bulgudur. Ondülan ateş saptanabilir. Kemik ve eklem tutulumu sıktır. Brusellozda birçok sistem tutulabilir. Bunlardan biride hematolojik sistem tutulumu olup lökopeni, anemi, trombositopeni ve lökositoz görülebilir. En sık tutulan organlardan biride karaciğer olup laboratuvar tetkiklerinde karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik saptanabilir (4). İmmün trombositopenik purpura (ITP), immün aracılı hemorajik bir hastalıktır. İmmün trombositopenik purpura da ilk semptom öncelikle kanamadır. Hemogramda normal hemoglobin ve beyaz küre sayısı ile birlikte trombositopeni saptanır. Hastalığın tedavisinde glukokortikoidler kullanılmaktadır. Ayrıca immünglobulinler, splenektomi, dalak embolizasyonu ve immünsüpresif tedavide uygulanan tedavilerdendir (5).

Özen ve ark. (6) yaptığı çalışmada 3 olgu ITP tanısıyla takip edilirken hastalarda brusella olduğu tespit edilmiş. Üç hastayada kemik iliği aspirasyonu yapılmış. İlk olgu 16 yaşında erkek hasta kemik iliği aspirasyonunu takiben hastaya metilprednizolon tedavisi başlanmış. Brusella tespit edilince hastaya trimetoprim sulfometaksazol ve rifampisin başlanmış. İkinci olgu 11 buçuk yaşında kız hasta hastanın kemik iliği aspirasyonu yapıldıktan sonra hastaya metilprednizolon başlanmış. Brusella tespit edilince hastanın steroid tedavisi kesilip hastaya rifampisin, doksisisiklin başlanmış. İki gün 1gr/kg/günden IVIG verilmiş. Üçüncü olgu 11 yaşında erkek hasta kemik iliği aspirasyonu yapılmış. Hasta ITP olarak değerlendirilmiş. Hastaya IVIG 1gr/kg/gün olarak iki gün verilmiş. Hastanın kontrol tetkiklerinde brusella saptanınca hastaya rifampisin ve doksisisiklin başlanmış. Özen ve ark.'nın (6) olgularında farklı tedavi yöntemleri uygulanmış. Ancak tek başına ITP ye yönelik tedavi hastaların kliniklerinde anlamlı gelişme sağlamamış. Özen ve ark.'nın (6) yaptığı çalışmada bir diğer vurgulanan nokta şu; eğer ciddi trombositopenisi tespit edilen bir hasta olursa acil müdahalede, hematoloji konsültasyonu mevcut olmadığı durumlarda hastaya IVIG tedavisinin başlanmasının en iyi seçenek olduğudur. IVIG tedavisinin kemik iliği üzerinde steroidler gibi baskılanmaya sebep olmayışı IVIG tedavisinin farkının sebebidir (6).

Tunccan ve ark.'nın (1) yaptığı çalışmada 75 yaşında erkek hastanın yapılan muayene ve tetkikler neticesinde trombositopenisi ve bruselloz tespit edilmiş. Hastanın bruselloz tedavisine rağmen dirençli trombositopenisi olması nedeniyle hastaya kemik iliği aspirasyonu yapılmış ve ITP bulguları elde edilmiş. Hastanın bruselloz tedavisine kortikosteroid eklenmiş. Hastanın plateletlerinde anlamlı artış gözlenmiş. Pappas ve ark.'nın (7) yaptığı çalışmadaki 85 yaşındaki olguda da trombositopenisi etyolojisinde brusella saptanmış. Hastaya doksisisiklin, streptomisin ve prednizolon tedavisi verilmiş ve tedaviye yanıtının iyi olduğu gözlenmiş.

Bizim vakamızda da hastanın ilk etapta trombositopenisi düzeltilmeye çalışıldı. Hastamıza trombosit aferezi transfüzyonu vermemize rağmen hastanın kliniğinde ve laboratuvar parametrelerinde anlamlı düzelleme saptanmadı. Hastanın kemik iliği

aspirasyonunda ITP ile uyumlu bulgular olması ve tetkik sonucunda bruselloz saptanması bizim bruselloz sekonder ITP tanısını düşünmemize neden oldu. Özen ve ark. 'nın (6) yaptığı çalışmada da değinildiği üzere bruselloz sekonder ITP tedavisinde IVIG tedavisi daha uygun görüldüğü için hastaya IVIG verildi. Hastamızda ITP'ye yönelik aldığı tedavi ve bruselloz tedavisiyle hem laboratuvar parametreleri olarak hem de klinik olarak anlamlı iyileşme izlendi. Literatürdeki diğer çalışmalarda da tek başına bruselloz tedavisi yetersiz kaldığı düşünüldüğünde, bruselloz sekonder ITP tanısını koyduğumuz hastaların tedavisinin bir bütün olarak ele alınması gerektiği ortaya çıkmaktadır.

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Guzel Tunccan O, Dizbay M, Senol E, Aki Z, Ozdemir K. Isolated severe immune thrombocytopenia due to acute brucellosis. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2014; 30 (Suppl 1): 27-9.
2. Sevinc A, Buyukberber N, Camci C, Buyukberber S, Karsligil T. Thrombocytopenia in brucellosis: case report and literature review. *J Natl Med Assoc* 2005; 97: 290-3.
3. Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). *J Clin Med* 2017; 6 (2).
4. Öncel S. Brucella Infections: Assessment and Management. *J Health Sci KOU* 2016; 2: 25-30.
5. Wu X, Wang L, Sun L, Li T, Ran X. Analysis of clinical effects and mechanism of recombinant human interleukin-11 with glucocorticoids for treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Exp Ther Med* 2017; 13: 519-522.
6. Özen M, Özgen Ü, Güngör S. Management of Brucella-Induced Thrombocytopenic Purpura. *J Pediatr Inf* 2009; 3: 83-5.
7. Pappas G, Kitsanou M, Christou L, Tsianos E. Immune thrombocytopenia attributed to brucellosis and other mechanisms of Brucella-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol* 2004; 75: 139-41.

Sünnet Sonrası Prilokaine Bağlı Toksik Methemoglobinemide Oral Metilen Mavisi ve İntravenöz Askorbik Asit ile Hızlı Tedavi: Bir Olgu Sunumu

Using Methylene Blue and Intravenous Ascorbic Acid Quick Therapy in Prilocaine Dependent Toxic Methaemoglobinemia after Circumcision: A Case Report

Muhammet Mesut Nezir ENGİN¹, Nefise Arıbaş ÖZ¹, Yunus ŞENGÜN¹, Furkan TİMUR¹, Kenan KOCABAY²

¹ Ar. Gör. Dr. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, DÜZCE

² Prof. Dr. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, DÜZCE

Özet

Prilokain, pek çok alanda kullanılan lokal anestetik bir ajandır, ancak hayatı tehdit edebilen bir yan etki olan methemoglobinemiye neden olabilmektedir. Bunun sonucunda dokularda hipoksiye neden olur. Bu olgu sunumunda 66 günlük erkek bir bebek tartışılmıştır. Cerrahi girişim sonrasında siyanoz gelişen ve pO₂ ile SaO₂ değerleri arasında uyumsuzluk saptanan hastalarda methemoglobinemi düşünülmelidir. Böyle durumlarda hastalar gelişebilecek problemler açısından tam donanımlı çocuk yoğun bakım ünitelerinde izlenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Küçük cerrahi işlem, methemoglobinemi, prilokain, askorbik asit

Abstract

Prilocain is a commonly used local anaesthetic, but its side effect, called methemoglobinemia, can cause death. This leads to hypoxia in the tissues. In this case report, we discussed a 66 days old male baby. Methemoglobinemia should be considered in patients who develop cyanosis after surgery and discordance between pO₂ and SaO₂ values. These patients should be observed in fully equipped pediatric intensive care units for precaution.

Key Words: Small surgical process, methaemoglobinemia, prilocaine, ascorbic acid

GİRİŞ

Hemoglobin (Hb) eritrositlerde bulunan ve dokulara oksijen (O₂) taşınmasını sağlayan bir moleküldür. Normal koşullarda Hb'de bulunan demir ferröz formdadır, yani iki değerliklidir. Hb'deki demirin çeşitli oksidatif streslerle okside olup, üç değerlikli ferri (Fe⁺⁺⁺) formuna geçmesiyle methemoglobinemi oluşur (1). Methemoglobin, O₂ taşıyamaz ve yaptığı etkilerle hemoglobin-oksijen dissosiasyon eğrisini sola kaydırarak dokulara daha zor O₂ verilmesine yol açar. Normal şartlarda methemoglobin total Hb'nin %1'i kadardır ve %2-%3'ünü geçmez. Fizyolojik olarak bireylerde oksidan maddelerle temas sonrası oluşabilen methemoglobin, eritrositlerde bulunan NADH sitokrom b5 redüktaz enzim sistemi sayesinde düşük tutulabilmektedir (1). Bu çalışmada, sünnet öncesi analjezik amaçlı prilokain ile dorsal penil sinir bloğu (DPSB) uygulanan, sonrasında akut methemoglobinemi gelişen, bir saat sonra morarma yakınması ile tarafımıza konsülte edilen ve çocuk yoğun bakım ünitemize yatırılan 66 günlük erkek hastanın vakası sunularak akut methemoglobineminin siyanozun ayırıcı tanısında düşünülmesi gerekliliği ve tedavi

yöntemleri gözden geçirilmiştir.

OLGU SUNUMU

Üroloji servisinde 66 günlük erkek hastaya sünnet öncesi DPSB amacıyla 1.5 mg/kg prilokain (Citanest® %0.5) yapıldıktan sonra serviste takip edilirken genel durum bozukluğu, huzursuzluk ve santral siyanozu olması nedeniyle tarafımıza konsülte edildi. Hastanın öyküsünden 38. gestasyonel hafta da sezaryenle 3500 gr ağırlığında doğduğu, sünnet planlandığı ve 66 günlük sürede başka bir sağlık problemi olmadığı öğrenildi. Ailede methemoglobinemi öyküsü bulunmadığı öğrenildi. Hasta takip ve tedavi amaçlı çocuk yoğun bakım ünitesine yatırıldı. İlk başvuruda yapılan fizik muayenesinde (Resim 1) genel durumu kötü olan hastamız huzursuzdu, cilt ve mukozaları siyanotik görünümde ve solunum sistemi muayenesi doğaldı. Kardiyak muayene normaldi. Hastanın kan basıncı 108/57 mmHg, nabız 157/dakika, solunum sayısı 52/dakika ve pulse oksimetre ile oksijen saturasyonu % 84

Bu çalışma 60. milli pediatri kongresinde bildiri olarak sunulmuştur (8 -13 Kasım 2016 Antalya)

İletişim: Dr. Muhammet Mesut Nezir ENGİN, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, DÜZCE

DOI: 10.17517/ksutfd.335841

Tel : : 0542 637 88 10

E-Posta : doktormesut@hotmail.com

Geliş Tarihi : 23.08.2017

Kabul Tarihi : 21.11.2017

saptandı. Hastadan başvuru sırasında alınan kan gazında pH: 7.34 (7,35-7,45), HCO₃: 17 mEq/L (22-26), pCO₂: 27,5 mmHg (35-45) ve methemoglobin düzeyi %41,4 (0-1,5) olarak saptandı. Hastanın ilk başvuruda nazal O₂ ile saturasyonları yükselmedi. Hastadan bakılan kan tetkikinde Hemoglobin: 9,6 g/dL (10-17), lökosit: 22 bin/uL (3-15), Hematokrit: % 29,2 (26-50), Trombosit: 340 bin/uL (150-400), CRP: 0,10 mg/dL (0-0,5), Glukoz: 179 olarak saptandı ve diğer laboratuvar değerleri normaldi.

Resim 1: Tedavi öncesi, hastanın cildi siyanotik görünümde



Hastaya 1 mg/kg'dan oral metilen mavisi, 300 mg/kg'dan IV Askorbik asit, 10 lt/dk maske ile oksijen ve 1500 cc/m²'den 1/4 serum fizyolojik (%5 dekstrozu) başlandı. İzleminin 2. saatinde hastanın genel durumu iyi, kan basıncı 113/82 mmHg, nabız 131/dakika, solunum sayısı 56/dakika ve pulse oksimetre ile oksijen saturasyonu oksijenli % 97 saptandı.

Hastadan alınan kan gazında pH:7,33, HCO₃: 18,9 mEq/L, pCO₂:35,8 mmHg ve methemoglobin oranı % 2,4 olarak sonuçlandı. İzleminin 4.saatinde solunum sayısı 44/dakika'ya geriledi. Hastanın pulse oksimetre ile oksijen saturasyonu oksijensiz % 96 olarak gözlemlendi. Siyanozu düzelen ve ek komplikasyon gelişmeyen hasta şifa ile taburcu edildi (Resim 2).

TARTIŞMA

Methemoglobinemi kalıtsal veya edinsel nedenlerle oluşabilmektedir. Otozomal resesif kalıtılan çeşitli enzim sistemlerindeki konjenital bozukluklara bağlı dört tip herediter methemoglobinemi görülebilir. Edinsel methemoglobinemiye sebep olan kimyasal madde ve ilaçlar arasında; nitritler, nitratlar, kloratlar, kininler, aminobenzenler, nitrobenzenler, nitrotoluenler,

fenasetin, klorokin, dapson, fenitoin, sülfonamidler ve lokal anestetikler sayılabilir (2).

Guayveark.242olguluklokalanestezik kullanımına bağlı methemoglobinemi görülen serilerinde kullanılan ilaçlar, prilokain, benzokain, lidokain ve tetrakaindir (3). Bunların içinde çocuklarda en sık methemoglobinemi yapan ilaç % 54 ile prilokaindir. Literatürde prilokainin terapötik dozlarda kullanımına bağlı methemoglobinemi gelişimi de bildirilmiştir (4).

Resim 1: Tedavi sonrası, hastanın siyanozu düzeldi



Hafif olgular genellikle asemptomatik olabilmekte birlikte; ciddi olgularda siyanoz, taşikardi, takipne, hipotansiyon, konfüzyon ve hatta ölüm görülebilir. Kandaki methemoglobin düzeyi ile orantılı olarak siyanoz saptanabilmektedir. Methemoglobin düzeyi % 10'u aşınca periferik siyanoz saptanmaya başlar, % 35 ve üzeri değerlerde doku hipoksisi ile birlikte yaygın siyanoz görülür iken; düzey % 70'e ulaştığında koma tablosu gelişir ve bu durum tedavi edilmediğinde ölümlle sonuçlanabilir (1,3). Bizim olgumuzda % 41 olarak saptandı, hastamızın santral siyanozu mevcuttu.

İnfanlarda gastrik pH'nın yüksek olmasının yanı sıra nitratı nitrite çeviren bakteri proliferasyonu da bağırsakta daha fazladır. Nitrit varlığında Hb, methemoglobine daha kolay çevrilir. İnanlarda methemoglobini hemoglobine çeviren sitokrom b5 redüktaz aktivitesi erişkinlerin yarısından azdır. Ayrıca bebeklerde daha fazla olan hemoglobin F hemoglobin A'ya göre oksidasyona daha duyarlıdır (5). Bizim hastamızda da görüldüğü üzere infantlar methemoglobinemiye bu sebeplerden dolayı daha yatkındır.

Literatürü taradığımız da altı aydan küçük bebeklerde 2 mg/kg'dan verilen prilokainin methemoglobinemiye neden olduğunu görmekteyiz

(3). Küçük çocuklarda özellikle ilk üç aylık dönemde bupivakainin daha güvenilir bir lokal anestetik olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir (1-6).

Prilokain, metaboliti olan orto-toluidin birikerek Hb'de bulunan iki değerlikli ferro (Fe⁺⁺) demiri okside edip üç değerlikli ferri (Fe⁺⁺⁺) demire dönüştürerek methemoglobinemiye yol açar (7).

Pratik uygulamada prilokainin enjektabl formu (Citanest®) ve prilokain-lidokain kremi (EMLA®) kullanılmaktadır. Tedavi edici dozlardaki (1-2 mg/kg) prilokain, genelde, siyanoza yol açmayacak kadar düşük düzeylerde methemoglobin oluşumuna neden olmakta, doz arttıkça methemoglobinemi riski de artmaktadır (7).

Methemoglobinin yarı ömrü 55 dakika olup methemoglobinemi oluşumu ilacın alımından 20-60 dakika içerisinde oluşmaya başlar (8). Bizim olgumuzda da klinik bulgular 1 saat sonra görülmeye başlanmıştır.

Fizyolojik olarak kanda az miktarda oluşan methemoglobin, eritrositlerde NADH-methemoglobin redüktaz (sitokrom b5 redüktaz) ile hemen yıkılır. Kalıtsal olarak methemoglobinemi görüldüğünde, eritrosit NADH-methemoglobin redüktaz eksikliği veya M hemoglobin varlığına bağlı olarak gelişebilir, yaşam boyu süren bir sorundur. Başka bir methemoglobin redüktaz sistemi de eritrositlerde NADPH'yi kofaktör olarak kullanır. Bu enzim normalde inaktiftir, belirli redoks bileşikler varlığında aktif duruma geçer; NADPH'den aldığı elektronu methemoglobine aktararak molekülü indirger. Metilen mavisinin methemoglobinemi tedavisindeki etkisi bu mekanizma iledir (9).

NADPH oluşabilmesi için heksoz monofosfat şanti gereklidir; bu da G6PD düzeyinin normal sınırlarda olmasına bağlıdır (9). Bundan dolayı metilen mavisinin G6PD eksikliğinde methemoglobinemi artırır ve dispne, göğüs ağrısı, tremor, siyanoz ve hemolitik anemiye neden olabileceğinden kontrendikedir. Bu durumda tedavide askorbik asit kullanılabilir. Askorbik asit methemoglobini in vitro olarak enzimatik olmayan yoldan indirger (1).

Tanıda methemoglobinemi düzeyini kan gazı tetkikiyle görebilmekteyiz. Basit bir laboratuvar testi olarak Gutrie kağıdına damlatılan bir damla taze kanın çikolata renginde olması da tanıyı destekler (10).

Öztürk ve ark. Sünnet sonrası prilokaine bağlı methemoglobinemi gelişen ve düzeyi %38,1 olan hastaya Ankara Refik Saydam Hıfzısıha Enstitüsü'nden elde edilen IV metilen mavisinin uygulaması sonrası iyileşme sağlandığını bildirmişlerdir (1). Bizim hastamıza hastanemizde İV metilen mavisinin bulunmadığı için oral metilen mavisinin ve askorbik asit verilmesi sonrasında iyileşme gözlemlendi. Bizim olgumuzda olduğu gibi metilen mavisinin IV formu bulunmadığında oral formunun verilebileceği akıld tutulmalıdır.

Hastamızın methemoglobin düzeyi % 41,4 idi, hastamıza verilen sıvı, oksijen, metilen mavisinin ve askorbik asit tedavileri ile hızlı bir şekilde iki saat sonra düzelme gözlemlendi. Konca ve ark. hastaya oksijen, askorbik asit ve % 5 dekstroz içeren mayi tedavisi ile 24 saat sonra düzelme olduğunu bildirmişlerdir (3).

Küçük cerrahi işlem sonrası siyanoz ile başvuran dolaşım ve solunum sistem bulguları normal olan hastada methemoglobinemi ayırıcı tanıları arasında düşünülmelidir (7).

Sonuç olarak bizim vakamızda da olduğu gibi metilen mavisinin, askorbik asit ve oksijen birlikte verildiğinde hızlı bir şekilde iyileşme görülmektedir. İnfantlar methemoglobin oluşumuna yatkın olduğundan, ilk üç ayda daha güvenilir bir lokal anestetik olan bupivakain kullanılması önerilebilir.

KAYNAKLAR

1. Öztürk E, Turalı Aktaş B, Öztarhan K, Adal E. Lokal anestetik uygulaması sonrası gelişen methemoglobinemi. JOPP Derg 2010; 2: 46-8,
2. Coleman MD, Coleman NA. Drug induced methaemoglobinemia. Drug Safety 1996; 14: 394-405.
3. Konca Ç, Kahramaner Z, Çoban M, Mahanoğlu Y, Tekin M, Turgut M. Edinsel methemoglobinemi olgusu. Güncel Pediatri 2014; 1: 54-7
4. Kumar AR, Dunn N, Naqvi M. Methemoglobinemia associated with a prilocainelidocaine cream. Clin Pediatr 1997; 36: 239-240.
5. Ergül Y, Nişli K, Kalkandelen S, Dindar A. Acute cyanosis after transcatheter balloon valvuloplasty: toxic methemoglobinemia due to local prilocaine use. Turk Kardiyol Dern Ars 2011; 39: 64-67.
6. Gunter JB. Benefit and risks of local anesthetics in infants and children. Paediatr Drugs 2002; 4: 649-72.
7. Kara A, Yigit S, Aygün C, Oran O. Prilokaine bağlı toksik methemoglobinemide intravenöz askorbik asit kullanımı. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005; 48: 65-689.
8. Gülgün M, Kul M, Sarici SÜ, Alpay F. Prilokaine Bağlı Methemoglobinemi iki Olgu Sunumu ve Literatüre Bakış. Erciyes Tıp Dergisi 2007; 29: 322-5.
9. Mansouri A. Methemoglobinemia. Am J Med Sci 1985; 289: 200-209.
10. Yurttutan S, Öncel MY, Özdemir R, Canpolat FE, Erdeve Ö, Dilmen U. Methemoglobinemi tedavisinde metilen mavisinin kullanılan bir yenidoğanda ciddi hemolize bağlı sarılık: Olgu sunumu. Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi 2012; 8: 1391-2

Konversiyon Bozukluğu Olan Hastalarda Serebellar Hacmin Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması

Comparison of Cerebellum Volumes of the Patients With Healthy Controls' in Conversion Disorder

Sema BAYKARA¹, Murad ATMACA², Hanefi YILDIRIM³

¹ Elazığ Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi AMATEM Kliniği ELAZIĞ

² Fırat Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ELAZIĞ

³ Fırat Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı ELAZIĞ

Özet

Amaç: Son yıllarda konversiyon bozukluğu belirtileri gösteren hastalarda beyin işlevlerinde patolojik bulguların olabileceğine ilişkin bulgular bildirilmektedir. Konversiyon bozukluğunda fizyopatolojiyi açıklayabilmek için total beyin volümü, bazal gangliyonlar ve talamusu değerlendirilen çalışmalar yapılmış olmasına rağmen, emosyonel süreçlerde rolü olan serebellum ile ilgili nörogörüntüleme çalışmalarına rastlayamadık. Bu çalışmamızda konversiyon bozukluğu belirtileri olan hastalarda olası serebellar hacim değişikliklerine ilişkin yapısal değişiklikleri araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışma; Psikiyatri Kliniğinde yatarak ya da ayakta tedavi gören hastalardan DSM-IV tanı ölçütleri ile SCID-İ'e göre konversiyon bozukluğu tanısı konmuş 19 hasta ve hasta gruplarıyla yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı bireylerden oluşan 19 kişi ile yapıldı. Çalışmaya alınan tüm bireylerle psikiyatrik görüşme yapıldı ve sosyodemografik veri formu dolduruldu. Görüntüleme 1.5Tesla GE SIGNA Excite cihaz sistemi kullanılarak gerçekleştirildi. Elde edilen görüntüler 'iş istasyonu'nda işlendi ve hacimler hesaplandı. Hacim ölçümleri olguların tanısına kör olacak şekilde iki ayrı değerlendirici tarafından yapıldı.

Bulgular: Konversiyon bozukluğunun fizyopatolojisi ile ilişkili olabilecek volümetrik bulgulara rastlayamadık.

Hasta grubunun toplam serebellum hacmi $132,67 \pm 13,22$ mL, gri madde hacmi $92,18 \pm 12,49$ mL ve beyaz madde hacmi $40,49 \pm 8,96$ mL iken kontrol grubunununkiler, sırasıyla $133,90 \pm 17,57$ mL ($p=0,810$), $90,62 \pm 15,89$ mL ($p=0,739$) ve $43,26 \pm 12,25$ mL ($p=0,432$) şeklinde istatistiksel olarak anlamlı farklı ölçülmemesi hasta grubuyla kontrol grubu arasında en azından hacimsel açıdan bir değişikliğin bulunmadığını göstermektedir.

Sonuç: Konversiyon bozukluğunun fizyopatolojisini açıklayabilecek serebellar hacim değişikliklerine ilişkin yapısal bulgulara rastlayamadık. Çalışmamızın daha büyük ve her iki cinsi de içeren örneklem gruplarında daha ileri araştırmaların yapılabileceğine yönelik yol gösterici öncül bir çalışma olarak kabul edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Serebellum; konversiyon bozukluğu; manyetik rezonans görüntüleme, volümetrik.

Abstract

Objective: In recent years, patients with symptoms of conversion disorder have been reported to have pathological findings in brain function. Although studies of total brain volume, basal ganglia and thalamus have been performed to explain physiopathology in conversion disorder, we have not been able to come across neuroimaging studies on cerebellum which has a role in emotional processes. In this study, we aimed to investigate the possible structural changes of cerebellar volume in patients with conversion disorder.

Material and Methods: Study was composed of 19 in-patients or out-patients in Psychiatry Clinic who were diagnosed with conversion disorder according to DSM-IV diagnostic criteria and SCID-I, and of 19 healthy individuals matched with age and gender with the study group. Psychiatric interviews were conducted with all the subjects who were involved in the study and a sociodemographic data form was filled in. Imaging was performed using a 1.5-GE SIGNA Excite device system. The images were processed in 'workstation' and volumes were calculated. Volume measurements were made by two assessors to be blind to the diagnosis.

Results: No volumetric data associated with the pathophysiology of conversion disorder is found.

The total cerebellum volume of the patient group was 132.67 ± 13.22 mL, the gray matter volume was 92.18 ± 12.49 mL and the white matter volume was 40.49 ± 8.96 mL, while the control group had 133.90 ± 17.57 mL ($p = 0.810$), 90.62 ± 15.89 mL ($p = 0.739$), and 43.26 ± 12.25 mL ($p = 0.432$) values of cerebellum volume. No statistically significant difference between the patient group and the control group at least in terms of volume is found.

Conclusion: We could not come up with any structural findings about cerebellar volume changes that could explain the pathophysiology of conversion disorder. Our study can be considered as a guiding preliminary study that further studies can be carried out in a larger sample of both sexes.

Key Words: Cerebellum; conversion disorder; magnetic resonance imaging, volumetric

GİRİŞ

Konversiyon bozukluğu (KB); hareket, duyu ve nörovejetatif sistemle ilgili organlarda organik bir temele dayanmayan işlev yitimi, işlev azalması ya da

bozulması şeklinde tanımlanmaktadır (1). Bu bozukluk ICD10'da "Disosiyatif bozukluklar" başlığı altında "hareket ve duyuların disosiyatif bozukluğu" kavramı

İletişim: Dr. Sema BAYKARA, Elazığ Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi 23100 Elazığ

Tel : 0 424 2181083/4144

E-Posta : semabaykara@hotmail.com

Geliş Tarihi : 21.06.2017

DOI: 10.17517/ksutfd.322834

Kabul Tarihi : 11.12.2017

içerisinde yer almaktadır (2). DSMIV'te ise somatoform bozukluklar başlığı altında bir tanı olarak yer almaktadır (3). Her iki tanı sisteminde de tanı konulabilmesi için saptanan işlev bozukluğunun tıbbi bir bozukluğa bağlı olmamasının gerekli olduğuna vurgu yapılmaktadır. DSM-5'te "Bedensel Belirti Bozuklukları ve İlişkili Bozukluklar" başlığı altında Dönüştürme (Konversiyon) Bozukluğu "İşlevgören Nöroloji Belirtisi Bozukluğu" şeklinde isimlendirilmiş olup belirti türüne göre sekiz alt başlıkta sınıflandırılmıştır. "Bir ya da birden çok, istemli motor ya da duyuşsal işlev değişikliği ve tabloyu açıklayabilecek nörolojik ya da genel tıbbi durumlar arasında bağdaşmazlık ve uyumsuzluk" olması tanı kriterlerindedir (4). Bununla birlikte, son yıllarda KB belirtileri gösteren hastalarda beyin işlevlerinde patolojik bulguların olabileceğine ilişkin bulgular bildirilmektedir (5, 6). Bu gibi sonuçlar KB belirtileri gösteren hastalarda bu belirtilere eşlik eden ve beyin görüntüleme ve nörofizyolojik ölçümlerle saptanabilen bozukluklara odaklanılmasına neden olmuştur (5). Literatürde bildirilen işlevsel ve yapısal beyin görüntüleme çalışmalarından elde edilen bulgular henüz KB'nun fizyopatolojisini yeterli şekilde açıklayamamakla birlikte (7) toplu olarak değerlendirildiğinde KB olan hastalarda önemli beyin bulgularının eşlik edebileceğini düşündüren ve destekleyen niteliktedir (6-13). Bu tür bulguların ileri için olası etkisi sınıflandırma sistemlerinde KB'nun tanımlanma biçimi üzerine olabilir.

Serebellum, latince 'küçük beyin' demektir. Hacim olarak beynin dokuzda biri büyüklükte olmasına rağmen, beyinden daha fazla sayıda hücre içermektedir (8, 14). Genel olarak fonksiyonel açıdan motor kontrolle alakalı olarak değerlendirilirken, şimdilerde emosyonel süreç ve diğer ileri kognitif fonksiyonlar ile alakalı olduğu da kabul edilmektedir (8, 15, 16). Klinik, deneysel, beyin görüntüleme ve nörofizyolojik araştırmalar sonucu serebellumun kortiko limbik ağların emosyonel süreçlerin işlendiği bir bölümü olduğu konsesusuna varılmıştır (11). Serebellumun alt bölgeleri farklı emosyonel süreçlerde rol alır (10). Literatürde KB'nun fizyopatolojisini araştıran nöro görüntüleme çalışmaları az sayıdadır. Daha önce KB'da total beyin volümü, bazal gangliyonlar ve talamusu değerlendirilen çalışmalar yapılmış olmasına rağmen (9), emosyonel süreçlerde de rolü olan serebellum ile ilgili nörogörüntüleme çalışmalarına rastlayamadık. Bu çalışmamızda KB belirtileri olan hastalarda olası serebellar hacim değişikliklerine ilişkin yapısal bulguları araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma süresince Psikiyatri Polikliniği'ne başvurarak yatarak ya da ayaktan tedavi gören DSMIV tanı ölçütleri ve SCIDI'ye göre KB tanısı konmuş hastalardan, çalışma ölçütlerine uyanlar (19 hasta) araştırmaya alındı. Hastalardaki komorbid psikiyatrik bozuklukların varlığı SCIDI kullanılarak araştırıldı. Çalışma ölçütlerini karşılayan ve hasta gruplarıyla yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı bireylerden kontrol grubu (19 kişi) oluşturuldu.

Hasta ve Kontrol Grubu

Hastalar için çalışmaya alınma ölçütleri

1. 1865 yaşlar arası olma
2. DSMIV'e göre konversiyon bozukluğu tanısı konması
3. Eşlik eden başka bir DSMIV EksenI bozukluğunun olmaması (major depresif bozukluk dışında)
4. Nörolojik bir hastalığın olmaması ya da geçmişte herhangi bir nörolojik hastalık öykü ya da tedavisinin bulunmaması
5. Kafa travması öyküsünün bulunmaması
6. MRG incelemeleri için herhangi bir kontrendikasyonun bulunmaması
7. Hastada var olan psikiyatrik belirtilerin dağılımını etkileyecek herhangi bir önemli bedensel patolojinin veya herhangi bir bedensel hastalığın olmaması
8. Son 6 ay içerisinde alkol ve madde kötüye kullanımı ya da bağımlılığı öyküsünün olmaması.

Hastanede personel olarak çalışan, çalışma ölçütlerini karşılayan sağlıklı kadın ve erkek bireylerden kontrol grubu oluşturuldu.

Kontrol grubu için çalışmaya alınma ölçütleri

1. 18-65 yaşlar arası olma
2. Kendisinde ya da birinci derece yakınlarında herhangi bir DSMIV EksenI bozukluğunun olmaması
3. Önceden geçirilmiş stresli yaşam olayı bulunmaması
4. Son üç ay içerisinde tıbbi tedavi hikâyesinin olmaması
5. Herhangi bir psikiyatrik ya da nörolojik hastalık öyküsünün olmaması
6. MRG incelemeleri için herhangi bir kontrendikasyonun bulunmaması

Çalışmada Kullanılan Araçlar

Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Formu

Tüm olgularda klinik deneyim ve taranan kaynaklardan elde edilen bilgilere uygun olarak ve çalışmanın amaçları göz önünde bulundurularak tarafımızca hazırlanmış bir sosyodemografik ve klinik veri formu kullanıldı. Bu form; yaş, medeni durum, eğitim durumu, meslek, cinsiyet, yaşanılan yer, ekonomik durum gibi sosyodemografik bilgileri ve hastalığın başlangıç yaşı, hastalık süresi, hastaneye yatış sayısı, hastalık süresince aldığı tedaviler gibi klinik verileri içeren yarı yapılandırılmış bir formdur.

DSMIV Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi (Structured Clinical Interview for DSMIV Axis I Disorders) (SCIDI)

Spitzer ve ark. (17) tarafından tanıtılan, birinci eksen tanısı koymaya yönelik bir yapılandırılmış görüşme formu olan SCIDI'nin DSMIV'e yönelik olarak hazırlanan şekli (18) Çorapçioğlu ve ark. (19) tarafından Türkçe'ye çevrilmiş, ülkemizdeki güvenilirlik araştırması tamamlanmıştır. Komorbid psikiyatrik bozuklukların varlığı hastalarda SCIDI kullanılarak araştırıldı. Çalışma ölçütlerini karşılayan ve hasta gruplarıyla yaş ve cinsiyet

açısından eşleştirilmiş sağlıklı bireylerden kontrol grubu oluşturuldu.

Uygulama

Hastalar veya yakınlarına yapılan tetkiklerin amaçları anlatıldı ve 'bilgilendirilmiş olurları' alındı.

Çalışmaya başlamak için Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı. Ayrıca çalışmaya alınan tüm bireylerden, çalışmanın şekli ve amacı ayrıntılı şekilde anlatılarak yazılı ve imzalı bir onam formu alındı. Çalışmaya alınan tüm bireylerle psikiyatrik görüşme yapıldı ve sosyodemografik bilgi formu dolduruldu. Hasta grubunda SCIDI uygulanarak DSMIV tanı ölçütlerine göre, klinik görüşme ve aile anamnezi sonucunda tanısız değerlendirme yapıldı. Uzman bir psikiyatrist tarafından hastalar ikinci defa değerlendirilerek tanılar pekiştirildi. Hasta gruplarında ilaç dozları çalışmadan bir ay önce stabilize edildi.

MRG İşlemi ve Hacim Ölçümü

Görüntüleme için 1.5 Tesla GE SIGNA Excite (GE Medical System, Milwaukee, WI, USA) cihaz sistemi kullanılarak gerçekleştirildi ve T1 ağırlıklı olan yüksek rezolüsyonlu sagittal üç boyutlu (3D) spiral fast spin echo MRG görüntüleri elde edildi. Görüntüleme kullanılan parametreler: tekrarlama zamanı (repetition time [TR]), 2000 ms; yankı zamanı (echo time [TE]), 15,6 ms; incelenen alan genişliği (field of view [FOV]), 240 mm; sapma açısı (flip angle), 20°; bant genişliği (bandwidth), 20,8 kHz; kesit kalınlığı (slice thickness), 2,4 mm; yankı boşluğu (echo spacing), 15,6 ms; tekrarlanan yankılama sayısı (echoes), 8; görüntü matrisi (matrix size), 240 x 192 ve çözünürlük (resolution), 0,9375 x 0,9375 x 2,4 mm idi.

Elde edilen bu görüntüler MRG sisteminin 'iş istasyonu'nda (GE Volume Viewer voxtool 4.2, GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) işlendi. Her vokselin 0,4 mL olarak ölçülen hacmi 'yarı maksimum tam genişliğe göre hesaplanarak 10 mm x 10 mm 2,4 x mm boyut ve 0,24 mL nominal hacim olarak hesaplandı (20).

Her bir olgu için serebellumun tümünün ve serebellar beyaz maddenin sınırları standart beyin atlaslarına göre koronal görüntülerde belirlendikten sonra bu yapıların hacimleri ölçüldü (21, 22). Çizimler ve serebellum kesitlerinden alınan hacim ölçümleri olguların tanısına kör olacak şekilde iki ayrı değerlendirici tarafından yapıldı (Resim 1 ve Resim 2).

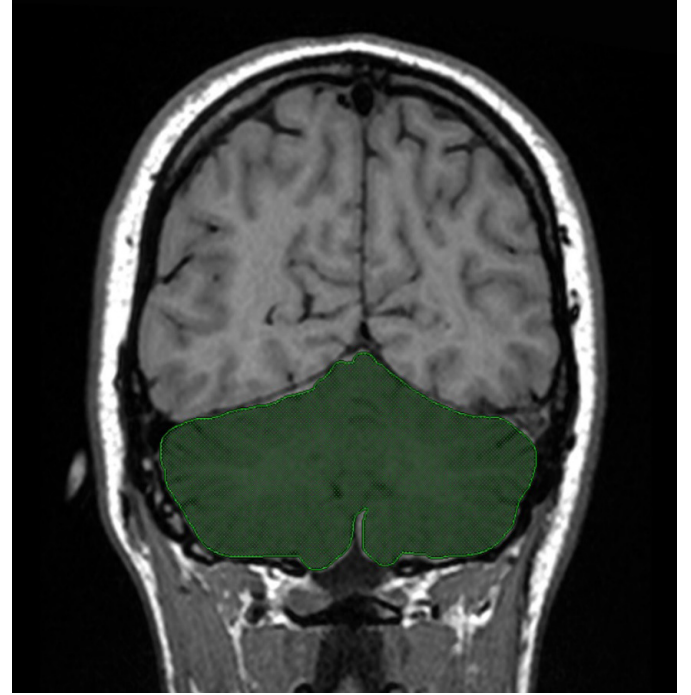
İstatistiksel Değerlendirme

Gruplardan elde edilen veriler; serebellar gri madde hacmi, serebellar beyaz madde hacmi ve toplam serebellar hacim olarak ortalama + standart sapma (O+SS) ile ifade edildi. Verilerin dağılımı Levene'in varyansların eşitliği testi sonucu 'normal' olduğundan istatistiksel değerlendirmeler parametrik testlerle yapıldı. Hacim değerlerinin gruplar arasındaki karşılaştırılmasında Student t (Independent Samples) testi, hacim değerleriyle sosyodemografik verilerin birbirleriyle olan ilişkilerinin değerlendirilmesinde ise Spearman korelasyon testi kullanıldı.

İstatistiki değerlendirme için IBM SPSS for Windows, version 22.0 (IBM statistics for Windows version 22, IBM Corporation, Armonk, New York, United States) programı kullanıldı ve anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ seçildi.

Resim1. Koronal kesitte toplam serebellum sınırlarının belirlenmesi ve hacminin ölçülmesi.

Resim 1a



Resim 1b



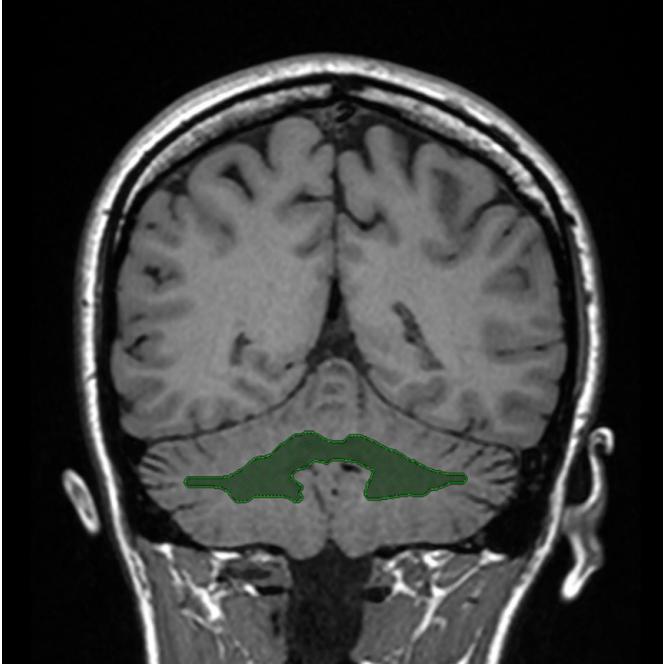
BULGULAR

Hasta Grubu ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri

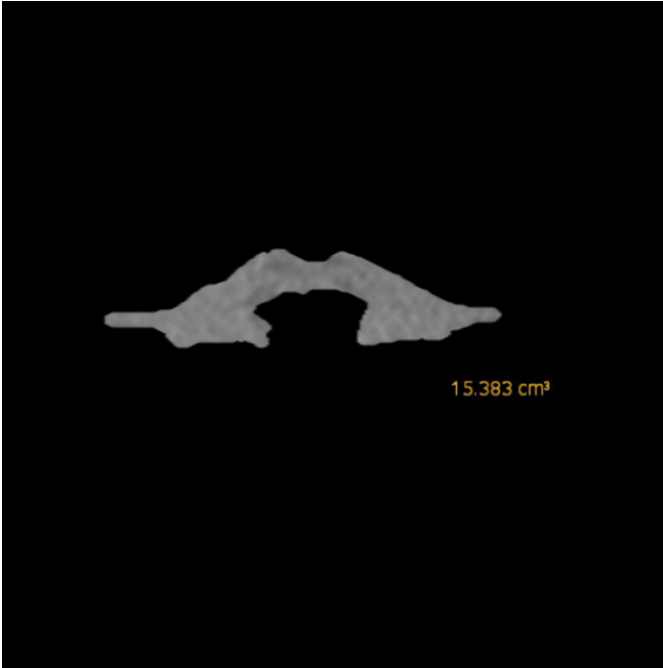
Toplamda, 19 kadın hasta ve 19 kadın sağlıklı bireyden oluşan 38 kişilik çalışmamızda; hastaların yaşları 21 ile 52 yıl arasında, kontrol grubunda ise 18 ile 54 yıl arasında değişmekte idi. Yaş ortalaması hasta grubunda $33,79 \pm 9,97$ yıl, kontrol grubunda $32,745 \pm 8,50$ yıl olarak bulundu. Hasta ve kontrol grupları arasında

Resim 2. Koronal kesitte serebellum beyaz madde sınırlarının belirlenmesi ve hacminin ölçülmesi.

Resim 2a



Resim 2b



yaş açısından anlamlı farklılık yoktu ($p=0,728$). Hasta grubunda olguların hiçbirinde alkol veya madde bağımlılığı yoktu. Sigara kullanımı yalnızca üç hasta olguda (%15,79) mevcut iken kontrol grubunda beş olguda (%26,31) vardı. Sosyodemografik özellikler ele alındığında; hasta grubunda eğitim durumunun ağırlıklı olarak zorunlu eğitim düzeyinde olduğu ancak kontrol grubunda ise yüksek okul mezuniyetinin baskın olduğu ($r: 0,337$; $p<0,05$; $n: 38$) gözlemlendi. Medeni durum açısından hasta grubunda evli olma daha çok iken bekarlık kontrol grubunun baskın özelliği idi ancak istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($r: 0,185$; $p=0,266$; $n: 38$). Her iki grup olguları da kentsel alanlarda yaşıyordu. Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik verileri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Hasta kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri.

	Hasta (n=19)	Kontrol (n=19)
Yaş (yıl)	33,15±7,55	32,745±8,50
Eğitim Durumu		
Okuryazar	4	
İlkokul	7	3
Ortaöğrenim	2	4
Lise	5	5
Üniversite	1	7
Medeni Durum		
Bekâr	4	13
Evli	14	6
Dul	1	
İkamet Yeri		
İl	18	19
İlçe	1	

Toplam Serebellum Hacmi

Hasta grubunun toplam serebellum hacmi $132,67\pm13,22$ mL iken kontrol grubununki $133,90\pm17,57$ mL olarak ölçüldü. Toplam serebellum hacmi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı ($p=0,810$) gözlemlendi. Hasta ve kontrol gruplarının toplam serebellum hacimlerine ait veriler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarının serebellar hacim değerleri.

Hacim (mL)	Hasta (n=19)	Kontrol (n=19)	p
Gri Madde	92,18±12,49	90,62±15,89	0,739
Beyaz Madde	40,49±8,96	43,26±12,25	0,432
Toplam	132,67±13,22	133,90±17,57	0,810

Serebellum Gri Madde Hacmi

Hasta grubunun gri madde hacmi $92,18\pm12,49$ mL olarak belirlenirken, kontrol grubununki ise $90,62\pm15,89$ mL idi. Serebellum gri madde hacimlerinde de gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,739$). Hasta ve kontrol gruplarının gri madde hacimlerine ait veriler Tablo 2'de verilmiştir.

Serebellum Beyaz Madde Hacmi

Hasta grubunun beyaz madde hacmi $40,49\pm8,96$ mL iken, kontrol grubununki $43,26\pm12,25$ mL olarak belirlendi. Serebellum beyaz madde hacimlerinin gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediği izlendi ($p=0,432$). Hasta ve kontrol gruplarının beyaz madde hacimlerine ait veriler Tablo 2'de verilmiştir.

Korelasyon Analizleri

Hastalık başlangıç yaşı ile gri madde volümü

arasında ters bir ilişki vardı (r: 0,559; p<0,05; n: 19).

Total serebellum hacmi ile sigara içimi ters orantılı olarak saptandı (r: 0,635; p<0,01; n: 38) ve bu değişim asıl olarak beyaz cevher volümü ile ilgiliydi (r: 0,391; p<0,05; n: 38).

Volümetrik parametreler ile diğer klinik ve sosyodemografik parametreler arasında bu bulguların dışında anlamlı bir ilişki gözlenmedi (p>0,05).

Eğitim düzeyi yükseldikçe başlama yaşı azalıyordu (r: 0,623; p<0,01; n: 19).

Diğer klinik ve sosyodemografik parametreler arasında başkaca anlamlı bir ilişki gözlenmedi (p>0,05).

TARTIŞMA

Literatürde eski tarihli yazılarda bedensel semptomlarla ortaya çıkan psikişik bozuklukların daha önceki ruhsal travmaların fiziksel etkileri olarak meydana geldiğinden bahsedilirken (23), son zamanlarda KB semptomlarının spesifik yapısal (anatomik) ve fonksiyonel beyin korelasyonları gösterilmeye başlanmıştır (9, 12, 13). Yapısal beyin görüntüleme çalışmaları (bilgisayarlı tomografi, BT; manyetik rezonans görüntüleme, MRG) beynin anatomisi hakkında bilgi verirken (9) fonksiyonel görüntüleme çalışmaları ise (tek foton emisyon tomografi, SPECT) beynin canlı etkinliği ve aktivitesi hakkında bilgi vermektedir (8). Bildirilen ilk bulgular sol hemiparezi tarzında konversiyon belirtileri olan bir hastada saptanan beyin etkinlik değişiklikleridir. Bu hastada sağda primer motor kortekste bir etkinlik artışı görülmeden orbitofrontal ve ön singulat bölgelerde etkinlik artışı saptanmıştır (5). Hemiparezi belirtileri ile giden konversiyon bozukluğu hastalarında solda dorsolateralprefrontal korteks etkinliğinde azalma saptanmıştır (12). Yine duyusalmotor kayıpları olan konversiyon bozukluğu hastalarında, belirtilerin olduğu beden yarısının karşı tarafında talamus, putamen ve kaudatta bölgesel beyin kan akımında azalma ve belirtilerin düzelmesi ile birlikte beyin kan akımı bulgularında da düzelme bildirilmektedir (7). Konversiyon bozukluğu belirtileri taşıyan bir hastada sağ paryetal lob enfarktının eşlik ettiği de bildirilmiştir (6). Konversiyon bozukluğu hastalarında hareket sırasında sol dorsolateralprefrontal korteks etkinliğinde azalma görülmüş, istemli olarak felç izlenimi veren (kandırmaya yönelik olarak) hastalar da değerlendirilmiş ve konversiyon bozukluğu hastalarından farklı olarak bu hastalarda sağ ön prefrontal kortekste etkinlik azalması gözlenmiştir. Dorsolateralprefrontal korteksin yüksek düzeyde iradi hareketlerin gerçekleştirilmesinden sorumlu bir merkez olduğunu ve konversiyon bozukluğu hastalarında bu iradi hareketlerin gerçekleştirilmesinde bir güçlük olduğu ileri sürülmektedir (12).

Konversiyon bozukluğu belirtileri taşıyan hastalarda bölgesel kanlanma, değişikliklerin yalnızca korteks yapıları ile sınırlı olmadığını göstermektedir. Duyusal ve motor işlev bozukluğu olan hastalarda, belirtilerin karşı tarafında talamus ve bazal gangliyonlarda kanlanmada azalma olduğu görülmüş ve KB'da striatumtalamuskorteks arasındaki sensorimotor ve istemli motor devrelerde (striatotalamokortikal devre) fonksiyonel bozukluk olabileceği belirtilmiştir(7).

Konversiyon Bozukluğu'nda yapısal beyin

çalışmaları az sayıdadır. 2006 yılında yapılmış olan bir çalışmada Atmaca ve ark. KB tanısı olan hastalarda sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında sağ ve sol kaudat nükleus ve lentiform nükleusun ve sağ talamusun ortalama hacimlerinin KB tanılı hastalarda sağlıklı kontrollerinkine göre anlamlı olarak daha küçük olduğunu ve sol talamusun küçük olma eğiliminde olduğunu göstermişler (9), 2016 yılında yaptıkları 20 KB tanılı hasta ile 20 sağlıklı katılımcıyı değerlendirdikleri bir diğer çalışmada ise hasta grubunda pitüiter hacimlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak küçük bulunmuşlar ve hastalık süresi ile pitüiter bez hacmi arasında anlamlı negatif korelasyon tespit etmişler ve bu bulguların KB'nun patofizyolojisini anlamada önemli olmasına rağmen, patofizyolojik ve fonksiyonel mekanizmanın hala net olmadığını vurgulamışlardır(13). Yapılan nörogörüntüleme çalışmalarında Somatizasyon Bozukluğu'nda pitüiter ve Hipokondriyazis'te amigdala hacimlerinin hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak küçük bulunması, bir diğer somatiform bozukluk olan KB'da da beyinde yapısal volümetrik değişikliklerin olabileceğini akla getirmektedir (24, 25)

Olgularımızın hiçbirinde alkol veya madde bağımlılığı olmadığı ve sigara kullanımının genel toplum ortalamasının altında olduğu görüldü. Hasta grubunun sosyodemografik özelliklerinden eğitim durumunun ağırlıklı olarak zorunlu eğitim düzeyinde olması genel literatür bilgileriyle uyumludur (26). Çalışmamızda olguların %73'ü evli, %26,3' ü bekar veya duldu. Bu oran daha önce ülkemizde yapılmış olan çalışmalarda belirtilen oranlarla benzer olup (27), yurtdışında yapılan çalışmalarda olguların evli olma oranları %41- 60 arasında bildirilmiştir (28, 29). Çalışmamızda olguların %94,7'si il merkezinde, %5,2'si ilçede yaşamakta olup, yüksek oranda kentsel alanlarda yaşama eski tarihli çalışmalarla zıtlık göstermekte idi (27, 30). Ancak benzer şekilde il merkezinde yaşamın yüksek oranda olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (27). Konversiyon bozukluğu tanılı hastalarda il merkezinde yaşamının yüksek oranda olmasının çalışmanın, il merkezinde yer alan bir üniversitede yapılmış olmasıyla açıklamanın yetersiz olacağı ve yeni tarihli epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Hasta grubunun toplam serebellum, gri madde ve beyaz madde hacminin kontrol grubunun toplam serebellum, gri madde ve beyaz madde hacim değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemesi en azından KB'da hacimsel açıdan serebellumda bir değişikliğin bulunmadığını göstermektedir.

İleri başlangıç yaşının gri madde volümünün azalmasıyla olan ilişkisi (r: 0,559; p<0,05; n: 19) normal yaşlanma sürecinden ayrı olarak incelenmesi gereken bir durumdur.

Total serebellum hacmi ile sigara içimi tüm inceleme olgularında ters orantılı olarak (r: 0,635; p<0,01; n: 38) ve asıl olarak beyaz cevher volümü ile ilişkili olarak (r: 0,391; p<0,05; n: 38) saptanması literatüre sigara kullanımının zararları açısından ayrı bir katkı oluşturabilir(23-27).

Çalışmalardan elde edilen bulgular toplu olarak, KB olan hastalarda önemli beyin bulgularının eşlik edebileceğini düşündüren ve destekleyen niteliktedir

(6-13). KB tanılı hastalarda yapılan görüntüleme çalışmalarında KB ile yapısal beyin anormallikleri arasında ilişki olabileceği bulgularının varlığı (5, 7, 12, 13) daha spesifik alanların detaylı incelenmesine ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Bu tür bulguların ilerisi için olası etkisi sınıflandırma sistemlerinde KB'nun tanımlanma biçimi üzerine olabilir.

ÇALIŞMANIN SINIRLILIKLARI

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları vardır. Çalışma grubu tamamen kadın olgulardan oluşmaktadır, bu durum, çalışma sonuçlarının topluma genellemesini uygunsuz kılabilir. Örneklem sayısının görece küçüklüğü çalışmadaki bulguların anlamlılığını kısıtlamaktadır. Ayrıca KB ile ilgili olarak yapılmış önceki görüntüleme çalışmalarının sayıca azlığı ve sınırlılığı karşılaştırmayı yetersizleştirmiştir.

SONUÇ

Bir ya da birden çok, istemli motor ya da duyuşal işlev değişikliği ve tabloyu açıklayabilecek nörolojik ya da genel tıbbi durumlar arasında bağdaşmazlık ve uyumsuzluk olması KB'nun tanı kriterlerindedir. Bulgularımız serebellum açısından bu bilgiyi şimdilik doğrular niteliktedir. Çalışmamızda KB'nun fizyopatolojisini açıklamaya katkısı olabilecek yapısal serebellar değişikliğe rastlamadık. Çalışmalardan elde edilen bulgular toplu olarak, konversiyon bozukluğu olan hastalarda önemli beyin bulgularının eşlik edebileceğini düşündüren ve destekleyen niteliktedir. Bu tür bulguların ilerisi için olası etkisi sınıflandırma sistemlerinde KB'nun tanımlanma biçimi üzerine olabilir.

KAYNAKLAR

- Öztük MO. Ruh sağlığı ve bozuklukları. Basım. Ankara: Feryal Matbaası; 2002.
- World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders : clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization; 1992. p. 362.
- American Psychiatric Association. American Psychiatric Association. Task Force on DSM-IV. Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994. p. 886.
- Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®): American Psychiatric Pub; 2013.
- Marshall JC, Halligan PW, Fink GR, Wade DT, Frackowiak RS. The functional anatomy of a hysterical paralysis. *Cognition* 1997;64: B1-B8
- Ramasubbu R. Conversion sensory symptoms associated with parietal lobe infarct: case report, diagnostic issues and brain mechanisms. *The Journal of Psychiatry and Neuroscience* 2002;27: 118-22
- Vuilleumier P, Chicherio C, Assal F, Schwartz S, Slosman D, Landis T. Functional neuroanatomical correlates of hysterical sensorimotor loss. *Brain* 2001;124: 1077-90
- Giedd JN, Raznahan A, Mills KL, Lenroot RK. Re-

view: magnetic resonance imaging of male/female differences in human adolescent brain anatomy. *Biology of Sex Differences* 2012;3: 19

- Atmaca M, Aydın A, Tezcan E, Poyraz AK, Kara B. Volumetric investigation of brain regions in patients with conversion disorder. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 2006;30: 708-13
- Baumann O, Mattingley JB. Functional topography of primary emotion processing in the human cerebellum. *NeuroImage* 2012;61: 805-11
- Adamaszek M, D'Agata F, Ferrucci R, Habas C, Keulen S, Kirkby K, et al. Consensus paper: cerebellum and emotion. *The Cerebellum* 2017;16: 552-76
- Spence SA, Crimlisk HL, Cope H, Ron MA, Grasby PM. Discrete neurophysiological correlates in prefrontal cortex during hysterical and feigned disorder of movement. *Lancet* 2000;355: 1243-4
- Atmaca M, Baykara S, Mermi O, Yildirim H, Akaslan U. Pituitary volumes are changed in patients with conversion disorder. *Brain imaging and behavior* 2016;10: 92-5
- Andersen BB, Korbo L, Pakkenberg B. A quantitative study of the human cerebellum with unbiased stereological techniques. *Journal of Comparative Neurology* 1992;326: 549-60
- Riva D, Giorgi C. The cerebellum contributes to higher functions during development: evidence from a series of children surgically treated for posterior fossa tumours. *Brain : a journal of neurology* 2000;123 (Pt 5): 1051-61
- Schmahmann JD. Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 2004;16: 367-78
- Spitzer RL. National Institute of Mental Health (U.S.). User's guide for the Structured clinical interview for DSM-III-R : SCID. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1990. p. 212.
- First MB. User's guide for the structured clinical interview for DSM-IV axis II personality disorders : SCID-II. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1997. p. 91. 19.
- Çorapçioğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M, Esen A, Köroğlu E. DSM-IV Eksen I Bozuklukları (SCID-I) için yapılandırılmış klinik görüşme, klinik versiyon. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1999.
- Hoffman EJ, Huang SC, Phelps ME. Quantitation in positron emission computed tomography: 1. Effect of object size. *Journal of Computer Assisted Tomography* 1979;3: 299-308
- Talairach P, Tournoux J. A stereotactic coplanar atlas of the human brain. Stuttgart: Thieme; 1988.
- Duvernoy HM. The human brain: surface, three-dimensional sectional anatomy with MRI, and blood supply: Springer Science and Business Media; 2012.
- Merskey H. The analysis of hysteria : understanding conversion and dissociation. 2nd ed. London Washington, D.C.: Gaskell ; Distributed in North America

- by American Psychiatric Press; 1995. p. 486.
24. Atmaca M, Yildirim H, Sec S, Kayali A. Pituitary volumes in hypochondriac patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2010;34: 344-7
 25. Atmaca M, Sirlir B, Yildirim H, Kayali A. Hippocampus and amygdalar volumes in patients with somatization disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2011;35: 1699-703
 26. Gülseren Ş, Özmen E, Önal C. Konversiyon bozukluklu hastalarda belirti dağılımı ve sosyodemografik özellikler. *İzmir Devlet Hastanesi Tıp Dergisi* 1993;31: 373-7
 27. Uğuz Ş, Toros F. Konversiyon bozukluğunda sosyodemografik ve klinik özellikler. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2003;14: 51-8
 28. Chandrasekaran R, Goswami U, Sivakumar V, Chitralekha. Hysterical neurosis--a follow-up study. *Acta psychiatrica Scandinavica* 1994;89: 78-80
 29. Kent DA, Tomasson K, Coryell W. Course and outcome of conversion and somatization disorders. A four-year follow-up. *Psychosomatics* 1995;36: 138-44
 30. Kaptanoğlu C, Aksaray G, Önen R, Seber G, Tekin D. Konversiyon bozukluğunda semptom dağılımı, sosyokültürel özellikler, yaşam olayları ve depresyon. *Nöropsikiyatri Arşivi* 1993;30: 381-4

Venoactive Drug Therapy On Treatment Of Venous Ulcer

Venöz Ülser Tedavisinde Venoaktif İlaçlar

Alptekin YASIM

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, KAHRAMANMARAŞ

Özet

Venöz ülseler anlamlı morbiditeye sebep olan önemli tıbbi sorunlardır. Primer venöz yetmezliğin ileri evrelerinde veya venöz yetmezliğe bağlı oluşan posttrombotik sendrom sonucunda gelişir. Tedavisi kompresyon, bacak elevasyonu, local yara bakımı, ilaç tedavisi ve altta yatan venöz patolojinin cerrahi veya girişimsel olarak düzeltilmesidir. Diğer tedavi yöntemleri eğer kompresyon tedavisi ile birlikte uygulanırsa başarılı olabilir. Biz burada venöz ülser tedavisinde venoaktif ilaçların etkinliğini bilimsel kanıtlar eşliğinde tartıştık.

Anahtar Kelimeler: Venöz ülser; venoaktif ilaçlar; venöz yetersizli

Abstract

Venous ulcers are important medical problem that caused significant morbidity. They develop as a result of advanced chronic venous insufficiency, caused most frequently by primary venous incompetence or the post thrombotic syndrome. Treatment of venous ulcers include compression therapy, leg elevation, local ulcer and skin care, drug treatment, and correction of the underlying venous pathology with surgical and endovenous interventions. Primary and sine qua non method to cure venous ulcer is compression treatment. Other treatment modalities can be successful if only they have performed with compression treatment. In here we discuss the scientific evidence on efficacy of venoactive drug therapy on treatment of venous ulcer.

Key Words: Venous ulcer; venoactive drug; venous insufficiency

INTRODUCTION

Venous ulcers are the most common leg ulcers, and are important medical problem that caused significant morbidity. They develop as a result of advanced chronic venous insufficiency, caused most frequently by primary venous incompetence or the post thrombotic syndrome. Up to 0.5% of the adult Western population has active ulcers, and 0.6% to 1.4% has healed venous ulcers. The overall incidence of venous ulcers in patients older than 45 years of age is estimated at 3.5 per thousand per year; the incidence of venous ulcers has remained unchanged over the last 20 years. (1-3). "Varicose ulcer", "gravitational ulcer", "stasis ulcer" and "hypostatic ulcer" have been used as synonyms for venous ulcer. It is not recommended that these terms be used as the commonly agreed upon term is "venous ulcer" (4). Some risk factors described for CVI development and consequently venous ulcer include age, sex, family history, race, body weight, occupation and number of pregnancies. The influence of each risk factor is controversial. The prevalence of venous ulcer increases progressively with age regarding gender, most studies show a predominance of women affected. The female: male ratio is variable, ranging from 1.5 : 1 to 10 : 1. (4)

Primary venous valvular insufficiency or venous hypertension caused by venous obstruction is the essential pathology for venous ulcer development. Underlying mechanics can be summarized as : Venous hypertension has significant consequences on the dermal microcirculation and has a negative impact on capillary system. Erythrocytes and macromolecules extravasate from the dermal capillary into the interstitium, where the

red cells are broken down and the hemosiderin is engulfed by macrophages. The breakdown products of red blood cells are chemoattractive to leukocytes by activating the endothelial intracellular adhesion molecules. These leukocytes are responsible from releasing of proteolytic enzymes and free oxygen radicals which trigger inflammatory response then Cytokine and proteinase activation causes endothelium and tissue damage. (2, 4-9)

Treatment of venous ulcers include compression therapy, leg elevation, local ulcer and skin care, drug treatment, and correction of the underlying venous pathology with surgical and endovenous interventions. Primary and sine qua non method to cure venous ulcer is compression treatment. Other treatment modalities can be successful if only they have performed with compression treatment. Previously in venous ulcer therapy venoactive medications such as pentoxifylline, prostaglandin, acetylsalicylic acid and sulodexide had been used. (10-17). In this document, we discuss the scientific evidence on efficacy of venoactive drug therapy on treatment of venous ulcer.

Venoactive drugs are safe and reliable drugs and have been used for a long time in all stages of the chronic venous disease. The venoactive drugs can be defined as a group of naturally occurring or synthetic drugs that act on capillary permeability or venous tone (18). They are listed Table 1 (19). Venoactive drugs have been shown to increase venous tone, increase capillary resistance and reduce capillary filtration, improve lymphatic flow and protection against inflammation (3, 18-20). Thus they relieve subjective symptoms such as pain and cramp

İletişim: Dr. Alptekin YASIM, KSÜ Tıp Fakültesi, Kahramanmaraş

DOI: 10.17517/ksutfd.351614

Tel : 0 533 425 44 55

E-Posta : alpyasim@hotmail.com

Geliş Tarihi : 13.11.2017

Kabul Tarihi : 07.12.2017

with decreasing limb edema. However despite widely use of these medications there is not a consensus about their efficiency. In Siena consensus paper; a grade A was assigned to calcium dobesilat, MPFF, and O-(beta-hydroxyethyl) rutosides (HR)-oxerutins, a grade B to escin and ruscus extracts and a grade C to the remaining VADS (21). Recently published Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum guideline suggested that diosmin, hesperidin, rutoside, micronized purified flavonoid fraction or horse chestnut seed extract (escin) must be used in addition to compression therapy for chronic venous disease (Grade 2, Evidence level B) (22).

Hesperidin therapy accelerates venous ulcer healing and suggested that Diosmin-Hesperidin might be a useful adjunct to conventional therapy in large and long standing ulcers. In a guideline published in 2006 also reported that oral treatment with micronized purified flavonoid fraction (MPFF) may be a useful adjunct to conventional compression therapy in the treatment of leg ulcers-LEVEL I. (29)

Meanwhile, in a non-randomized study with 25 patients in 2003 with calcium dobesilate, subjective complaints, leg diameters, and ulcer sizes of the patients decreased (30). A study with horse chestnut seed extract used for 12 weeks in 2006 reported that no significant affect on venous ulcer healing (31).

Table 1. Classification of the main venoactive drugs (19)

Group	Substance	Origin
Alpha-benzopyrones	Coumarin	Melilot (<i>Melilotus officinalis</i>)
		Woodruff (<i>Asperula odorata</i>)
Gamma-benzopyrones (flavonoids)	Diosmin	Citrus spp. (<i>Sophora japonica</i>)
	Micronized purified flavonoid fraction	Rutaceae aurantiae
	Rutin and rutosides	<i>Sophora japonica</i>
	O-(β -hydroxyethyl)-rutosides (troxerutin, HR)	<i>Eucalyptus</i> spp. <i>Fagopyrum</i> spp.
Saponins	Escin	Horse chestnut seed extracts
	Ruscus extract	Butcher's broom (<i>Ruscus aculeatus</i>)
Other plant extracts	Anthocyanins	Bilberry (<i>Vaccinium myrtillus</i>)
	Proanthocyanidins (oligomers)	Red wine leaves extracts, Maritime pine
	Extracts of Ginkgo, heptaminol and troxerutin	<i>Ginkgo biloba</i>
	Total triterpene fraction	<i>Centella asiatica</i>
Synthetic products	Calcium dobesilate	Synthetic
	Benzaron	Synthetic
	Naftazon	Synthetic

Nonetheless effectiveness of these drugs in treatment of venous ulcer still remains controversy. The first study about venoactive drugs in treatment of venous ulcer was reported in 1991 (23). 138 patients with healed venous ulcer were randomized to okserutin and placebo combined with compression sock. Okserutin had no superiority to placebo in terms of venous ulcer recurrence at the end of 3 months therapy. However a guideline which is published in 1995 reported that drug therapy is not beneficial in venous ulcer treatment (24), in 1997 Guilhou et al. reported that 2 months long Diosmin-Hesperidin therapy combined with compression sock decreased ulcer size significantly compared to placebo group in 107 patients who had venous ulcer (25). In a study that is published in 2001, 140 patients treated for 24 weeks by Diosmin-Hesperidin was of significantly well venous ulcer healing (26). Another subsequent study showed that Diosmin-Hesperidin therapy for 6 months accelerates venous ulcer healing (27). Coleridge-Smith et al. reported a meta-analyze including two more study in addition to studies mentioned above in 2005 (28). They have concluded in this meta-analyze that Diosmin-

In conclusion, Diosmin-Hesperidin combination is the only venotrop that effectiveness is shown in large randomized studies and meta-analyses. Therefore in light of these scientific investigations, American Venous Forum Guideline published in 2009 recommends only Diosmin-Hesperidin among venotrop agents in treatment of venous ulcer as Level of Evidence: A (32). However associate guideline of Society for Vascular Surgery and American Venous Forum published in 2011 reported that micronized purified flavonoid fraction in venous ulcer treatment as Grade 2 – Level of Evidence: B (22), large randomized studies with the other agents could change this knowledge.

REFERENCES

1. Gloviczki P, Gloviczki ML. Evidence on efficacy of treatments of venous ulcers and on prevention of ulcer recurrence. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2009; 21: 259-68
2. Etufugh CN, Phillips TJ. Venous ulcers. *Clin Dermatol* 2007; 25: 121-30
3. Nicolaidis AN, Allegra C, Bergan J. Management

- of chronic venous disorders of the lower limbs: guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol* 2008; 27: 1-59
4. Abbade LP, Lastoria S. Venous ulcer: epidemiology, physiopathology, diagnosis and treatment. *Int J Dermatol* 2005; 44: 449-56
 5. Raffetto JD, Marston WA. Venous ulcer: what is new? *Plast Reconstr Surg* 2010; 127 (Suppl 1): 279S-288S
 6. Olivencia JA. Pathophysiology of venous ulcers: surgical implication, review and update. *Dermatol Surg* 1999; 25: 880-5
 7. Coleridge-Smith P, Thomas P, Scurr JH, Dormandy JA. Causes of venous ulceration: a new hypothesis. *Br Med J* 1988; 296: 1726-1727
 8. Claudy AL, Mirshahi M, Soria C, Soria J. Detection of undegraded fibrin and tumor necrosis factor alpha in venous leg ulcers. *J Am Acad Derm* 1991; 25: 623-627
 9. Powell CC, Rohrer MJ, Barnard MR, Peyton BD, Furman MI, Michelson AD. Chronic venous insufficiency is associated with increased platelet and monocyte activation and aggregation. *J Vasc Surg* 1999; 30: 844-851.
 10. De Sanctis MT, Belcaro G, Cesarano MR, Ippolito E, Nicolaides AN, Incandela L, et al. Treatment of venous ulcers with pentoxifylline: a 12-month, double-blind, placebo controlled trial. *Microcirculation and healing. Angiology* 2002; 53 (Suppl 1): S49-S51
 11. Falanga V, Fujitani RM, Diaz C, Hunter G, Jorizzo J, Lawrence PF, et al. Systemic treatment of venous leg ulcers with high doses of pentoxifylline: efficacy in a randomized, placebo-controlled trial. *Wound Repair Regen.* 1999; 7: 208-13
 12. Dale JJ, Ruckley CV, Harper DR, Gibson B, Nelson EA, Prescott RJ. Randomized, double blind placebo controlled trial of pentoxifylline in the treatment of venous leg ulcers. *BMJ.* 1999 2; 319: 875-8
 13. Ferrara F, Meli F, Raimondi F, Amato C, Bonura F, Mulè G, et al. The treatment of venous leg ulcers: a new therapeutic use of iloprost. *Ann Surg* 2007; 246: 860-5
 14. Layton AM, Ibbotson SH, Davies JA, Goodfield MJ. Randomized trial of oral aspirin for chronic venous leg ulcers. *Lancet* 1994; 344: 164-5
 15. Milio G, Mina C, Cospite V, Almasio PL, Novo S. Efficacy of the treatment with prostaglandin E-1 in venous ulcers of the lower limbs. *J Vasc Surg* 2005;42:304-8.
 16. Werner-Schlenzka H, Kuhlmann RK. Treatment of venous leg ulcers with topical iloprost: a placebo controlled study. *VASA* 1994; 23:145- 50
 17. Coccheri S, Scondotto G, Agnelli G, Aloisi D, Palazzini E, Zamboni V. Randomised, double blind, multicentre, placebo controlled study of sulodexide in the treatment of venous leg ulcers. *Thromb Haemost* 2002;87:947-52.
 18. Gohel MS, Davies AH. Pharmacological agents in the treatment of venous disease: An update of the available evidence. *Curr Vasc Pharmacol* 2009; 7: 303-8
 19. Perrin M, Ramelet AA. Pharmacological treatment of primary chronic venous disease: Rationale, results and unanswered questions. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011; 41: 117-25
 20. Boisseau MR. Pharmacological targets of drugs employed in chronic venous and lymphatic insufficiency. *Int Angiol* 2002; 21: 33-9
 21. Ramelet AA, Boisseau MR, Allegra C, et al. Venotonic drugs in the management of chronic venous disease. An international consensus statement: current medical position, prospective views and final resolution. *Clin Hemorheol Microcirc* 2005; 33: 309-19
 22. Glociczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, et al. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg.* 2011; 53 (5 Suppl): 2S-48S.
 23. Wright DD, Franks PJ, Blair SD, Backhouse CM, Moffatt C, McCollum CN. Oxerutins in the prevention of recurrence in chronic venous ulceration: randomized controlled trial. *Br J Surg* 1991; 78: 1269-70
 24. Douglas WS, Simpson NB. Guidelines for the management of chronic venous leg ulceration. Report of a multidisciplinary workshop. *Br J Dermatol* 1995; 132: 446-52
 25. Guilhou JJ, Dereure o, Marzin L, et al. Efficacy of Daflon 500 mg in venous leg ulcer healing: a double-blind, randomized, controlled versus placebo trial in 107 patients. *Angiology* 1997; 48: 77-85
 26. Glinski W, Chodyncka B, Roszkiewicz J, et al. Effectiveness of a micronized purified flavonoid fraction (MPFF) in the healing process of lower limb ulcers. An open multicentre study, controlled and randomized. *Minerva Cardioangiol* 2001; 49: 107-14
 27. Roztocil K, Stvrtinova V, Strejcek J. Efficacy of a 6-month treatment with Daflon 500 mg in patients with venous leg ulcers associated with chronic venous insufficiency. *Int Angiol* 2003; 22: 24-31
 28. Coleridge-Smith P, Lok C, Ramelet AA. Venous leg ulcer: a meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 30: 198-208
 29. Robson MC, Cooper DM, Alsam R. Guidelines for the treatment of venous ulcers. *Wound Rep Reg* 2006; 14: 649-62
 30. Kaur C, Sarkar R, Kanwar AJ, Attri AK, Dabra AK, Kochhar S. An open trial of calcium dobesilate in patients with venous ulcers and stasis dermatitis. *Int J Dermatol* 2003; 42: 147-52
 31. Leach MJ, Pincombe J, Foster G. Clinical efficacy of horsechestnut seed extract in the treatment of venous ulceration. *J Wound Care* 2006; 15: 159-67
 32. Moneta GL, Partsch H. Compression therapy for venous ulceration. In: Glociczki P, ed. *Handbook of Venous Disorders*. 3rd ed. London, UK: Hodder Arnold; 2009:348-358

In vitro Investigation of the Effect of Cinnamon on Protein Glycosylation, Na⁺-K⁺ ATPase, Ca⁺⁺ ATPase and Lipid Peroxidation in Human Erythrocytes Exposed to High Glucose Concentration

Tarçının (Cinnamon) Yüksek Glukoz Konsantrasyonlarına Maruz Bırakılan İnsan Eritrositlerinde (in vitro) Protein Glikozilasyonu, Na⁺-K⁺ ATPaz, Ca⁺⁺ ATPaz ve Lipid Peroksidasyonu Düzeylerine Etkisinin Araştırılması

Nuri GÜLEŞÇİ

¹Yrd. Doç. Dr. Gümüşhane University, Faculty of Health Sciences, Department of Occupational Health and Safety, GÜMÜŞHANE

Özet

Amaç: Bu çalışmada, yüksek glukoz konsantrasyonuna maruz bırakılan insan eritrositlerinde tarçının protein glikozilasyonu, Na⁺-K⁺ ATPaz ve Ca⁺⁺ ATPaz aktiviteleri ve lipid peroksidasyonu seviyelerine etkisi in vitro olarak araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu amaçla, sağlıklı bireylerden alınan kan örneklerini ya normal glikoz (kontrol grubu) ya da yüksek glikoz konsantrasyonlarına maruz bırakılmış ve daha sonra farklı konsantrasyonlarda tarçın ile inkübe edilmiştir.

Bulgular: Yüksek glukoz konsantrasyonuna maruz bırakılan eritrosit örneklerinde Na⁺-K⁺ ATPaz ve Ca⁺⁺ ATPaz aktiviteleri kontrol grubuna göre daha düşük bulundu ve bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p <0.001). Tarçına maruz bırakılan gruplarda tarçın konsantrasyonlarının artması nedeniyle bu iki zar enziminin aktiviteleri istatistiksel olarak önemli bir seviyede artmıştır. Ayrıca MDA ve HbA1c düzeylerinin yüksek glikoz grubunda normal glikoz grubuna göre daha fazla arttığı ve tarçının etkisi altında, tarçın konsantrasyonuna bağlı olarak azaldığı tespit edildi. Sonuç olarak, tarçın Na⁺-K⁺ ATPaz ve Ca⁺⁺ ATPaz aktivitelerini arttırdı ve yüksek glikoz konsantrasyonuna maruz bırakılan eritrositlerdeki lipid peroksidasyonu seviyesini düşürdü, normal glikoz konsantrasyonlarında bunu yaptı.

Sonuç: Tarçının bu parametreler üzerindeki etkilerinin, yüksek kan şekeri seviyesi ile karakterize edilen ve dünyada yaygın olarak bilinen bir hastalık olan diabetes mellitus üzerinde özel bir öneme sahip olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Anahtar kelimeler: Tarçın, Na⁺-K⁺ ATPaz, Ca⁺⁺ ATPaz, Lipid Peroksidasyonu, Eritrosit Membranı, Protein Glikozilasyonu.

Abstract

Objective: In this study, the effect of cinnamon on protein glycosylation, Na⁺-K⁺ ATPase and Ca⁺⁺ ATPase activities and lipid peroxidation levels in human erythrocytes exposed to high glucose concentration was investigated in vitro.

Materials and methods: For this purpose, the blood samples obtained from healthy individuals were exposed to either normal glucose (control group) or high glucose concentrations and then incubated with cinnamon at different concentrations.

Results: In samples of erythrocyte, which have been exposed to high glucose concentration, Na⁺-K⁺ ATPase and Ca⁺⁺ ATPase activities were found to be lower than those of control group and the differences between these two groups were statistically significant (p<0.001). In the groups exposed to cinnamon, the activities of these two membrane enzymes increased at a statistically significant level due to the increase of cinnamon concentrations. It was also detected that MDA and HbA1c levels increased more in high glucose group than normal glucose group, and they also decreased under the effect of cinnamon, directly depending on the concentration of applied cinnamon. As a result, cinnamon increased the activities of Na⁺-K⁺ ATPase and Ca⁺⁺ ATPase and decreased the level of lipid peroxidation in erythrocytes subjected to high glucose concentration, did so in normal glucose concentrations.

Conclusion: It is concluded that the effects of cinnamon on these parameters have a special importance on diabetes mellitus, a disease known commonly all over the world, which is characterized by high blood glucose level.

Key Words: Key Words: Cinnamon, Na⁺-K⁺ ATPase, Ca⁺⁺ ATPase, Lipid Peroxidation, Erythrocyte Membrane, Protein Glycosylation.

INTRODUCTION

There are many plants in the nature that are considerably valuable for the fields of medicine and chemistry. In recent years, taking advantage of these plants for the purpose of protection from diseases and finding cures have become more essential. This situation implies the necessity for conscientious studies on such plants. Diabetes Mellitus (DM) is an endocrinal

and metabolic disease that arises from absolute or relative insulin deficiency or insulin resistance, and is characterized by alterations in carbohydrate, lipid and protein metabolisms (1). During the course of this disorder, specific complications such as retinopathy, nephropathy, and atherosclerosis may develop, and each year, thousands of people around the world die due to these diabetic complications (2). It has been reported

This study was published as a Master Degree Thesis in KSU in 2006 and as a poster in 2nd International Congress on Cell Membranes and Oxidative Stress: Focus on Calcium Signalling and TRP Channels.

İletişim: Nuri GÜLEŞÇİ, Gümüşhane Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, İş Sağlığı ve Güvenliği Bölümü, GÜMÜŞHANE

DOI: 10.17517/ksutfd.350249

Tel : 0 530 884 84 46

E-Posta : nurigulesci@gmail.com

Geliş Tarihi : 09.11.2017

Kabul Tarihi : 21.12.2017

that in patients with diabetes, there is an increase in the production of free oxygen radicals and lipid peroxidation by-products, and the antioxidant defense system becomes insufficient (3). Increases in the production of free radicals contribute to the emergence and advancement of diabetic complications (4). In diabetes, reactive oxidants that cause oxidative damage are created due to the high level of glucose (5). Non-enzymatic glycosylation, metabolic stress caused by the changes in the energy metabolism, sorbitol tract activity, levels of inflammatory mediators and localized tissue damage caused by changes in the antioxidant defense system are the mechanisms that increase oxidative stress in diabetic patients (4).

The role of Na^+ ions in the transportation of glucose within the cells is well documented and glucose uptake is mediated by glucose- Na^+ symport system (6). In connection with the latter, $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase is an enzyme that is responsible for the efflux and influx of Na^+ and K^+ ions, respectively (6). In addition, Ca^{++} ATPase, which is responsible for the efflux of Ca^{++} ions, together with $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase plays a central role in keeping the intracellular and extracellular concentrations of these ions within the physiological levels (7). Hyperglycaemia and consumption of glucose within the cell cause changes in intracellular and extracellular concentrations of Na^+ ions directly and Ca^{++} ions indirectly (7), and hence it may be implied that the $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase and Ca^{++} ATPase enzyme activities could be affected by these changes. In previous studies, it has been indicated that impaired sodium transport and $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase activity in the erythrocyte membrane possibly have prominent roles in the pathophysiology of chronic complications of diabetes mellitus (8-11). Furthermore, it has been reported in several studies conducted *in vivo* and *in vitro* conditions that there are changes in the $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase and Ca^{++} ATPase activities in accordance with the increase in glycaemia (9, 10). Moreover, it has been reported that various plants, including Cinnamon, may improve the glucose metabolisms in diabetic patients due to their hypoglycemic effects (12).-

Cinnamon is a fragrant evergreen tree belonging in the lauraceae family which is native to the South and South East Asia (13). Its leaves are leathery and have usually three veins (13). It has a strong and special scent, and a sweet and hot taste (13). Its bark has been used as spice and medicine for thousands of years (13). Especially in the Far East and Indian cultures, it has been used for the treatment of indigestion, loss of appetite, bloating, and stomach aches (14). After so many years of traditional usage, there have been various scientific studies on animals in order to utilize this plant in modern therapy methods (14). Cinnamon is obtained from the bark of *Cinnamomi cassia* tree (15). It contains cinnamic aldehyde, cinnamic acid, tannin and methyl hydroxyl chalcone polymers (MHCP) (15). There are two main species found in nature: *Cinnamomum Zeylanicum* N. and *Cinnamomum Verum* (16). Additionally, there is 1-4% aromatic volatile oil in the composition of cinnamon (17). This oil contains ethyl cinnamate, eugenol, cinnamaldehyde, beta-caryophyllene, linalool, and methyl chavicol (17). It is a plant which is frequently mentioned in studies on diabetes with its hypoglycemic effects; it has been reported that the cinnamon extracts

increase the *in vitro* ingestion of glucose and glycogen synthesis, and it has positive effect on the glucose metabolism by increasing the phosphorylation of insulin receptors (12). Moreover, it is also reported that cinnamon has antioxidant effects (18). It has been shown that cinnamon decreases the glucose level in blood and this effect is related to the methyl hydroxyl chalcone polymer (MHCP) that is found in cinnamon. It has been indicated that this substance shows effects similar to that of insulin. MHCP is an important biological compound which has anti-bacterial, anti-fungal and fever reducing properties, as well as having the effect of reducing the cholesterol in the blood (12, 19). Especially in United States and Germany, cinnamon is used as the active ingredient in anti-flatulent herbal drugs. It also has a role in the treatment of cold and inflammatory diseases (20). A significant benefit of phytochemicals, vitamins, minerals, and fruits and vegetables in foods is thought to be capable of scavenging free radicals, lowering the incidence of chronic diseases (2).

The aims of this study was determined the effect of cinnamon on protein glycosylation, $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase and Ca^{++} ATPase activities and lipid peroxidation levels in human erythrocytes exposed to high glucose concentration.

MATERIAL AND METHODS

Sampling and Study groups

Erythrocytes used in the study were obtained from blood samples collected from healthy and voluntary subjects. During the study, a portion of the samples was exposed to 45 mM glucose and the rest was exposed to 6 mM glucose. Afterwards, these samples were incubated in different concentrations of cinnamon. Glucose applied to the erythrocyte samples were grouped according to the cinnamon concentrations as stated below. Study groups are shown in Table I.

Incubation of Erythrocytes in Glucose and Cinnamon

Heparinized blood samples were isolated from plasma by means of centrifugation (4500 x g). Erythrocytes were brought to 10% hematocrit with the saline solution buffered with phosphate (6). Then, same amounts (100 μL) of these erythrocytes were added glucose solutions and slowly stirred so that the final concentration is 6mM for the normal concentration glucose group and 45 mM for the high concentration group. 10 μL of antibiotics (sefazol) were added to the incubation medium in order to prevent the reproduction of microorganisms (7). Following this procedure, different concentrations of cinnamon were added to the samples, and incubated for 1 hour, 24 hours and 48 hours at 37° C temperature. The 1 hour incubated samples were used in order to determine the enzyme activity, and 1, 24 and 48 hour incubated samples were used for the MDA and HbA_{1c} measurements.

Separating the Erythrocyte Membrane

The erythrocyte membrane was separated by

Table I. Study groups of the present study

Erythrocytes exposed to 45 mM glucose (Experimental groups)	Erythrocytes exposed to 6 mM glucose (Control groups)
Group IA: High concentration glucose medium (45 mM glucose)	Group IB: Normal concentration glucose medium (6 mM glucose)
Group IIA: 45 mM glucose + 50 µM Cinnamon	Group IIB: 6 mM glucose + 50 µM Cinnamon
Group IIIA: 45 mM glucose + 100 µM Cinnamon	Group IIIB: 6 mM glucose + 100 µM Cinnamon
Group IVA: 45 mM glucose + 100 µM Cinnamon (24 h incubation)	Group IVB: 6 mM glucose + 100 µM Cinnamon (24 h incubation)
Group VA: 45 mM glucose + 100 µM Cinnamon (48 h incubation)	Group VIB: 6 mM glucose + 100 µM Cinnamon (48 h incubation)
Group VIA: 45 mM glucose + 200 µM Cinnamon	Group VIIB: 6 mM glucose + 200 µM Cinnamon

using Moretti method (21). The obtained erythrocyte membranes were used within the same day in order to determine the Na⁺-K⁺ ATPase and Ca⁺⁺ ATPase activities.

Measurement of Na⁺-K⁺ ATPase Enzyme Activity

Na⁺-K⁺ ATPase enzyme activity was measured based on the Mazzanti method. 1 mL incubation medium was used in order to determine the enzyme activity. The experimental procedure was then repeated without the ouabain in the medium. The activity was calculated by subtracting the Pi value measured with the ouabain from the Pi value measured without the ouabain. The enzyme activity is given as the amount of inorganic phosphate produced from ATP by 1 mg protein in 1 hour (µmol Pi/mg protein.hour) (22).

Measurement of Ca⁺⁺ ATPase Enzyme Activity

Ca⁺⁺ ATPase enzyme activity was measured based on the Flecha method. 1 mL incubation medium was used in order to determine the enzyme activity. The enzyme activity is given as the amount of inorganic phosphate produced from ATP by 1 mg protein in 1 hour (µmol Pi/mg protein.hour) (23).

Determination of the Amount of Inorganic Phosphate

The amount of inorganic phosphate was measured by modifying the Ames method. This method was essentially based on the principle of reduction of molybdate complex by ascorbic acid (24).

Determination of Lipid Peroxidation

Determination of lipid peroxidation is based on the principle of spectrophotometric evaluation of the absorbance of the pink-red color resulting from reaction between the products (mainly MDA) and TBA (25, 26). The net absorbance is calculated by subtracting the baseline absorbance from the absorbance of the sample. The MDA concentration is calculated in terms of nmol/mL by making use of the molar extinction coefficient of MDA-TBA complex in 532 nm ($1.56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) and taking dilution factor into consideration.

Determination of Total Protein

Copper-protein complex is created in alkali solution. This complex reduces the phosphomolybdate-phosphotungstate reactive and it gives a dark blue color. The intensity of this dark blue is directly proportional to the concentration of protein in the medium. One important aspect to watch out during the addition of folinic reactive is that this reactive is durable only in acidic medium. The described reduction process takes place in pH 10. Therefore the folinic reactive should be immediately added to the copper-protein solution and be immediately stirred strongly. Thus, the reduction process can take place before the decomposition of phosphomolybdate-phosphotungstate reactive (27). Albumin is used as the standard solution.

Statistical Analysis

All values are expressed as mean \pm standard deviation (standard error of mean (S.E.M.) is better!). One way analysis of variance (ANOVA) was carried out in order to determine whether there had been significant difference between the groups, and TUKEY HSD test, which is a POST HOC test, was utilized in order to compare the groups in pairs between themselves. Limit of significance is taken as $p < 0.05$. These statistical procedures were carried out by the use of SPSS package program (version 13.0).

RESULTS

In this study, the effect of cinnamon on the levels of glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) and MDA, and activities of erythrocyte membrane Na⁺-K⁺ ATPase and Ca⁺⁺ ATPase in human erythrocytes which have been exposed to normal and high concentration of glucose; and the obtained results are statistically analyzed.

Erythrocyte Membrane Na⁺-K⁺ ATPase and Ca⁺⁺ ATPase Activities, MDA and HbA_{1c} Values

Erythrocyte membrane ATPases activities, MDA and HbA_{1c} values in human erythrocytes which have been exposed to normal and high concentration of glucose and then applied different concentrations of cinnamon are shown in Table II.

As shown in Table II, in this study, in the human

erythrocytes that are *in vitro* exposed to 1 hour of high concentration of glucose, the ATPases activities are

Erythrocyte Membrane Na⁺-K⁺ ATPase and Ca⁺⁺ ATPase Activities, MDA and HbA_{1c} Values under

Table II. Erythrocyte membrane ATPases, erythrocyte membrane MDA and HbA_{1c} values in mediums with normal and high glucose concentration (X±SD; Mean±Standard Deviation)

CINNAMON	Na ⁺ K ⁺ ATPase (μmol Pi/mg protein. hour)	Ca ⁺⁺ ATPase (μmol Pi/mg protein. hour)	MDA (nmol/gr hemoglobin)	HbA _{1c} (%)
45 mM Glucose (n = 5)	0.0408±0.0003	0.0679±0.0003	1.1836±0.0211	7.4200±0.1303
45 mM Glucose + 50 μM cinnamon (n = 5)	0.0422±0.0002	0.0734±0.0002	0.9836±0.0198	7.0400±0.1140
45 mM Glucose + 100 μM cinnamon (n = 5)	0.0439±0.0003	0.0748±0.0002	0.9096±0.0176	6.7400±0.1516
45 mM Glucose + 200 μM cinnamon (n = 5)	0.0470±0.0002	0.0784±0.0001	0.7666±0.0237	6.4400±0.2073
6 mM Glucose (n =5)	0.0524±0.0003	0.0788±0.0003	0.8830±0.0209	5.7000±0.1581
6 mM Glucose + 100 μM cinnamon (n = 5)	0.0575±0.0002	0.0809±0.0005	0.8068±0.0167	5.5600±0.1816

Table III. Erythrocyte membrane ATPase activities of groups on which cinnamon is applied (X ± SD; Mean± Standard Deviation)

Groups	Na ⁺ -K ⁺ ATPase (μmol Pi/mg protein. hour)	Ca ⁺⁺ ATPase (μmol Pi/mg protein. hour)
Group I (45 mM Glucose)	0.0408±0.0003	0.0679±0.0003
Group II (45 mM Glucose + 50 μM cinnamon)	0.0422±0.0002	0.0734±0.0002
Group III (45 mM Glucose + 100 μM cinnamon)	0.0439±0.0003	0.0748±0.0002
Group IV (45 mM Glucose + 200 μM cinnamon)	0.0470±0.0002	0.0784±0.0001
Group V (6 mM Glucose)	0.0524±0.0003	0.0788±0.0003
Group VI (6 mM Glucose + 100 μM cinnamon)	0.0575±0.0002	0.0809±0.0005

lower than that of the control group (Group V) which is exposed to normal concentration of glucose; and the MDA and HbA_{1c} values are found to be higher than the control group. In groups where cinnamon has been applied, it has been detected that there is an increase in the activity of these enzymes and decrease in the levels of MDA and HbA_{1c}, depending on the concentration of the applied cinnamon. In the study, it has been determined from the trials that the most ideal cinnamon incubation duration for the erythrocyte samples in normal and high concentration glucose medium is 1 hour; and hence the erythrocytes have been incubated with cinnamon for 1 hour.

Cinnamon Application

Erythrocyte membrane ATPases activities, MDA and HbA_{1c} values in human erythrocytes which have been exposed to normal and high concentration of glucose and then applied different concentrations of cinnamon are shown in Table IV and Table V, Figure I, Figure II, Figure III and IV and the statistical comparison of the obtained values are shown in Table IV.

In this study, in human erythrocytes, the Na⁺-K⁺ ATPase and Ca⁺⁺ ATPase activity values are found that are exposed *in vitro* to high glucose for 1 hour, to be lower than those of the control group (Group V) with a

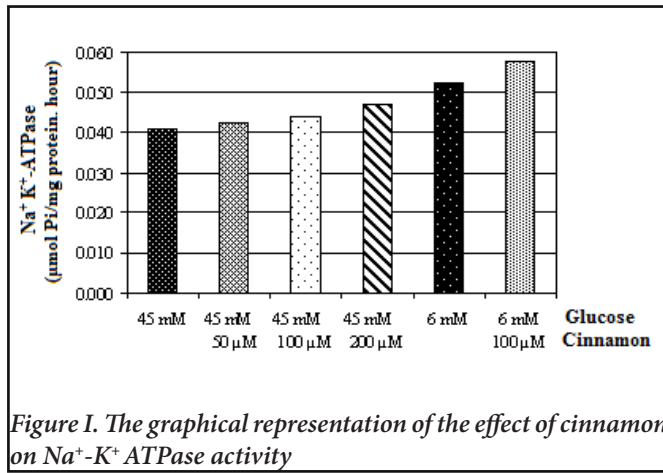


Figure I. The graphical representation of the effect of cinnamon on Na⁺-K⁺ ATPase activity

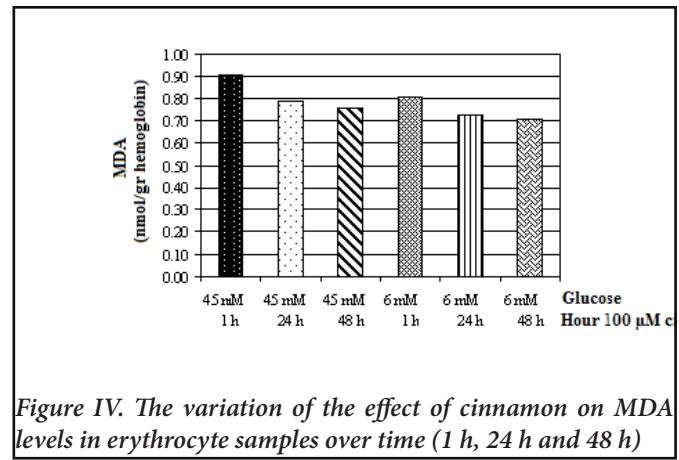


Figure IV. The variation of the effect of cinnamon on MDA levels in erythrocyte samples over time (1 h, 24 h and 48 h)

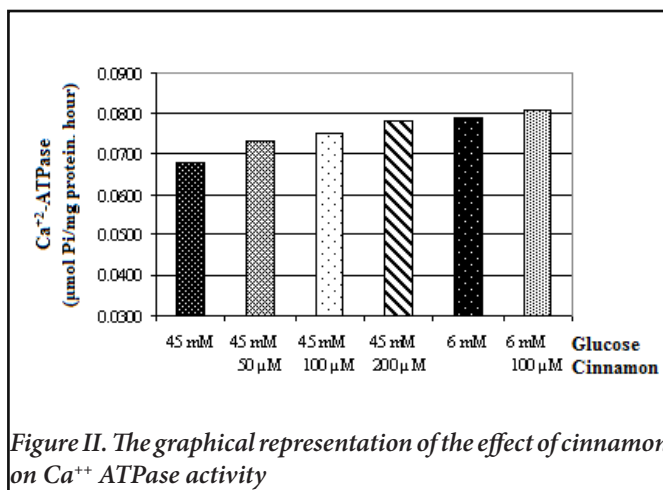


Figure II. The graphical representation of the effect of cinnamon on Ca⁺⁺ ATPase activity

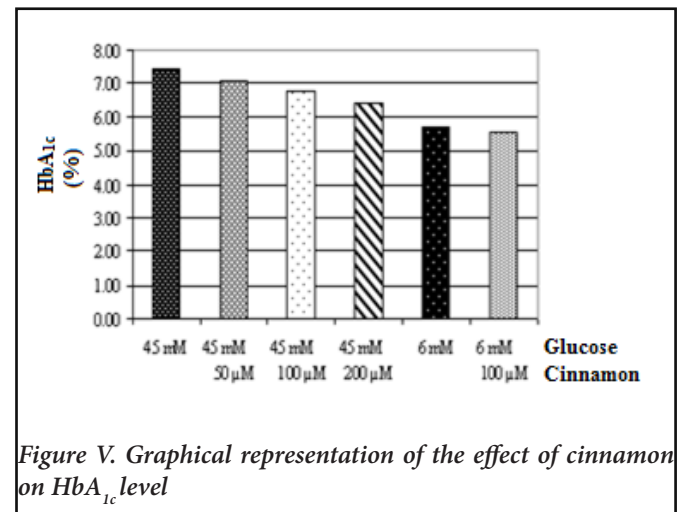


Figure V. Graphical representation of the effect of cinnamon on HbA_{1c} level

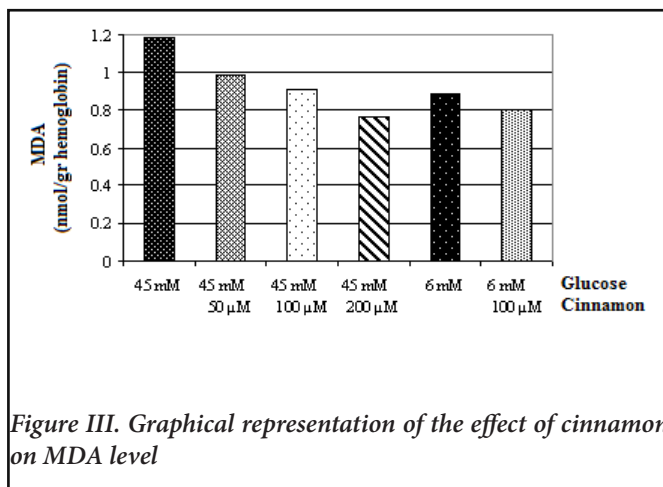


Figure III. Graphical representation of the effect of cinnamon on MDA level

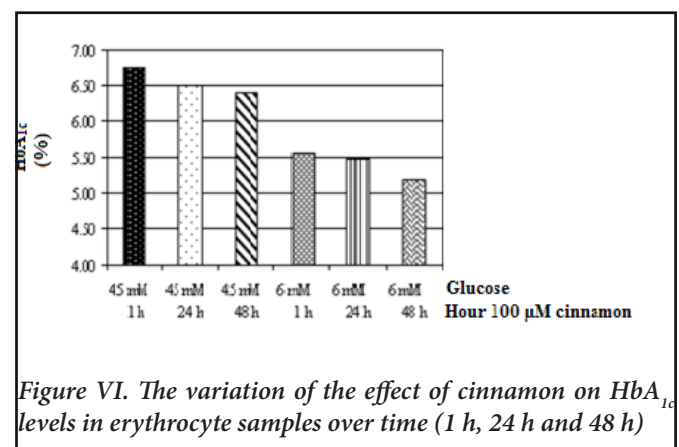


Figure VI. The variation of the effect of cinnamon on HbA_{1c} levels in erythrocyte samples over time (1 h, 24 h and 48 h)

statistical significance ($p < 0.001$) (Table III). In groups which cinnamon has been applied, it has been observed that the levels of activities of these enzymes are higher with statistical significance. In the group that is exposed to 45mM glucose, the Ca⁺⁺ ATPase activity levels are observed to rise to the levels of the control group under the application of 200 µM cinnamon. In addition, a statistically significant ($p < 0.001$) increase has been detected in both enzyme activities in the 6 mM glucose medium under the effect of 100 µM cinnamon. The study indicates that in high and normal glucose concentrations, the cinnamon has the effect of increasing the erythrocyte membrane ATPases activities. It has been noted that there is statistically significant ($p < 0.001$) variance among

groups except for groups IV-V for Na⁺-K⁺ ATPase and Ca⁺⁺ ATPase.

In this work, it has been detected that there is a statistically significant increase in MDA and HbA_{1c} values due to the effect of the high concentration glucose compared to the control group (Group V) on which the normal concentration of glucose is applied; and with the effect of cinnamon, MDA and HbA_{1c} values have been lowered depending on the concentration of the applied cinnamon (Table IV, V). In order to determine the effect of cinnamon on the lipid peroxidation and glycosylation in the erythrocytes in normal and high concentration glucose mediums, MDA and HbA_{1c} levels have been measured during the 24 and 48 hours following the cinnamon incubation. Comparison of MDA and HbA_{1c}

Table IV. Erythrocyte membrane MDA values in groups on which cinnamon is applied ($X \pm SD$; Mean \pm Standard Deviation)

Groups	MDA (nmol/gr hemoglobin)	Compared Groups	*p
Group I (45 mM Glucose)	1.1836 \pm 0.0211		p<0.001
Group II (45 mM Glucose + 50 μ M cinna- mon)	0.9836 \pm 0.0198		p<0.001
Group III (45 mM Glucose + 100 μ M cinna- mon)	0.9096 \pm 0.0176	III-V	0.526
Group III-A (45 mM Glucose + 100 μ M cinna- mon) (24 h incubation)	0.7860 \pm 0.0114	III.A-III.B	0.578
		III.A-IV	0.865
		III.A-VI	0.812
		III.A-VI.A	0.002
Group III-B (45 mM Glucose + 100 μ M cinna- mon) (48 h incubation)	0.7604 \pm 0.0312	III.B-IV	1.000
		III.B-VI	0.020
		III.B-VI.A	0.298
		III.B-VI.B	0.003
Group IV (45 mM Glucose + 200 μ M cinna- mon)	0.7666 \pm 0.0237	IV-VI	0.071
		IV-VI.A	0.113
		IV-VI.B	0.001
Group V (6 mM Glucose)	0.8830 \pm 0.0209		p<0.001
Group VI (6 mM Glucose + 100 μ M cinna- mon)	0.8068 \pm 0.0167		p<0.001
Group VI-A (6 mM Glucose + 100 μ M cinna- mon) (24 h incubation)	0.7290 \pm 0.0110	VI.A-VI.B	0.651
Group VI-B (6 mM Glucose + 100 μ M cinna- mon) (48 h incubation)	0.7048 \pm 0.01658		p<0.001

values obtained from 1 hour (group III), 24 hours (group III-A) and 48 hours (group III-B) incubations of 100 μ M cinnamon under high glucose concentration, indicate that lipid peroxidation and hemoglobin glycosylation have been reduced with the duration of application of cinnamon. Similarly, comparison of MDA and HbA_{1c} values obtained from 1 hour (group III), 24 hours (group III-A) and 48 hours (group III-B) incubations of 100 μ M cinnamon under normal glucose concentration, indicate that lipid peroxidation and hemoglobin glycosylation have been reduced with the duration of application

of cinnamon. In the following tables, each group was compared with the other groups and their subgroups.

It has been detected that in terms of MDA values, the variance among groups on which cinnamon is applied are statistically significant (p<0.001) except for group III-V, group III.A-III.B, group III.A-IV, group III.A-VI, group III.B-IV, group III.B-VI.A, group IV-VI, group IV-VI.A and group VI.A-VI.B. Moreover, in terms of HbA_{1c} values, it is also statistically significant (p<0.05) except for group II-III, group III-III.A, group III-III.B, group III-IV, group III.A-III.B, group III.A-IV, group

Table V. Erythrocyte membrane HbA_{1c} values in groups on which cinnamon is applied (X ± SD; Mean ± Standard Deviation)

Groups	HbA _{1c} (%)	Compared Groups	*p
Group I (45 mM Glucose)	7.4200±0.1303	I-II	0.021
Group II (45 mM Glucose + 50 µM cinnamon)	7.0400±0.1140	II-III	0.137
Group III (45 mM Glucose + 100 µM cinnamon)	6.7400±0.1516	III-III.A	0.395
		III-III.B	0.057
		III-IV	0.137
Group III-A (45 mM Glucose + 100 µM cinnamon) (24 h incubation)	6.5000±0.1581	III.A-III.B	0.992
		III.A-IV	1.000
Group III-B (45 mM Glucose + 100 µM cinnamon) (48 h incubation)	6.4000±0.0707	III.B-IV	1.000
Group IV (45 mM Glucose + 200 µM cinnamon)	6.4400±0.2073	p<0.05	
Group V (6 mM Glucose)	5.7000±0.1581	V-VI	0.933
		V-VI.A	0.517
		V-VI.B	0.001
Group VI (6 mM Glucose +100 µM cinnamon)	5.5600±0.1816	VI-VI.A	0.999
		VI-VI.B	0.035
Group VI-A (6 mM Glucose + 100 µM cinnamon) (24 h incubation)	5.4800±0.2387	VI.A-VI.B	0.203
Group VI-B (6 mM Glucose + 100 µM cinnamon) (48 h incubation)	5.2000±0.1581	p<0.05	

III.B-IV.B, group V-VI, group V-VI.A, group VI-VI.A and group VI.A-VI.B.

DISCUSSION

Cinnamon is recently a popular plant in diabetes which is known for its hypoglycemic effects, and it has been reported that the cinnamon extracts increase *in vitro* glucose inhibition and glycogen synthesis, and have positive effects on the glucose metabolism by increasing the phosphorylation of insulin receptors (12). It has also been stated that cinnamon has antioxidant effects (18).

Some researchers indicate that cinnamon may have antidiabetic effect by way of reducing the glucose level in the blood (15, 28). This study shows that cinnamon

has beneficial effects in high glucose mediums.

Jain et al. have investigated the effects of lipoic acid which beneficial to the human body, on the ATPases activities in glycosylated human erythrocytes. For this purpose, erythrocyte membranes prepared from the blood samples of healthy individuals have been incubated with 0.2 mM lipoic acid under normal (6 mM) and high (45 mM) concentrations of glucose. As a result, it has been observed that the lipoic acid has increased the activity of both enzymes in high glucose membranes, and has no effect on enzyme in normal glucose membranes. In the same work, it has also been stated that under high glucose concentrations, lipoic acid prevents lipid peroxidation and protein glycosylation (6).

Similar finding have also been obtained by

Nandhini et al. in erythrocytes subjected to high concentrations of glucose with taurine (29).

CONCLUSIONS AND SUGGESTIONS

The following conclusions are drawn from this work where effects of cinnamon on the erythrocyte membrane Na⁺-K⁺ ATPase, Ca⁺⁺ ATPase activities and glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) and MDA levels in the human erythrocytes that are subjected to *in vitro* high and normal glucose concentrations:

1. The levels of activities of Na⁺-K⁺ ATPase and Ca⁺⁺ ATPase have been found to be lower in the human erythrocytes that are subjected to *in vitro* high glucose concentrations (45mM) than those of control group which is subjected to normal glucose concentration (6mM) at a statistically significant level (p<0.001).

2. It has been detected that for groups which have been exposed to 50, 100 and 200 µM of cinnamon for 1 hour, the activities of these enzymes have shown a statistically significant increase depending on the concentration of the cinnamon used.

3. In the group that is exposed to 45 mM glucose, it has been observed that under the effect of 200 µM cinnamon, ATPases activities have increased to the level of the control group.

4. In the presence of 6 mM of glucose, a statistically significant (p<0.001) increase in the activities of both enzymes have been detected under the effect of 100 µM cinnamon.

5. The study indicates cinnamon increases erythrocyte membrane ATPases activities under normal and high glucose concentrations.

6. The study shows that due to the high glucose concentration, MDA and HbA_{1c} values have significantly increased compared to the control group on which normal concentration glucose is applied, and in addition, these values decreased under the effect of cinnamon, depending on the concentration of the applied cinnamon.

7. In order to determine the long term effect of cinnamon on lipid peroxidation and glycosylation in erythrocytes in normal and high glucose mediums, the MDA and HbA_{1c} levels have been measured in 24 and 48 hours following the cinnamon incubation. It has been detected that for high and normal glucose concentrations, as a result of 1 h, 24 h and 48h 100 µM cinnamon incubations, the MDA and HbA_{1c} values have decreased as the duration of incubation increases.

In conclusion, this study indicates that at the end of a 1 hour *in vitro* duration, cinnamon increases the Na⁺-K⁺ ATPase and Ca⁺⁺ ATPase activity in human erythrocyte membrane and reduces the MDA and HbA_{1c} levels. It has also been detected that these effects of cinnamon are also valid for erythrocytes that are exposed to high concentration of glucose, and these effects increase depending on the concentration of the applied cinnamon.

In the modern world where the living conditions keep getting harder, diabetes mellitus which needs constant monitoring and treatment affects patients with both acute and chronic complications and these complications cause physical as well as mental and social problems for the patients. Increase in life span due to modern treatment methods causes the frequency and

variety of diabetes complications and early diagnosis and treatment becomes more and more essential for a healthy living. In diabetes treatment, natural and herbal remedies draw attention in addition to diet, oral antidiabetics and insulin.

Acknowledgement

This study derives from a Master Degree Thesis conducted in KSU in 2006 and presented as a poster in 2nd International Congress on Cell Membranes and Oxidative Stress: Focus on Calcium Signalling and TRP Channels.

REFERENCES

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes. Diabetes Care. 2008; 31: S55-S60.
2. Dal S, Sigrist S. The Protective Effect of Antioxidants Consumption on Diabetes and Vascular Complications. Diseases. Review, 2016; 4: 1-51.
3. King GL, Banskota NK. Mechanisms of diabetic microvascular complications. In: Kahn, C.R, Weir GC. eds, Joslin's Diabetes Mellitus. (International Ed. Thirteenth Ed. Company). 1994; 634-648.
4. Maxwell SRJ, Thomason H, Sandler D, Leguen C, Baxter MA, Thorpe GHG, et al. Poor glycaemic control is associated with reduced serum free radical scavenging (antioxidant) activity in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Ann Clin Biochem. 1997; 34: 638-644.
5. Orei NN, Zidek W, Tepel M. Increased intracellular generation of reactive oxygen species in mononuclear leukocytes from patients with diabetes mellitus type 2. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2000; 108: 175-80.
6. Jain SK, Lim G. Pyridoxine and pyridoxamine inhibits superoxide radicals and prevents lipid peroxidation, protein glycosylation, and Na⁺, K⁺-ATPase activity reduction in high glucose-treated human erythrocytes. Free Radical Biology & Medicine. 2001; 12: 595-604.
7. Jain SK, Lim G. Lipoic acid decreases lipid peroxidation and protein glycosylation and increases (Na⁺, K⁺) and Ca⁺⁺ATPase activities in high glucose-treated human erythrocytes. Free Radical Biology & Medicine. 2000; 11: 1122-1128.
8. Davis FB, Davis PJ, Nat G, Blas SD, Macgillivra M, Gutman S, et al. The effect of *in vivo* glucose administration on human erythrocyte Ca⁺⁺-ATPase activity and on enzyme responsiveness *in vitro* to thyroid hormone and calmodulin. Diabetes. 1985; 34: 639-646.
9. Bilgin R. Glukozun Eritrosit Zarlarında Bulunan Na⁺- K⁺ ATPaz ve Ca⁺⁺ ATPaz Enzim Aktivitelerine Etkisinin *În Vitro* ve *În Vivo* Koşullarda Araştırılması. Çukurova Üniversitesi Doktora Tezi, Adana. 1995; 100p.
10. Kızıltunç A, Akçay F, Polat F, Kuşay S, Şahin YN. Reduced lecithin: Cholesterol acyltransferase

- (LCAT) and Na⁺, K⁺-ATPase activity in diabetic patients. *Clinical Biochemistry*. 1997; 2: 177-182.
11. Gürbilek M, Dağlar C, Aköz C. The effect of disease duration on of erythrocyte membrane Na⁺, K⁺-ATPase enzyme activity, lipid peroxidation, and DHEA(S), glucose and lipid levels in the diabetes mellitus patients. *Turk J Biochem* 2004; 29: 237-242.
 12. Khan A, Safdar M, Khan MMA, Khattak KN, Anderson RA. Cinnamon Improves Glucose and Lipids of People With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26:3215–3218.
 13. Bruneton J. *Pharmacognosy, Phytochemistry, Medicinal Plants*. Lavoisier printing press, Paris. 1995; 509.
 14. Karnick CR. *Pharmacopoeial Standards of Herbal Plants*. Sri Satguru printing press, Delhi. 1994; 1138p.
 15. Kim SH, Hyun SH, Choung SY. Anti-diabetic effect of cinnamon extract on blood glucose in db/db mice. *Journal of Ethnopharmacology*. 2006; 104: 119-123
 16. Kitazuru ER, Moreira AVB, Mancini-Filho J, Delince'e H, Villavicencio ALCH. Effects of irradiation on natural antioxidants of cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum N.*). *Radiation Physics and Chemistry*. 2004; 71; 37–39.
 17. Shan B, Cai YZ, Sun M, Corke H. Antioxidant capacity of 26 spices extracts and characterization of their phenolic constituents. *J. Agric Food Chem*. 2005; 53: 7749-59.
 18. Blomhoff R. Antioxidants and oxidative stres. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2004; 124: 1643-5.
 19. Lopez P, Sanchez C, Batlle R, Nerin C. Solid- and vapour-phase antimicrobial activities of six essential oils: Susceptibility of selected food bourne bacterial and fungal strains. *J. Agri Food Chem*. 2005; 53: 6939-46.
 20. Wichtl M, Bisset, NG. *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals*. Medpharm Scientific printing press. Stuttgart. 1994; 386p.
 21. Moretti N, Rabini RA, Nanetti L, Grechi G, Curzi MC, Cester N, Tranquilli LA, Mazzanti L. Sialic acid content in erythrocyte membranes from pregnant women affected by gestational diabetes. *Metabolism*. 2002; 51: 605-608.
 22. Mazzanti L, Rabini RA, Testa I, Bertoli E. Modifications induced by diabetes on the physicochemical and functional properties of erythrocyte plasma membrane. *European J. Clin. Invest*. 1989; 19: 84-89.
 23. Flecha FG, Bermudez MC, Cedola NN, Gagliardino JJ, Rossi JP. *Febs Lett* 1990; 244: 484-486.
 24. Ames BN. Assay of inorganic phosphate. *Methods in Enzymology*. Academic Press. 1966; 8: 115.
 25. Yagi K. Assay for blood plasma or serum. *Methods in Enzymology*. 1984; 105: 328-337.
 26. Jain SK. Hyperglycemia Can Cause Membrane Lipid Peroxidation and Osmotic Fragility in Human Red Blood Cells. *Journal of Biological Chemistry*. 1989; 264: 21340-21345.
 27. Lowry O, Rosenbraugh N, Farr L, Randall R. Protein measurement with theophilin-phenol reagent. *J. Biol. Chem*. 1951; 183: 265–275.
 28. Verspohl EJ, Bauer K, Neddermann E. Antidiabetic effect of *Cinnamomum cassia* and *Cinnamomum zeylanicum in vivo* and *in vitro*. *Phytother Res*. 2005; 19: 203-6.
 29. Nandhini TA, Anuradha CV. Inhibition of lipid peroxidation, protein glycosylation and elevation of membrane ion pump activity by taurine in RBC exposed to high glucose. *Clin Chim Acta* 2003; 336: 129-135.

İnflamatuar Ağrı Modelinde Platin-Meloksikam Metal Kompleksinin Anti-Hipernositif Etkileri

Anti-Hypernociceptive Effects of Platinum-Meloxicam Metal Complex in Inflammatory Pain Models

Selma YAMAN¹, Seda AVNİOĞLU², Kübra KÜÇÜK³, Derya ALAKUŞ⁴, Büşra Nur DEMİRCİ⁴, Harun MUSLU⁵, Ayşegül GÖLCÜ⁶, Tufan MERT⁶

¹ Yrd. Doç. Dr. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik AD, KAHRAMANMARAŞ

² Yrd. Doç. Dr. Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi AD, ANTALYA

³ Dönem 4 Öğrencisi. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, ŞANLIURFA

⁴ Dönem 4 Öğrencisi. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, KAHRAMANMARAŞ

⁵ Öğ. Gör. Dr. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Afşin Meslek Yüksek Okulu, KAHRAMANMARAŞ

⁶ Prof. Dr. İstanbul Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, İSTANBUL

⁶ Prof. Dr. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik AD, KAHRAMANMARAŞ

Özet

Amaç: Günümüzde, organik veya inorganik elementleri içeren birçok molekül ve makromolekül kompleksleri tıp ve ilgili araştırmalara konu edilmektedir. Bazı Platin (Pt) komplekslerinin kanser tedavisinde kullanılması ile ilgili araştırmalar bu bileşiklere olan ilgiyi daha da arttırmıştır. Bu çalışmada klinik uygulamalarda romatoidartrit, osteoartrit ve miyalji gibi kas ve iskelet sistemine bağlı ağrı ve inflamasyonlu durumlarda tercih edilebilen bir non-streoid olan Meloksikam (MLX)'in, Platin (Pt) ile oluşturulacak kompleksinin (MLX+Pt) inflamasyon modelinde araştırılması ve bu kompleksin etki mekanizmalarına yönelik yeni sonuçların elde edilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Sağlıklı ve inflamatuvar ağrılı (Carrageenan (CAR) kullanılarak) sıçanların duysal fonksiyonları termal plantar test (hiperaljezi için), dinamik plantaraesthesiometer (allodini için) kullanılarak intraplantar olarak uygulanan ilaçların anti-hipernositif etkileri, pençe kütleleri ölçülerek de anti-ödem etkileri değerlendirildi.

Bulgular: MLX ve MLX+Pt kompleksi sağlıklı sıçanlarda doza ve zamana bağlı olarak anlamlı anti-nositif etkiler oluşturdu. CAR uygulaması sıçanların pençesinde zaman bağlı olarak gelişen hiper-aljezi, allodini ve ödem gibi inflamatuvar yanıtlar ortaya çıkardı. MLX ve MLX+Pt kompleksi ortaya çıkan hipernositif etkileri zamana ve doza bağlı olarak baskıladı. İnflamasyonlu grupta eşik ve latans değerlerindeki uzatıcı etkiler çok daha fazlaydı. Pt kompleksi, MLX'e göre daha etkili anti-nositif ve anti-hipernositif etkiler meydana getirdi. Benzer şekilde pençe kütlelerindeki artış MLX+Pt tarafından daha fazla baskılandı.

Sonuç: Elde edilen veriler, hem MLX hem de MLX+Pt kompleksinin hiper-aljezi ve allodini gelişimini engellemesi bu ilaçların lokal analjezik özelliğini göstermektedir. MLX+Pt kompleksi MLX'in analjezik ve anti-inflamatuvar etkilerini arttırması bu tür bileşiklerin etki mekanizmalarının belirlenmesine yönelik yeni çalışmalara ilgiyi artırabilir.

Anahtar Kelimeler: Ağrı modeli, inflamasyon, meloksikam, platin.

Abstract

Objective: The application of macromolecular complex including organic or inorganic elements to medicine is a rapidly developing field, and novel therapeutic and diagnostic metal complexes are now having an impact on several medical practices. In this study, we were aimed to investigate the anti-hypernociceptive effects of Meloxicam (MLX), a non steroid, and MLX+platinum (Pt) complex in experimental inflammatory pain models.

Methods: Anti-hypernociceptive effects of intraplantarly treated MLX and MLX+Pt were searched in healthy and inflammatory (with intraplantar carrageenan (CAR) rats by using thermal plantar test (for hyperalgesia) dynamic plantar aesthesiometer (for allodynia). In addition, paw masses were measured for anti-edema efficiencies of these drugs.

Results: In healthy rats, both MLX and MLX+Pt produced anti-nociceptive actions in time and dose dependent manner. Intraplantar CAR caused several inflammatory responses, hyperalgesia, allodynia and edema. MLX and MLX+Pt complex suppressed these hypernociceptive effects with time and dose dependent manner. Anti-nociceptive and anti-hypernociceptive actions of MLX+Pt complex were more than those of MLX. Similarly, MLX+Pt more prevented the increase in paw mass.

Conclusion: Anti-hyperalgesic and anti-allodynic actions of MLX and MLX+Pt complex demonstrated that their local analgesic properties. Complex with Pt can cause an increase in analgesic and anti-inflammatory actions of MLX. This may provoke the new studies for clarify the action mechanisms of these complex.

Key Words: Inflammation, meloxicam, pain model, platin.

GİRİŞ

Ağrı, geçmişten günümüze birçok kez farklı

algılarla deneyimlenmiştir. Ağrı keskin sınırları olmayan subjektif değerlendirmelerle, sensöryal, emosyonel, hoş olmayan bir duygu olarak tanımlanır. Ağrı nosiseptif,

İletişim: Yrd. Doç. Dr. Selma Yaman. KSÜ Tıp Fakültesi Biyofizik AD, Kahramanmaraş

Tel : 0 530 695 22 82

E-Posta : korkutansel@hotmail.com

Geliş Tarihi : 20.11.2017

DOI: 10.17517/ksutfd.356437

Kabul Tarihi : 26.12.2017

nöropatik ve psikojenik olabilir (1). Ağrı algısını gidermek üzere birçok ilaç ve yöntemte başvurulmaktadır. Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ) ağrı kesici özellikleri ile etkin bir şekilde kullanılmaktadır. NSAİİ'ler analjezik, antipiretik ve anti-inflamatuar etki göstererek semptomatik iyileşme sağlarlar (2, 3). İnflamasyon, dokunun maruz kaldığı yıpratıcı etkenlere karşı gelişen koruyucu özellikte bir cevaptır. Uyarıcı özelliği, meydana gelen doku hasarı ve gelişen cevaba bağlı olarak kronik veya akut olabilir. Hızlı başlayan akut fazkısı süreli olup, tipik olarak kızarıklık, ödem, ağrı, ısı oluşumu ve lökosit cevabla karakterizedir (4). Kronik inflammatuar süreç ise daha uzun süre, makrofaj yanıtla karakterize ve çoğu kez ateroskleroz, obezite, kardiyovasküler hastalıkların yanı sıra romatoid artrit, kanser gibi ramotolojik ve immünolojik rahatsızlıklarda kendini göstermektedir (5-8).

İnflamatuar uyarıya maruz kalan bir dokuda inflamasyon gelişiminde prostaglandinler öncülük ederler. Prostaglandin üretiminde, siklooksijenaz (COX) izoenzimi araşidonik asit üzerinden önemli bir role sahiptir (9, 10). NSAİİ'ler inflamasyon sürecinde antiinflammatuar etkisini siklooksijenaz enzimi (COX) inhibisyonunu göstererek sağlamaktadır (11). Prostaglandinlerin (PG) sentez kontrolörü olan COX, COX-1 ve COX-2 olarak iki forma sahiptir (12). Meloksikam, inflamasyon cevabının en önemli bileşenlerinden biri olan COX-2 için selektif ajan olup COX-2 inhibisyonunu sağlar ve COX-1 için de nonselektif baskılayıcı gerçekleştirir (13-15). Günümüzde zorlu hale gelen hastalıklarla mücadelede, geliştirilen farmakolojik ajanların yanı sıra metal kompleks uygulamalarına da başvurulmaktadır. Platin, bakır gibi elementler metabolik ve immün hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar ile birliktelikleri etkin sonuçlar doğurmaktadır (16). Kanser tedavisinde platin etkinliği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (17).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmalarımızda, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi tarafından üretilen ve Wistar türü 30 adet olgun dişi (10-12 aylık) sıçan kullanıldı. Su ve yiyecek kısıtlaması olmaksızın sıçanların standart kafeslerde serbestçe beslenmesi sağlandı, gece-gündüz ritmi, ortam 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık olacak şekilde aydınlatılarak sağlandı ve ortam sıcaklığı 22-25°C, rölatif nemi % 40-60 olacak şekilde tutuldu. Bütün deneyler, 22-24°C oda sıcaklığında, sessiz ortamda, gerçekleştirildi. Deney başlanmasından bir hafta önce, deneyin yapıldığı ortama getirilerek sıçanların ortama alışması sağlandı. Aynı şekilde, deney düzeneklerine alışmalarını sağlamak için, sıçanlar deney yapılmadan önce üç defa en az 30 dakika test cihazlarında herhangi bir uygulama yapılmadan bekletildi. Çalışmalar, IASP (International Association for the Study of Pain) ve yerel deney hayvanları kullanımı ve bakımı komitesi tarafından deklare edilen kurallara uygun olarak yürütüldü.

İnflamatuar ağrı modelinin oluşturulması sıçanlarda inflammatuar ağrı Carrageenan (CAR) kullanılarak gerçekleştirildi. CAR-inflamatuar ağrı modeli serum fizyolojik içerisinde çözülürken CAR'ın (2 mg/100 µl) intraplantar olarak sıçanların sağ ayak

tabanlarına uygulanması ile oluşturuldu. Doz çalışmaları için gruplar Grup I: 0,5 mg MLX (n=6), Grup II: 0,5 mg MLX+Pt (n=6), Grup III: 0,25 mg MLX (n=6), Grup IV: 0,25 mg MLX+Pt (n=6), Grup V: Salin (n=6) şeklinde oluşturuldu.

Testler

Sağlıklı ve inflammatuar ağrılı (Carrageenan (CAR) kullanılarak) sıçanların duysal fonksiyonları termal plantar test (hiperaljezi için), dinamik plantaraesthesiometer (allodini için) kullanılarak intraplantar olarak uygulanan ilaçların anti-hipernosiseptif etkileri, pençe kütleleri ölçülerek de anti-ödem etkileri değerlendirildi.

Mekanik plantar test: Sıçanın pençesine yapılacak dokunmaya karşı duyarlılığının belirlenmesi için yapılır. Bu sistemde sıçanlar gözenekli temiz metal bir zemin üzerinde tutuldu ve paslanmaz çelikten 0,5 mm kalınlığındaki filament ile kuvvet uygulandı. Uygulanan bu mekanik kuvvet sağlıklı sıçanlarda herhangi bir ağrılı durum oluşturmamakta, dokunma duyusuna neden olmaktadır. Sıçan pençesini mekanik uyarandan çektiğinde, uyarım otomatik olarak durdu ve kuvvet kaydedildi (Şekil 1.A).

Termal plantar test: Bu test tekniğinde, radyan sıcaklık kaynağından gelen termal bir uyarı sonrasında sıçanın pençesini geri çekme latansı ölçülmektedir. Bir kısıtlama olmaksızın, serbestçe hareket edebilen sıçanların arka pençelerine deride herhangi bir hasar meydana gelmeden bir ağrı hissi oluşur. Bu ağrı hissine karşılık hayvanın vereceği refleks yanıtı (pençesini uyarandan geri çekme) kadar geçen süre (termal latans) ölçülerek değerlendirilir (Şekil 1.B).

Ödem aktivitesinin değerlendirilmesi:

Sıçanların pençesine uygulanan CAR sonrası ödem meydana gelmektedir. Sıçanın pençesinin (bileğinden kesilerek) kütlesi ölçülerek meydana gelen değişimden, araştırılan ajanların anti-ödem etkileri ile ilgili veriler elde edildi.

Meloksikamın Platin metal bazlı bileşiğinin sentezi:

2 mmol (0.703 g) Meloksikam (H_2MLX) alındı. 100 mL sıcak etanolde çözüldü. 65 °C'ye kadar ısıtıldı. Üzerine 1 mmol (0.230 g) K_2PtCl_4 10 mL saf sudaki çözeltisi damla damla ilave edildi. 24 saat süre ile reflüks edildi. Çöken ürün süzülerek alındı. Sıcak etanol ve heksan ile yıkandı ve vakumlu etüvde kurutuldu.

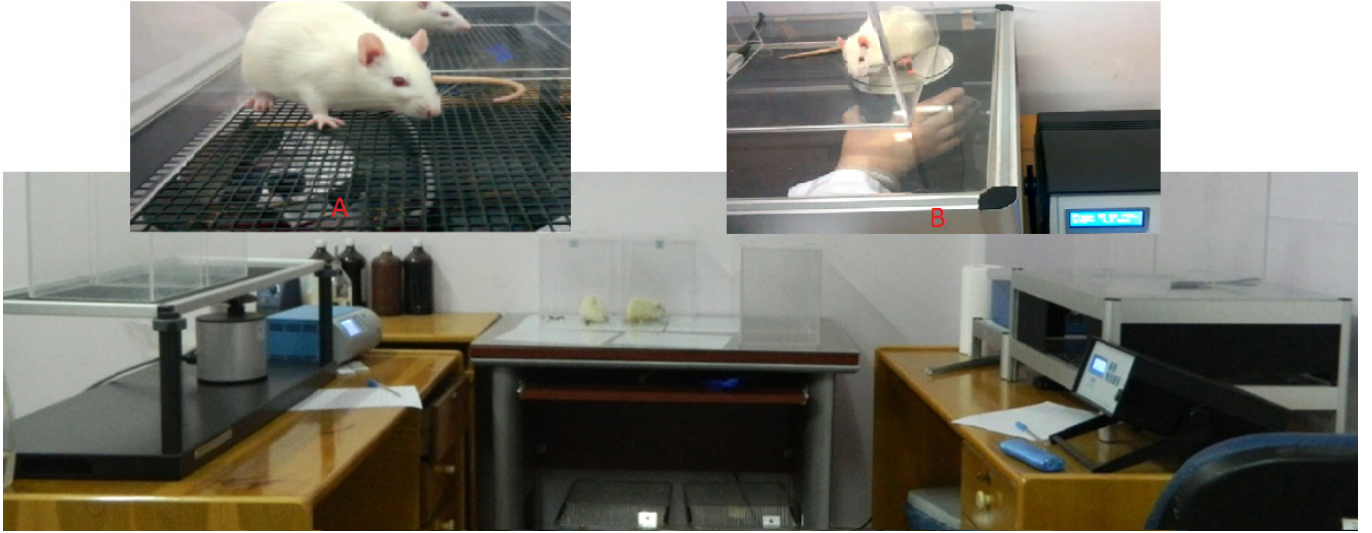
İstatistiksel Değerlendirme:

Verilerin istatistiksel analizlerinde; bir değişkenli ve çoklu grupların analizleri için one way ANOVA, iki değişkenli ve çoklu grupların karşılaştırılmasında two way ANOVA, repeated measures of ANOVA ve post-Hoc testleri kullanıldı.

BULGULAR

İnflamasyonlu ve sağlıklı gruplarda termal ve mekanik plantar testlerde, MLX, MLX+Platin, salin

Şekil 1. Mekanik plantar test (A), termal plantar test (B) sistemleri



grupları arasında farklılıklara bakıldı.

Sağlıklı Grup:

Termal plantar testte MLX ve MLX+Pt termal latansı doza ve zaman bağlı olarak uzatmaktadır. Bununla birlikte MLX+Pt kompleksi daha etkili bir şekilde ağrılı termal uyarın iletimini engellemektedir.

Mekanik testlerde, Pt kompleksinin MLX'den istatistiksel olarak farklı olmadığı görülmektedir. MLX ve MLX+Pt mekanik eşik değerini doza ve zaman bağlı olarak uzatmaktadır. Bununla birlikte ağrısız mekanik uyarın sonrasında MLX ve MLX+Pt kompleksi hemen hemen aynı oranda dokusal bilgi iletimini engellemektedir (Şekil 2).

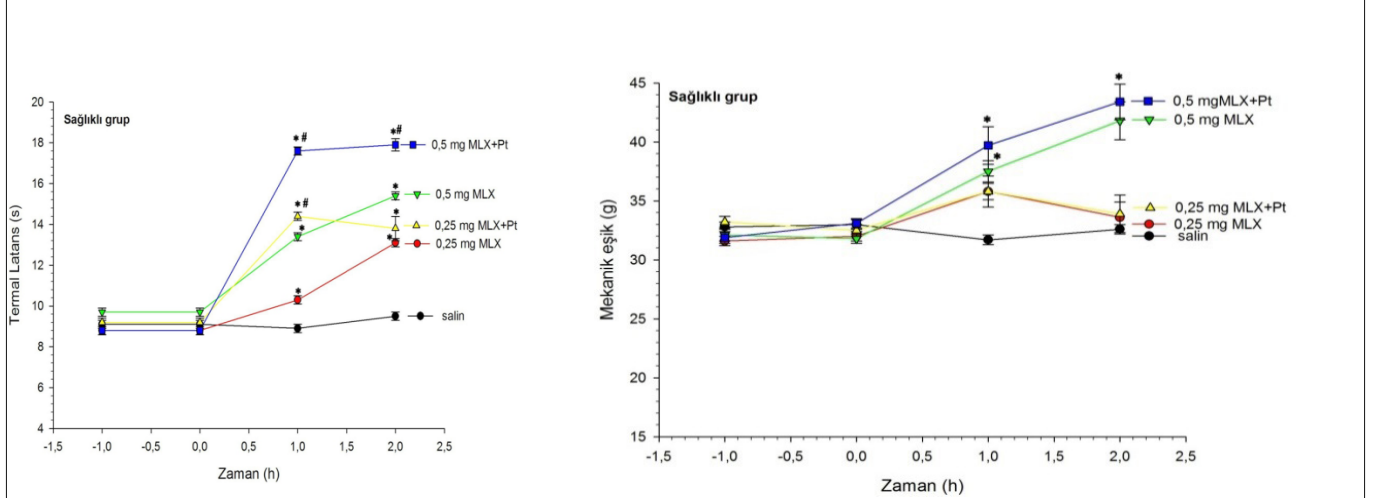
sonra eşik değeri anlamlı düzeyde azaldı bu allodiniğin göstergesidir. CAR dan 1 saat sonra yapılan salin enjeksiyonunda eşik değerinde anlamlı değişim gözlenmedi.

MLX ve MLX+Pt termal latansı doza ve zaman bağlı olarak uzattı ve allodini oluşumunu engelledi. Bununla birlikte inflamasyonlu grupta MLX+Pt kompleksi uygulamadan 1 saat sonra alınan ölçümde daha etkili bir şekilde allodini oluşumunu engellerken bu etkinin zamanla azalması dikkat çekiciydi (Şekil 3).

Ödem aktivitesinin değerlendirilmesi:

Sensor testlerin ardından alınan pençelerin kütleleri ölçülerek sağlıklı ve inflamasyonlu pençelerin

Şekil 2. MLX ve MLX+Pt kompleksinin termal hiperaljezi ve mekanik allodini üzerine etkisi (Sağlıklı grup).



İnflamasyon gelişen grup:

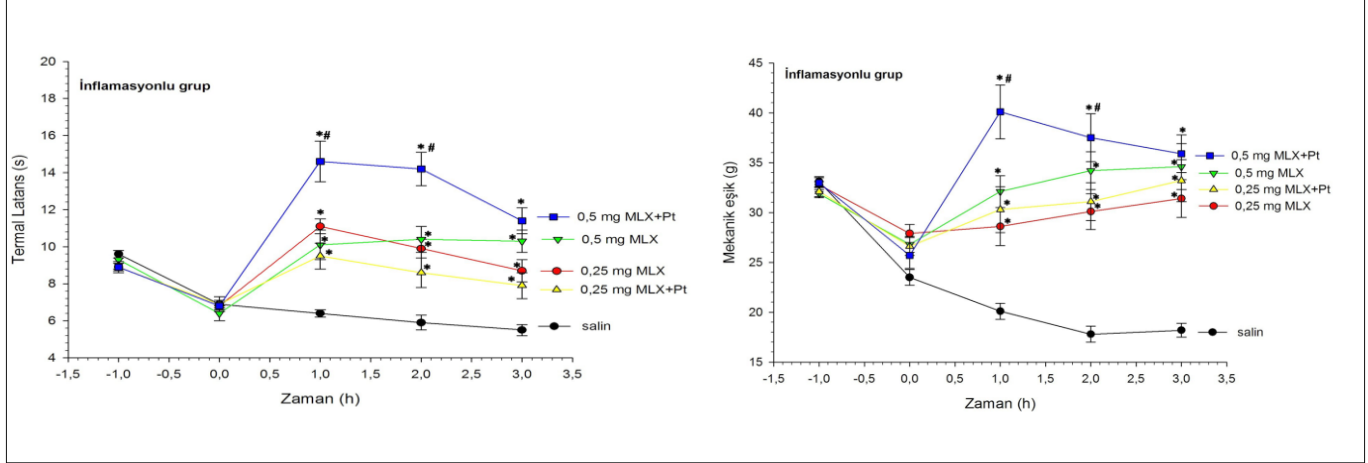
Termal plantar testte CAR enjeksiyonundan sonra latans anlamlı düzeyde azaldı bu hiperaljezinin göstergesidir. CAR uygulamasından 1 saat sonra yapılan salin enjeksiyonunda latansda anlamlı değişim gözlenmedi. MLX ve MLX+Pt termal latansı doza ve zaman bağlı olarak uzattı ve hiperaljezi oluşumunu engelledi.

Mekanik plantar testte CAR enjeksiyonundan

kütle farkları alınarak etkiler karşılaştırıldı. CAR uygulamasının pençe kütlelerini anlamlı olarak artırması ödem oluşumunu göstermektedir. Salin uygulaması herhangi bir değişime neden olmazken, özellikle MLX+Pt komplekslerinin çok daha etkili bir şekilde pençe kütlelerini sağlıklı gruba yaklaşmasına neden oldu (Şekil 4).

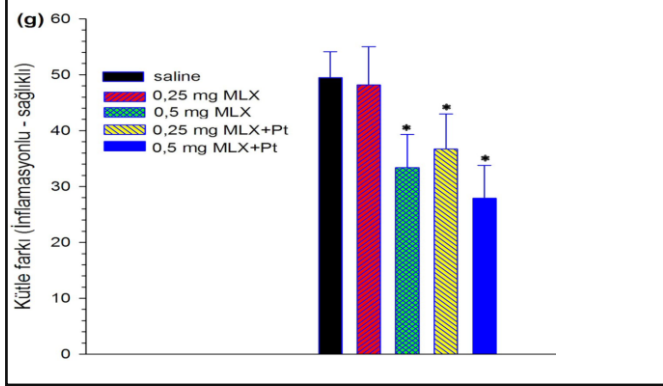
TARTIŞMA

Şekil 3. MLX ve MLX+Pt kompleksinin termal hiperaljezi ve mekanik allodini üzerine etkisi (İnflamasyonlu grup).



İnflamasyon meydana getiren CAR uygulamasında sıçanların pençesinde zamana bağlı olarak gelişen hiperaljezi, allodini ve ödem gibi inflamatuvar yanıtları istatistiksel anlamlı ($p < 0.05$) idi. MLX ve MLX+Pt kompleksi ortaya çıkan hipernosiseptif etkileri zamana ve doza bağlı olarak baskıladı ($p < 0.05$). İnflamasyonlu grupta eşik ve latans değerlerindeki uzatıcı etkiler çok daha fazlaydı. Pt kompleksi MLX'e göre daha etkili anti-nosiseptif ve anti-hipernosiseptif etkiler meydana getirdi. Benzer şekilde pençe kütleindeki artış MLX+Pt tarafından daha fazla baskılandı.

Şekil 4. Pençelere uygulanan CAR sonrası inflamasyonlu pençelerin kütle ölçümü ile ajanların anti ödem aktivitesinin değerlendirilmesi.



Çalışmanın amacına uygun olarak inflamasyon süreçlerinde MLX+Pt kompleksi güçlü bir anti inflamatuvar özellik göstermektedir. Yapılması planlanan ayrıntılı çalışmalar ile elde edilen metal kompleksinin farklı uygulama yaklaşımları ve etki mekanizması hakkında ayrıntılı verilere ulaşılması hedeflenmektedir.

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Aslan FE. Ağrı doğası ve kontrolü. Bilim yayınları 42; Avrupa kitapçılık 2006.
2. Brooks PM, Klippel JH, Dieppe PA. Textbook of Rheumatology, 2th ed. London: Harcourt Publisher Ltd 2000; 3: 1-6.
3. Ardoin SP, Sundry JS. Update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Curr Opin Rheumatol 2006;18: 221-26.
4. CHIU YJ. Analgesic and anti inflammatory activities of the aqueou sextract from Plectranthusamboinicus (Lour.) Spreng. both in vitro and in vivo. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine 2012, 2012.
5. Hotamisligil GS. Endoplasmicreticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. Cell 2010;140: 900-917.
6. Frostegard J. Rheumatic diseases: insights into inflammation and ather osclerosis, Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 2010; 30: 892-893.
7. Mathieu P, Lemieux I, Despres JP. Obesity, inflammation, and cardiovascular risk. Clinical Pharmacology and Therapeutics 2010; 87: 407-416.
8. Metsios GS, Sandoo A. Vascular function and inflammation in rheumatoid arthritis: the role of physical activity. Open Cardiovascular Medicine Journal 2010; 4: 89-96.
9. Canbolat E. Araşidonik asit metabolitlerinin oluşum mekanizması ve bazı hastalıklardaki rolü. Electronic Journal of Vocational Colleges 2015;5: 20-29.
10. Afsar A. An overview of inflammation: mechanism and consequences. Frontiers in Biology 2011; 6,4: 274-281.
11. Cao Y, Prescott SM. Many actions of

- cyclooxygenase-2 in cellular Dynamics and in cancer. *J Cell Physiol* 2002; 190: 279-286.
12. Williams CS, Mann M, DuBois RN. The role of cyclooxygenases in inflammation, cancer, and development. *Oncogene* 1991; 8: 7908-7916.
 13. Kumar A, Kumari B, Kumar P. Protective effects of selective and non-selective cyclooxygenase inhibitors in an animal model of chronic stress. *Neurosci Bull* 2010, 26: 17-27.
 14. Solomon DH, Furst DE. Overview of selective COX-2 inhibitors. CD-ROM.17.2: 2009.
 15. Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Reboul P, Pelletier JP. Therapeutic role of dual inhibitors of 5-LOX and COX, selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Rheum Dis* 2003;62: 501-9.
 16. Muslu H, Golcu A. New metal based drug as a therapeutic agent: Spectral, electrochemical, DNA-binding, surface morphology and photoluminescence properties. *Journal of Molecular Structure* 1092 2015; 22-33.
 17. Cetinkaya, B. Kavramlar ve Anorganik Kimya, İnönü Üniversitesi Basımevi, 1993.305: 366-367.

e-ISSN: 2547 - 9598
ISSN: 1303 - 6610

**MEDICAL JOURNAL OF
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM UNIVERSITY**

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ**

Yıl / Year: 2017 Cilt / Volume: 12 Sayı / Number: 3