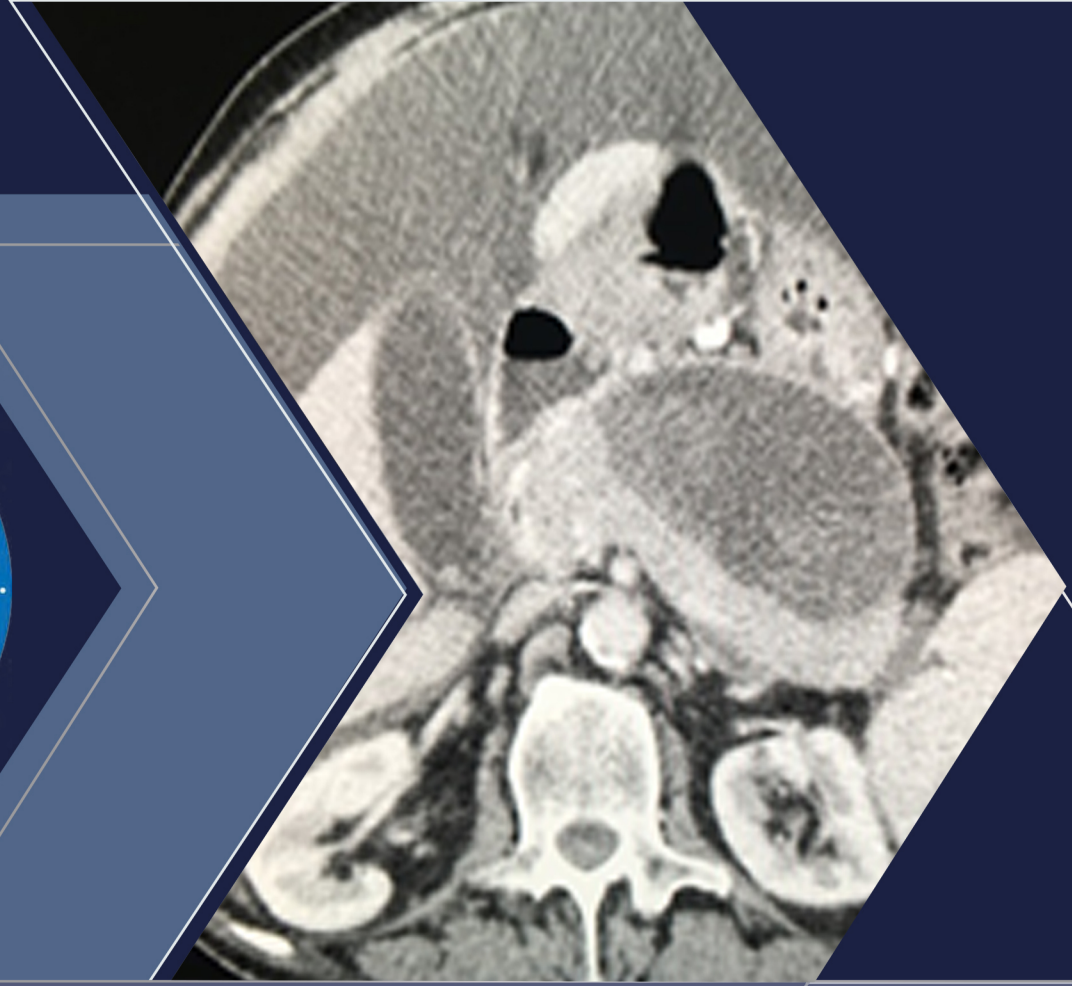


# Aksaray Üniversitesi Tıp Bilimleri Dergisi

Aksaray University  
Journal of Medical Science



Yıl:2023 Cilt:4 Sayı:1

<https://tip.aksaray.edu.tr>

# Aksaray Üniversitesi Tıp Bilimleri Dergisi

Cilt: 4 / Sayı: 1 / 2023

Aksaray University Journal of Medical Sciences

## Editörler Kurulu

**Baş Editör**  
Mehmet GÜL

### Editörler

**Cerrahi Bilimler Editörü**  
Ayşe Betül ÖZTÜRK

Cerrahi Bilimler Editör Yardımcısı  
Kazım GEMİCİ

**Dahili Bilimler Editörü**  
Rafiye ÇİFTÇİLER

Dahili Bilimler Editör Yardımcıları  
Sinan İNCİ  
Kamil KOKULU

**Temel Bilimler Editörü**  
Mehmet TAŞPINAR

### Dil Editörü

Deniz ÖZKAN  
Erdem ARSLAN

**İstatistik Editörü**  
Can ATEŞ

**Yazı İşleri Editörü**  
Kayhan MUTLU  
Filiz TAŞPINAR

## Danışma Kurulu

**Ahmet Gökhan ÇAKIROĞLU**  
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Ali YILDIRIM**  
Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Aydın RÜSTEMOĞLU**  
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Ayhan AKÖZ**  
Anadn Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Ayhan SARITAS**  
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Başar CANDER**  
SBÜ Kanuni Sultan Süleyman EAH

**Behçet AL**  
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Cüneyt TURAN**  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Emine Arzu KÖSE**  
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Erdem EROL ÜNLÜER**  
SBÜ Bozyaka EAH Acil Tıp Kliniği

**Figen COSKUN**  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Fikret ŞAHİN**  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Hatice Sühan TOMAC**  
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

**İsmet PARLAK**  
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Levent AVŞAROĞULLAR**  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Mehmet OKUMUŞ**  
Ankara EAH Acil Tıp Kliniği

**Meltem AKKAS**  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Muammer Hakan POYRAZOĞLU**  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Muhammet Gökhan TURTAY**  
İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi

**Nalan METİN AKSU**  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Namık ÖZKAN**  
Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Seçgin SÖYÜNCÜ**  
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Sıdıka Aysegül ERTASKIN**  
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Zeynep GÖKCAN ÇAKIR**  
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Volkan GENÇ**  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Adem YILDIRIM**  
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Adnan BAYRAM**  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Can ATEŞ**  
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Fadime EROĞLU**  
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Halil KAYA**  
SBÜ Bursa Yüksek İhtisas EAH

**İsa KILIÇASLAN**  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Keziban UCAR KARABULUT**  
Başkent Üniversitesi Konya Uyg. ve Arş. Merkezi

**Mustafa SERDENGEÇTİ**  
T C Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi

**Mücahit KAPCI**  
Başakşehir Çam ve Sakura Devlet Hastanesi

**Mücahit AVCIL**  
Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

**Onur KARACA**  
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Serkan KAYABAŞI**  
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Sinan İNCİ**  
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Serife ÖZDİNCİ**  
Afyonkarahisar SBÜ Tıp Fakültesi

**Yahya Kemal GÜNAYDIN**  
Ankara Sağlık Bilimleri Üniversitesi EAH

**Yavuz KATIRCI**  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Keçiören EAH

**Burcu GÖRKEM**  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Erdem ARSLAN**  
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Ersin ÖZEREN**  
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Filiz TAŞPINAR**  
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Kamil KOKULU**  
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Melike ORDU**  
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Nurhan AKARAS**  
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

# İÇİNDEKİLER

Editörler Kurulu-Danışma Kurulu	i
İçindekiler	ii
<b>Kronik Valsalva Manevrasının Ön Kamara Parametreleri ve Koroid Kalınlığı Üzerine Etkileri</b> Effects of Chronic Valsalva Maneuver on Anterior Chamber Parameters and Choroidal Thickness <i>Uğur GÜRLEVIK, Cumali DALOKAY, Erdoğan YASAR</i>	1-5
<b>Böbrek Nakilli Hastalarda Düşük Kemik Yoğunluğuna Etki Eden Faktörlerin ve FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) Risk Skorununun Değerlendirilmesi</b> Evaluation of Factors Affecting Low Bone Density and Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) Risk Score in Kidney Transplant Patients <i>Başak BOYNUEĞRİ, Bülent DEMİRELLİ</i>	6-11
<b>Doğal Biyoaktif Bileşenlerin iNOS Aktivitesi Üzerine Etkisinin İn-Sliko Olarak İncelenmesi</b> Investigation of the Effect of Natural Bioactive Components on iNOS Activity in-Slico <i>Fadime GÖKTAŞ, Mehmet KARATAŞ, Sibel Çiğdem TUNCER, Neslihan TEKİN KARACAER</i>	12-17
<b>Akut Poststreptokokal Glomerülonefrit ile Fındıkkıran Sendromunun Birlikteliği; Bir Olgu Sunumu</b> Coexistence of Acute Poststreptococcal Glomerulonephritis with Nutcracker Syndrome: A Case Report <i>Esra Nagehan AKYOL ONDER</i>	18-20
<b>Akut Pankreatitte Psödokistin Nadir Komplikasyonu Olan Venöz Trombüs ve Buna Bağlı Gelişen Asit ve Splenomegali Olgusu</b> A Case of Venous Thrombus, a Rare Complication of Pseudocyst in Acute Pancreatitis, and Associated Acid and Splenomegaly <i>Ali GÖKÇE, Burcu DİKEÇ GÖKÇE, Ahmet UYANIKOĞLU</i>	21-23
<b>Atipik Yerleşimli Herpes Zoster Olgusu</b> An Atypical Presentation of Herpes Zoster Case <i>Uğur ERGÜN</i>	24-26

## Kronik Valsalva Manevrasının Ön Kamara Parametreleri ve Koroid Kalınlığı Üzerine Etkileri

### Effects of Chronic Valsalva Maneuver on Anterior Chamber Parameters and Choroidal Thickness

Uğur GÜRLEVİK<sup>1\*</sup>, Cumali DALOKAY<sup>1</sup>, Erdoğan YASAR<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Aksaray University Faculty of Medicine, Ophthalmology Department, Aksaray / TÜRKİYE

<sup>2</sup>Afyon Park Hayat Hospital, Ophthalmology Department, Afyon / TÜRKİYE

### ÖZET

**Amaç:** Çalışmamızın amacı, göze akut etkileri iyi bilinen Valsalva manevrasının (VM) kronik etkilerini ortaya çıkarmaktır.

**Materyal ve Metot:** Bu kesitsel çalışmaya 25 hastanın 50 gözü ve 30 yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı bireyin 60 gözü dahil edildi. Tüm hastalara tam bir oftalmik muayene yapıldı. Kornea topografisi ile santral kornea kalınlığı, iridokorneal açısı (IKA) ve ön kamara derinliği yapıldı. Spektral alan optik koherens tomografi koroid kalınlığını (KK) ve retina sinir lifi kalınlığını değerlendirmek için kullanıldı.

**Bulgular:** 25 hasta çalışma grubu ve 30 hasta kontrol grubu vardı. Göz içi basınçları çalışma grubunda 18,31 (std 2,64), kontrol grubunda 15,63 (std 2,14) idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. ( $p < 0.001$ ) IKA çalışma grubunda 40.30 (std 5.84), kontrol grubunda 45.15 (std 5.51) bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. ( $p = 0.001$ ) Subfoveal KK çalışma grubunda 273.71 (std 39.35), kontrol grubunda 256.71 (std 20.48) olarak saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. ( $p = 0.005$ ).

**Sonuç:** Bu çalışma, VM'nin sık tekrarlanmasının kalıcı etkilerini araştıran ilk çalışmalardan biridir. Sonuç olarak kronik VM'ye maruz kalan hastalarda GİB ve KK'nın arttığını ve İKA'nın azaldığını bulduk.

**Anahtar Kelimeler:** Valsalva manevrası, göz içi basıncı, iridokorneal açısı, koroid kalınlığı.

### ABSTRACT

**Aim:** The aim of our study is to reveal the chronic effects of Valsalva maneuver (VM), whose acute effects on the eye are well known.

**Materials and Methods:** A total of 50 eyes from 25 patients and 60 eyes from 30 age-matched and gender-matched healthy individuals were included in this cross-sectional study. A complete ophthalmic examination was performed for all patients. The central corneal thickness, iridocorneal angle (ICA) and anterior chamber depth were performed with the corneal topography. The spectral-domain optical coherence tomography was used to evaluate choroidal thickness (CT) and retinal nerve fiber thickness.

**Results:** There were 25 patient study group and 30 patient control group. Intraocular pressures were 18.31 (std 2.64) in the study group and 15.63 (std 2.14) in the control group, and this difference was statistically significant. ( $p < 0.001$ ) The ICA was found to be 40.30 (std 5.84) in the study group and 45.15 (std 5.51) in the control group, and this difference was statistically significant. ( $p = 0.001$ ) The subfoveal CT was determined as 273.71 (std 39.35) in the study group and 256.71 (std 20.48) in the control group, and this difference was statistically significant. ( $p = 0.005$ ).

**Conclusion:** This study is one of the first studies investigating the permanent effects of frequent repetitions of the VM. As a result, we found that IOP and CT increased and the ICA decreased in patients exposed to chronic VM.

**Keywords:** Valsalva maneuver, intraocular pressure, iridocorneal angle, choroidal thickness.

\*Uğur GÜRLEVİK

Aksaray University Faculty of Medicine,  
Ophthalmology Department, Aksaray / TÜRKİYE  
E-mail: ugurlevik@hotmail.com  
ORCID: 0000-0003-2965-481X

Geliş Tarihi : 18.11.2022  
Kabul Tarihi : 23.03.2023

## INTRODUCTION

Constipation is used to define a kind of symptoms, including hard stools, infrequent bowel movements, excessive straining abdominal pain and bloating. Patients need to perform a long-term Valsalva maneuver during defecation. Constipation is defined as acute if it is less than 1 Week in duration and chronic if it is more than 3 months. Most often, chronic constipation occurs as a result of dietary factors such as insufficient fiber intake, lifestyle factors such as lack of mobility or sedentary lifestyle, or primary impairment of bowel function due to colon drive or rectal ejaculation disorder. (1) Chronic constipation is widespread (2) and has negatively affects the quality of life (3). It is a important burden on health-care resources (4). It may be causes psychological distress and it can cause damage to far organs such as the eye. (5) The natural history of constipation is not known.

Valsalva Maneuver (VM) is defined as a strong expiration attempt against a closed airway. VM has four stages. 1 stage; In the first 5 seconds of the VM, the pressure rises in the chest. Stage 2; Venous return to the heart decreases and cardiac output decreases from 5 seconds to 14 seconds. 3rd stage; With the release of the glottis, intrathoracic pressure decreases and venous return increases. 4th stage; cardiac output increases. The reduced cardiac output and hypotension in the strain phase of the VM causes reflex tachycardia and peripheral vasoconstriction. (6) We constantly make the VM during normal daily activities, and this bring along diverse physiological changes, such as increased intrathoracic pressure, elevated blood pressure, stimulation of the peripheral sympathetic system and increased peripheral venous pressure.(7,8) VM can cause changes in ocular vascular structures. It can also be affected secondary to changes in the cornea, ocular vascular structures and anterior chamber, a non-vascular structure. VM has been shown to temporarily increase IOP during daily activities such as weight lifting and isometric exercises.(9-11)

The studies demonstrated increase in IOP throughout VM (12,13). The pathophysiology of IOP increase are not fully understood. As well as the vascular structures of the eye, the cornea which a non-vascular structure, can be affected secondary to changes in the ocular vascular structures and anterior chamber. In a study by Wang et al, It was shown that central corneal thickness decreased, lens thickness and pupil diameter increased during VM. (14) Recent studies have demonstrated using ultrasound biomicroscopy that an increase in uveal thickness causes significant retraction and narrowing of the anterior chamber angle. This situation is thought to cause a temporary increase in IOP. (15,16)

Almost all of the studies conducted to date have been conducted on healthy volunteers and the acute effects of VM have been examined. Our aim in our study was to investigate whether the changes in the acute phase of VM become

permanent with continuous repetition of VM. As far as we know, our study is one of the first studies to examine the chronic effects of VM on both the anterior segment and the posterior segment.

## MATERIALS AND METHODS

This prospective observational study was performed in the Department of Ophthalmology at Education and Research Hospital. The study was conducted in accordance with the ethical principles of the declaration of Helsinki and was approved by the Institutional Ethical Committee.

The study included patients with constipation who came to the general surgery outpatient clinic of our hospital and whose complaints continued for more than 3 months. The reason these patients were chosen was because they needed to perform a constant and challenging Valsalva maneuver for defecation. All patients received both written and oral information about study, and each patient provided written informed consent. All patients underwent an ophthalmic examination including slit lamp biomicroscopy, autorefractometer measurement (TONOREF™ III, Nidek, Japan), air puff tonometer, and fundus examination. Exclusion criteria were history of systemic disease, ocular surgery and ocular disease except mild refractive errors. Systemic diseases that could effect choroid (such as hypertension, diabetes mellitus, rheumatologic disorders) are excluded for all patients. Pregnancy, any menstrual irregularity or oral contraceptive use is also in exclusion criteria. No one with refractive errors between -6.00 and +3.00 diopters (D) spherical equivalent was included in the study.

The central corneal thickness (CCT), iridocorneal angle (ICA) and anterior chamber depth (ACD) were performed with the corneal topography (Sirius, CSO, Florence, Italy). The pachymetry value was accepted as the central (apex) corneal thickness. The ACD was accepted as the depth from the endothelium of the corneal apex to the anterior lens surface.

Enhanced depth imaging optical coherence tomography (EDI-OCT) mode of the spectral-domain optical coherence tomography (Optovue Inc. Fremont, CA) was used to evaluate choroidal thickness. For the choroidal thickness, the distance from the exterior of the high reflective layer corresponding to the sclerocoroidal interface to the retinal pigment epithelium (RPE)/Bruch reflective complex was measured. Average choroidal thickness values were taken at 09.00 am in order not to be affected by diurnal fluctuation. All measurements were recorded by a single experienced person, blinded, averaging three different measurements. Only subfoveal choroid thicknesses were examined to minimize user error and ensure standardization. We measured the average retinal nerve fiber thickness with the same device. We performed all examinations in the morning, while the participants were in a sitting position, following standard

operating procedures. By ensuring that all examinations were non-contact, the effect of measurements on eye parameters was limited.

In our study, intraocular pressure, choroidal thickness, and iridocorneal angle were selected as primary outcomes to calculate the sample size. Group sample sizes of 41 and 41 were determined using a two-sided Mann-Whitney test to detect a difference of 1.0 between group means with known group standard deviations of approximately 1.9 and a significance level (alpha) of 0.050. achieves 81% power: the true distribution is even.

Statistical analysis was performed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS)version 23.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL. The normality of the data distribution was evaluated by the Shapiro-Wilk test. An independent t-test test was used to compare the mean of numeric variables between the two groups. The p-value was statistically significant at 0.05 or smaller

**RESULT**

50 eyes of 25 (15 F / 10 M) patients with constipation and 60 eyes of 30 (18 F / 12 M) healthy volunteers were included in the study. The mean age of the study group was 43.25 (std 10.45), and the mean age of the control group was 44.65 (std 12.19). Intraocular pressures of the patients were 18.31 (std 2.64) in the study group and 15.63 (std 2.14) in the control group, and this difference was statistically significant. (p <0.001) Demographic characteristics and ophthalmic examination findings are shown in table 1.

**Table 1.** Demographic and ophthalmological examination findings of patients

	Grup	N	Mean	Std. Deviation	P
otoref_sfer	Control group	60	-,3409	1,52030	0.061
	Patient group	50	,2212	1,37970	
otoref_silindir	Control group	60	-,6136	,81315	0.210
	Patient group	50	-,9740	1,73799	
IOP	Control group	60	15,6364	2,14683	<0,001
	Patient group	50	18,3154	2,64970	

IOP: intraocular pressure

In the anterior segment measurements, the irido corneal angle was found to be 40.30 (std 5.84) in the study group and 45.15 (std 5.51) in the control group, and this difference was statistically significant. (p = 0.001) There was no significant difference CCT and ACD measurements. In the posterior segment measurements, the subfoveal choroidal thickness was determined as 273.71 (std 39.35) in the study group and 256.71 (std 20.48) in the control group, and this difference was statistically significant. (p = 0.005) There was a mild positive correlation between duration and central choroidal thickness (p: 0.039, r: -0.288). No significant difference was found in the average retinal nerve fiber thickness. (table 2)

**Table 2.** Comparison of anterior and posterior segment parameters

	Grup	N	Mean	Std. Deviation	P
CCT	Control group	60	520,5085	32,23372	0.346
	Patient group	50	514,8077	30,95097	
ACD	Control group	60	3,0067	0,29953	0.091
	Patient group	50	2,9120	0,28231	
CT	Control group	60	256,9615	20,48157	0.005
	Patient group	50	273,7167	39,35109	
RNFLmean	Control group	60	99,7667	7,73801	0.069
	Patient group	50	97,7308	2,17035	
Angle	Control group	60	45,1538	5,51139	0.001
	Patient group	50	40,3051	5,84647	

CCT: central corneal thickness ACD: anterior chamber depth CT: choroidal thickness RNFLmean: retinal nerve fiber thickness

**DISCUSSION**

During the Valsalva maneuver, the reflection of the increased intrathoracic pressure on the eye causes changes in the eye parameters. (17,18) In almost all of these studies, the patients underwent voluntary Valsalva maneuver and the acute effects immediately afterwards were examined. After the acute effect has passed, eye parameters return to resting values. As far as we know, our study is one of the first studies to examine chronic changes in eye parameters as a result of frequent repetition of the Valsalva maneuver. Studies have found that VM affects intraocular pressure, choroidal thickness and iridocorneal angle in the acute period.

Researchers reported that the Valsalva maneuver can cause increases in intraocular pressure (IOP) of up to 10 mm Hg. (8,12) One of the hypotheses related to the increase in IOP is that the increase in systemic venous pressure causes a decrease in venous flow in vortical vessels and a corresponding increase in choroidal volume and IOP. (19) In a study conducted by Schuman et al. Using ultrasonic biomicroscopy (UBM), researchers reported an increase in ciliary body and iris thickness in patients who performed VM while playing high-resistance wind instruments. The authors thought that this increase in uveal thickness might lead to an increase in IOP. (15) In addition, mydriasis and ciliary body / iris thickness increases caused by increased sympathetic activity in VM contribute to the closure of the angle and increase in IOP. In our study, we found that IOP was significantly higher in the study group, and the iridocorneal angle was significantly narrower. This situation made us think that changes in the acute period may be permanent in recurrent VM.

There are two hypotheses explaining the increase in choroidal thickness. The first of these is the hypothesis that choroidal thickness increases as a result of choroidal vascular ponding. As a result of increased intrathoracic pressure during VM, blood returns less from peripheral vessels to the heart and peripheral vascular ponding occurs. Vortical ponding occurs in the eye and the choroidal thickness increases. (6) The

second hypothesis is the vasodilation hypothesis. In healthy individuals, the oxygen demand of the retina is tightly regulated. The outer two-thirds of the retina are supplied by the choroidal vasculature. In addition, a significant positive correlation was observed between retinal vessel oxygen saturation and peripapillary choroidal thickness (20). Therefore autoregulation of choroidal blood flow is very important. There are limited studies evaluating the autoregulation of choroidal and retinal blood flow. Ocular blood flow and changes in ocular vascular structure in pathological and physiological conditions affecting systemic blood pressure have not been fully explained. Since the retina consists mainly of nerve cells, we can expect a similarity between the autoregulation of cerebral and retinal blood flow. When mean arterial pressure drops, cerebral blood flow remains constant through the dilation of the diameter of the precapillary vessels. Based on this similarity, vasodilation occurs in choroidal vessels secondary to hypoxia in VM, choroidal thickness increases and retinal oxygenation is provided. (21) In a study conducted by Xingyi et al., volunteers had VM performed and choroidal thickness was examined, and no difference was found between the resting state. (22) On the other hand, in the study of Cicek et al., choroidal thickness after VM was found to be thicker than resting measurements. (21)

In our study, we found the choroidal thickness thicker in the study group. In addition, we found a mild positive correlation between the duration of chronic constipation and choroidal thickness. Chronic constipation patients frequently perform daily Valsalva maneuvers. This can have effects on the circulatory system and even choroidal circulation. We can assume that recurrent VM, as a result of frequent acute increases in intrathoracic venous pressure, may lead to an adaptation of choroidal vessels and an increase in choroidal thickness.

Our study had some limitations. We had relatively few patients. In order to be able to say that VM has chronic effects, we think that patients with chronic VM should be studied in larger series. All measurements were made at the same time in the morning. Before the measurement, the patients were told not to do VM and it was assumed that the patients did not do VM before the measurement. In this case, it is one of the partial limitations of our study. Our study was conducted on patients with chronic constipation. We think that patients who receive constipation treatment and recover should be followed up in the long term whether these parameters improve or not

## CONCLUSION

As a result, we found that IOP and choroidal thickness increased and the iridocorneal angle decreased in patients exposed to chronic VM. This situation is important in terms of suggesting that VM, which has acute effects in the eye, may have chronic effects on the eye as a result of frequent

recurrence. We think that our study should be supported with larger series and more comprehensive studies.

**Declaration of interest:** The authors declare that they have no conflict of interest

**Funding details:** The authors did not receive any financial support from any public or private source. The authors have no financial or proprietary interest in a product, method, or material described herein to disclose.

**Ethical approval:** All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. This article does not contain any studies with animals performed by any of the authors. Institution review board/Ethics Committee has approved the study

**Informed Consent:** Informed consent was obtained from all individual participants included in the study. The article has not been presented in any conference or meeting

## REFERENCE

1. Camilleri M, Ford AC, Mawe GM, Dinning PG, Rao SS, Chey WD, et al. (2017) Chronic constipation. *Nat Rev Dis Primers*. 14;3:17095
2. Higgins PD, Johanson JF. (2004) Epidemiology of constipation in North America: a systematic review. *Am J Gastroenterol* ;99(4):750-9
3. Belsey J, Greenfield S, Candy D, Geraint M. (2010) Systematic review: impact of constipation on quality of life in adults and children. *Aliment Pharmacol Ther* ;31(9):938-49
4. Dennison C, Prasad M, Lloyd A, Bhattacharyya SK, Dhawan R, Coyne K. (2005) The health-related quality of life and economic burden of constipation. *Pharmacoeconomics*. ;23(5):461-76
5. Rao SS, Seaton K, Miller MJ, Schulze K, Brown CK, Paulson J, et al. (2007) Psychological profiles and quality of life differ between patients with dysynergia and those with slow transit constipation. *J Psychosom Res* ;63(4):441-9
6. Korner PI, Tonkin AM, Uther JB. (1976) Reflex and mechanical circulatory effects of graded Valsalva maneuvers in normal man. *J Appl Physiol* ;40(3):434-40
7. Falcão M, Vieira M, Brito P, Rocha-Sousa A, Brandão EM, Falcão-Reis FM. (2012) Spectral-domain optical coherence tomography of the choroid during Valsalva maneuver. *Am J Ophthalmol* ;154(4):687-692
8. Pekel G, Acer S, Yagci R, Kaya H, Pekel E. Impact of Valsalva maneuver on corneal morphology and anterior chamber parameters. *Cornea*. 2014 Mar;33(3):271-3
9. Venugopal N. Glaucoma due to Valsalva manoeuvre. *Neurol India*. 2017 Nov-Dec;65(6):1450
10. Dickerman RD, Smith GH, Langham-Roof L, McConathy WJ, East JW, Smith AB. (1999). Intra-ocular pressure changes during maximal isometric contraction: does this reflect intra-cranial pressure or retinal venous pressure?. *Neurological research*, 21(3), 243-246
11. Mete A, Kimyon S, Uzun İ, Kara N. (2016) Effects of Valsalva Maneuver on Ocular Biometric Parameters: Optical Low-Coherence Reflectometry Biometer Study. *Semin Ophthalmol* ;31(6):515-8
12. Aykan U, Erdurmus M, Yilmaz B, Bilge AH (2010) Intraocular pressure and ocular pulse amplitude variations during the Valsalva maneuver. *Grafes Arch Clin Exp Ophthalmol* 248:1183–1186
13. Viera GM, Oliveria HB, Andrade DT, Bottaro M, Ritch R (2006) Intraocular pressure variation during weight lifting. *Arch Ophthalmol* 124:1251–1254
14. Wang BS, Xiao L, Liu J, Dong N, Aung T. (2012) Dynamic changes in anterior segment morphology during the Valsalva maneuver assessed with ultrasound biomicroscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* ; 53: 7286–7289.
15. Schuman JS, Massicotte EC, Connolly S, Hertzmark E, Mukherji B, Kunen MZ. (2000) Increased intraocular pressure and visual field defects in high resistance wind instrument players. *Ophthalmology* ;107(1):127-33
16. Dada T, Gupta V, Deepak KK, Pandey RM. (2006) Narrowing of the anterior chamber angle during Valsalva maneuver: a possible mechanism of

- angle closure. *Eur J Ophthalmol* ;16(1):81–91
17. Szelog JT, Lally DR, Heier JS. (2015) Natural history of Valsalvainduced subhyaloid hemorrhage. *JAMA Ophthalmol* ; 133:e143268.
18. Huang W, Gao X, Li X, Wang J, Chen S, Wang W, et al. (2015) Anterior and posterior ocular biometry in healthy Chinese subjects: data based on AS-OCT and SS-OCT. *PLoS One* 23;10(3):e0121740
19. Vera J, Redondo B, Perez-Castilla A, Koulieris GA, Jiménez R, Garcia-Ramos A. (2020) The intraocular pressure response to lower-body and upper-body isometric exercises is affected by the breathing pattern. *Eur J Sport Sci* 21:1-8
20. Van Keer K, Abegao Pinto L, Willekens K, Stalmans I, Vandewalle E (2015) Correlation between peripapillary choroidal thickness and retinal vessel oxygen saturation in young healthy individuals and glaucoma patients. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 56(6):3758–3762
21. Çiçek A, Duru N, Duru Z, Altunel O, Haşhaş ASK, Arifoğlu HB, et al. (2017) The assessment of choroidal thickness with spectral-domain optical coherence tomography during Valsalva maneuver. *Int Ophthalmol* ;37(4):843-848
22. Li X, Wang W, Chen S, Huang W, Liu Y, Wang J, et al. (2016) Effects of Valsalva Maneuver on Anterior Chamber Parameters and Choroidal Thickness in Healthy Chinese: An AS-OCT and SS-OCT Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1;57(9):OCT189-95.



## Böbrek Nakilli Hastalarda Düşük Kemik Yoğunluğuna Etki Eden Faktörlerin ve FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) Risk Skorununun Değerlendirilmesi

### Evaluation of Factors Affecting Low Bone Density and Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) Risk Score in Kidney Transplant Patients

Başak BOYNUEĞRİ<sup>1\*</sup>, Bülent DEMİRELLİ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Health Sciences University, Haydarpaşa Numune Education and Research Hospital, Department of Nephrology, İstanbul / TÜRKİYE

## ÖZET

**Amaç:** Kemik mineral hastalıkları böbrek nakilli hastalarda sık görülmektedir. Osteopeni ve osteoporoz daha fazla olmakla birlikte osteonekroz daha az görülen komplikasyonlardır. Çalışmamızda düşük kemik mineral yoğunluğu (LBD) risk faktörlerini, femoral osteonekroz sıklığını ve FRAX skorunu araştırmayı amaçladık.

**Materyal ve Metot:** 90 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların nakil öncesi, nakil sonrası ve güncel klinik bulguları, demografik özellikleri, kan tetkikleri, Dual Energy X-Ray Absorbsiyometri ile kemik yoğunlukları kaydedildi. Hastaların FRAX skorları hesaplandı. Osteonekroz tanısı alan hastaların verileri ayrıca analiz edildi.

**Bulgular:** Kırk iki hasta (%46,7) kadındı. 53 (%58) hastada LBD saptandı. Beş hastada (%5,5) osteonekroz gelişti. Majör osteoporotik kırık için ortalama FRAX Skoru riski  $6,5 \pm 3,9$ , kalça kırığı için ortalama FRAX Skoru riski  $1,2 \pm 1,9$  idi. Erkek cinsiyet, yüksek alkalen fosfataz düzeyleri, ameliyat öncesi hiperfosfatemi ve ameliyat sonrası hipofosfatemi osteonekrozlu 5 hastada (%5,5) daha sık bulundu. Kadınlarda menopoza, ek intravenöz steroid dozu uygulaması, nakil sonrası hipofosfatemi, düşük ağırlık ve vücut kitle indeksi, LBD'li hastalarda anlamlı olarak daha yaygındı. Kadınlarda düşük kilo ve menopoza, LBD risk faktörleri olarak belirlendi.

**Sonuç:** Çalışmamızda önceki çalışmalarda kanıtlanmış olan postmenopozal duruma ek olarak düşük kilonun da LBD için bir faktör olduğu belirlenmiştir. Risk faktörü olmamakla birlikte ameliyat sonrası fosfor seviyesi faydalı olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Hipofosfatemi, osteonekroz, osteoporoz, böbrek nakli.

## ABSTRACT

**Aim:** Metabolic bone disorders are seen as common in kidney transplant (KT) patients. Osteopenia and osteoporosis are more but osteonecrosis is a less commonly seen complication. In our study, we aimed to investigate low bone mineral density (LBD) risk factors, the FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) score and the frequency of femoral osteonecrosis in KT patients.

**Materials and Methods:** The data of 90 patients were analyzed retrospectively. The patients' pre-transplant, post-transplant and current clinical findings, demographic characteristics, blood tests and bone mineral density (BMD) with current Dual Energy X-Ray Absorbsiyometri were recorded. FRAX scores of the patients were calculated. The data of patients with a diagnosis of osteonecrosis were analyzed.

**Results:** Forty-two patients (46.7%) were female. LBD was detected in 53 (58%) patients. Osteonecrosis developed in 5 patients (5.5%). The mean FRAX Score risk for major osteoporotic fracture was  $6.5 \pm 3.9$ , mean FRAX Score risk for hip fracture was  $1.2 \pm 1.9$ . Male gender, high alkaline phosphatase levels, pre-operative hyperphosphatemia and post-operative hypophosphatemia were found more frequently in 5 patients (5.5%) with osteonecrosis. Menopause in women, additional intravenous steroid dose administration, post-transplant hypophosphatemia, lower weight and body mass index were significantly more frequent in patients with LBD. Low weight and menopause in women were found as risk factors.

**Conclusion:** In our study, it is determined that low weight was also a factor for LBD in addition to the postmenopausal status proven in previous studies. Although it is not a risk factor, the post-operative phosphorus level may be useful.

**Keywords:** Hypophosphatemia, osteoporosis, osteonecrosis, kidney transplantation.

\*Başak BOYNUEĞRİ

Health Sciences University, Haydarpaşa Numune Education and Research Hospital, Department of Nephrology, İstanbul / TÜRKİYE  
E-mail: bboynuegri@hotmail.com  
ORCID: 0000-0003-4054-2069

Geliş Tarihi : 18.01.2023  
Kabul Tarihi : 14.04.2023

## INTRODUCTION

Renal transplantation is an effective treatment for end-stage kidney disease. A successful transplant can reverse many complications of kidney disease; but, disturbances in bone and mineral metabolism may persist and be associated with fracture, morbidity and mortality [1]. The causes of progressive loss of bone mineral density (BMD) and fracture risk in kidney transplant (KT) patients are a variety of posttransplant factors, such as immunosuppressive drugs, hyperparathyroidism, vitamin D deficiency, and loss of renal graft function over time [2]. KDIGO 2017 CKD-MBD guide recommends use of Dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA) for diagnosis of the bone mineral disorder in renal transplant patients and also recommends vitamin D, calcium supplementation, or antiresorptive therapy, especially in low bone density detected in the first 12 months of post-transplant [3]. A T-score of 2.5 SD or more below (more than -2.5 SD), entire hip or lumbar spine on DEXA; previous vertebral/ hip fractures; a 20% or greater probability of hip or vertebral fractures and a 10-year probability of major osteoporotic fracture (MOF) 20% or greater, or a 10-year probability of hip fracture 3% or more are considered as an indication for treatment in the general population [4].

Osteonecrosis of the femoral head (ONFH) is well-known as a skeletal complication after kidney transplantation [5]. With advances in immunosuppressive therapy, it has been reported that the improvement of renal function and reduced corticosteroid dose after transplantation lead to a decrease in the incidence of ONFH. [6]. The risk factors that have been reported for the development of ONFH, include cumulative steroid dose [7], calcineurin inhibitors (CNI) [8] and delayed graft function [6]. In our study, firstly we investigated the frequency of osteonecrosis and the more common findings in these patients.

Iliac crest bone biopsy is the most accurate method for assessing bone metabolism, but it is an invasive procedure and requires specific expertise. Bone quantity for assessment of BMD can also be measured using regional DEXA. Increasing evidence indicates that reduced BMD is useful for predicting fractures in transplant recipients [9-11]. In addition, fracture risk assessment with the Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) for 10-year hip and MOF risk has not been validated in transplant recipients, and clinical trials are needed to determine the usefulness of these tools. In our study, we planned to determine low bone mineral density and risk factors that affect it, we also aimed to calculate the FRAX score MOF and hip fractures.

## MATERIALS AND METHOD

Our study was carried out with KT patients followed up in the transplantation outpatient clinic between February 01, 2019, and August 31, 2022. Exclusion criteria included systemic illness (apart from chronic diseases such as diabetes,

hypertension, coronary artery disease; cancer and systemic active infection, which may predispose to malnutrition and osteoporosis), malnutrition, transplant time for less than 6 months, failure to achieve laboratory parameters for data collection, additional comorbidities (cancer and systemic active infection) that would affect the laboratory parameters. Data from 90 patients were reviewed retrospectively. The following data were recorded from patient charts: sex, age, height, weight, comorbidities, etiology of kidney disease, duration of renal replacement treatment, menopausal status in women and current medications. Pre-transplant, post-transplant and current blood tests (calcium, phosphorus, creatinine, parathormone, vitamin D, magnesium, alkaline phosphatase (ALP), albumin, hemogram), current bone mineral measurement with DEXA were recorded. Intravenous additional steroid therapy was considered as 250 mg methylprednisolone and above for at least 1 day. All of the laboratory results were obtained from the electronic archive system.

BMD measurements were obtained by DEXA using a Hologic scanner (DMS Stratos DR). Vertebral bone density values were recorded by calculating the average of the first four lumbar vertebrae. The hip bone density was measured at the femoral neck level. Results were expressed as T-scores for gender-matched young adults. Patients were divided into two groups according to hip and spine T-scores: normal bone mineral density (T-Score  $\geq -1.0$ ) and low bone mineral density (LBD) (osteopenia: T-Score between  $-1.0$  and  $-2.5$ , and osteoporosis: T-Score  $\leq -2.5$ ). FRAX (FRAX Web, version 4.1. Turkish FRAX tool) is the software that provides a 10-year percentage of hip fracture (HF) and MOF risk in osteoporosis management. More than 20% calculated risk of MOF and more than 3% of the risk of hip fracture are described as high risk. Patients who started bisphosphonate therapy due to osteoporosis; Fragility fracture, hip or vertebral fracture (detected clinically or by imaging), T score  $\leq -2.5$  SD in the femoral neck, total hip or lumbar spine, Low bone mass (T-score at the femoral neck or vertebra of  $-1$  SD to  $-2.5$  SD) and 10-year risk of hip fracture  $\geq 3\%$  or 10-year osteoporosis-related fracture risk  $\geq 20\%$  or additional risk factor (long-term steroid use). Bisphosphonates could not be started in patients who met these criteria but were found to be below eGFR 30 and did not approve for treatment.

Orthopedic clinic consultation was requested for patients with hip pain or mobility deficits. Aseptic necrosis of the femoral head was diagnosed in patients with a necrotic area surrounded by a wavy border (demarcation line) in the subarticular region of the femoral head on hip magnetic resonance (MR) images, and typical "double line sign" on T2-weighted images. These patients were referred to in the text as patients with osteonecrosis.

SPSS (Chicago, IL, U.S.A., version 23.0) program was used for statistical analysis. As the descriptive methods; mean

± standard deviation was used for continuous numerical variables and numbers, and % for categorical variables. In the comparison of the two groups (LBD/ Normal BMD); the Independent Sample T test was used for normally distributed numerical variables, Mann Whitney U test for abnormally distributed variables, chi-square and Fisher's test were used for categorical variables. Parameters that were significant in univariate analysis and that did not show multicollinearity were analyzed using the statistical method of binary logistic regression. Backward LR Strategy was applied in multiple regression analysis.

All procedures were carried out under the ethical standards of the Clinical Research Ethics Committee, which approved the protocols in this study (Approval No. HNEAH-KAEK 2022/232), and with the 1964 Helsinki Declaration.

**RESULT**

Forty-two patients (46.7%) were female. The mean age of men was 46.3 ± 12 years and the mean age of women was 45.8 ± 11.9. Mean height levels were 164.9 ± 11.4 cm, mean weight was 72 ± 15 kg and mean body mass indexes were 26 ± 4.8. The BMI of the eighteen patients was compatible with obesity (%20).

In 69 patients with known etiology of chronic kidney disease, the frequency according to the etiology was as follows: hypertension %33, glomerulonephritis %13, vesicoureteral reflux %10, polycystic kidney disease %8. 76% of the patients had a living donor KT. The average time elapsed since transplantation was 94.8 ± 56.4 months. About 50% of the females were in their post-menopause stage.

%94 of the patients were using CNI, %9 azatiopurine, %82 mycophenolate mofetil, %14 mTOR inhibitors. None of the patients received a steroid-free regimen. %28 of the patients were given extra steroid dosage for delayed graft function, treatment of rejection, or as a recurrence therapy of the primary disease. Ten patients had a rejection attack. Approximately half of the patients (n:67, %55) had hypophosphatemia (phosphorus level <2 mg/dl) and 31 per 58 patients had hypomagnesemia (%53) after transplantation. Other test results and mean values according to low or normal bone density had been shown in Table 1 and Table 2.

Time to evaluation from transplantation to BMD measurement was 7.94 ± 4.7 (Mean ± SD) years. Low bone density was detected in 53 (58%) patients (femur or vertebral T score < -1). Osteonecrosis was detected in 5 patients (5.5%). Bisphosphonate treatment was started in 9 (10%) of the patients (1 patient with ibandronic acid and 9 patients with alendronate). In male patients, the mean femur T score was 0.9 ± 0.2, the mean femur BMD was 0.97 ± 0.17 gr/cm2, the mean vertebral T score was -0.7 ± 0.2, the mean vertebral BMD was 1 ± 0.2 gr/cm2, in female patients, the mean femur T score was -0.9 ± 0.14, the mean femur BMD was 0.91 ± 0.13 gr/cm2, the mean vertebral T score was -1.2 ± 0.2, the mean vertebral BMD was 0.92 ± 0.19 gr/cm2.

**Table 1.** Comparison of the patients' demographic parameters regarding BMD status

Parameters	Patient (n:90)	Normal BMD (n=37)	Low BMD (n=53)	P value (p<0.05)
<i>Categorical Variables n (%), Numeric Variables (Mean ± SD)</i>				
Female	42 (46.7)	14 (33.3)	28 (66.7)	0.1
Male	48 (53.3)	23 (47.9)	25 (52.1)	0.1
Menopausal status (n:42)	<b>21 (50)</b>	<b>3 (14.3)</b>	<b>18 (85.7)</b>	<b>0.009</b>
Age, year	46 ± 11	43.5 ± 11.9	47.9 ± 11.7	0.12
Height, cm	164 ± 11.4	167 ± 11	162 ± 11	0.15
Weight, kg	<b>72 ± 15</b>	<b>77 ± 16</b>	<b>68 ± 14</b>	<b>0.001</b>
BMI, kg/m2	<b>26 ± 4.8</b>	<b>27.4 ± 4.4</b>	<b>25.7 ± 5</b>	<b>0.03</b>
Hypertension	56 (62)	22 (39.3)	34 (60.7)	0.6
Diabetes Mellitus	12 (13)	7 (58.3)	5 (41.7)	0.22
Living donor KT	69 (76)	28 (40.6)	41 (59.4)	0.8
CNI (yes)	85 (94)	35 (41.2)	50 (58.8)	0.6
AZA (yes)	8 (9)	3 (37.5)	5 (62.5)	0.5
MMF (yes)	74 (82)	29 (39.2)	45 (60.8)	0.2
mTOR inhibitors (yes)	13 (14)	7 (53.8)	6 (46.2)	0.3
Preop vitamin D use (n:61)	51 (83)	20 (39.2)	31 (60.8)	0.3
Postop active vitamin D use	22 (24)	7 (31.8)	15 (62.2)	0.3
Delayed Graft Function (n:21)	11 (52)	4 (36.4)	7 (63.6)	0.3
Rejection	10 (11)	2 (20)	8 (80)	0.18
Additional steroid	<b>28 (31)</b>	<b>7 (25)</b>	<b>21 (75)</b>	<b>0.03</b>
Desensitization (n: 69)	5 (7)	1 (20)	4 (80)	0.2

BMD: Bone mineral density, CNI: Calcineurin inhibitors, AZA: Azatiopurine, Mtor: Mammalian target of rapamycin, BMI: Body mass index,

Within ten years, the mean FRAX Score risk for MOF was 6.5% ± 3.9, the mean FRAX Score risk for HF was 1.2% ± 1.9. The mean FRAX Score risk for MOF was 6.3% ± 0.5 in men and 6.7% ± 4.3 in women. The mean FRAX Score risk for HF was 1.42% ± 0.3 in men and 1% ± 1.5 in women. In terms of FRAX risk, no significant difference was found between men and women. According to FRAX, a high risk of MOF (20% risk of fracture) was found in 1.1% and hip fracture risk (≥3% risk of hip fracture) was found in 10% of patients.

Femoral aseptic necrosis which of them mostly occurred within the first year was developed in 5 (5.5%) of the patients. All patients were male and the mean year of transplantation was 5.4 ± 3.7. Two of the 5 patients had polycystic kidney disease. Two of the patients had a cadaveric KT. Four patients were on tacrolimus and one was on everolimus immunosuppressive regimen. There was no patient taking cyclosporine. An additional dose of steroid (250 mg methylprednisolone and above for at least 1 day) was administered to 3 (60%) of the patients (29% in remaining patients). While the mean ALP level of the patients was 134 ± 23 IU/l, the mean value of the remaining patients was 75 ± 30 IU/l. Postoperative hypophosphatemia was observed in all patients and hypomagnesemia was observed in 3 patients. The mean preoperative phosphorus level was 6.3 ± 0.1 mg/dl, which was higher than the mean values of the other patients (5.4 ± 0.1 mg/dl).

Menopause in women (14.3% - 85.7%, p:0.009), additional intravenous steroid administration despite routine

dosage (25% - 75%, p:0.03), early post-transplant hypophosphatemia (32.4% - 67.6%, p:0.046), low weight (77 ± 16 vs. 68 ± 14, p: 0.001) and low body mass index (27.4 ± 4.4 vs. 25.7 ± 5, p: 0.03) were found to be significantly more common in patients with low bone density. Age, duration of transplantation, immunosuppressive drugs other than steroids, and other biochemical tests except postoperative hypophosphatemia did not differ significantly between the two groups (Table 1-2).

Data that were significant according to univariate analysis and non-collinearity were included in the regression analysis (Table 3). Low weight (OR 0.882; 95% CI 0.813–1.057; p<0.01) and menopausal status in women (OR 6.28; 95% CI 1.111–48.843; p<0.01) were found as a risk factors for LBD

**Table 2.** Comparison of the patients' laboratory parameters and bone mineral measurement results parameters regarding BMD status

Parameters	Patient (n:90)	Normal BMD (n:37)	Low BMD (n:53)	P value (p<0.05)
<i>Categorical Variables n (%), Numeric Variables (Mean ± SD)</i>				
Femur T score	-0.9 ± 1.2	-0.1 ± 1.2	-1.5 ± 0.7	0.001
Vertebra T score	-0.9 ± 1.5	0.2 ± 1.1	-1.8 ± 1.2	0.001
BMD (Femur)	0.94 ± 0.15	1.06 ± 0.12	0.8 ± 0.1	0.001
BMD (Vertebra)	0.97 ± 0.19	1.1 ± 0.17	0.8 ± 0.14	0.001
Preop PTH, pg/ml, (n:62)	427 ± 265	463 ± 277	398 ± 256	0.3
Preop Phosphorus, mg/dl, (n:63)	5.4 ± 1.16	5.4 ± 1.2	5.4 ± 1.1	0.7
Preop Calcium, mg/dl, (n:63)	8.94 ± 0.73	9.07 ± 0.7	8.7 ± 0.7	0.14
Preop D vit, ng/ml, (n:63)	13.1 ± 7.8	14.3 ± 9	12.1 ± 6.9	0.4
Postop hypophosphatemia (n:67)	37 (55)	12 (32.4)	25 (67.6)	0.046
Postop hypomagnesemia (n:58)	31 (53)	13 (41.9)	18 (58.1)	0.3
*Creatinine, mg/dl	1.4 ± 1.2	1.5 ± 1.7	1.2 ± 0.8	0.2
*Calcium, mg/dl	9.5 ± 0.6	9.6 ± 0.6	9.4 ± 0.5	0.5
*Hemoglobin, g/dl	12.8 ± 2.1	13.1 ± 1.6	12.5 ± 2.4	0.3
*Phosphorus, mg/dl	3.1 ± 0.6	3 ± 0.6	3.2 ± 0.6	0.3
*Magnesium, mg/dl	1.69 ± 0.2	1.6 ± 0.17	1.6 ± 0.23	0.9
*PTH, pg/ml	112 ± 73	107 ± 75	115 ± 72	0.4
*Albumin, g/dl	4.4 ± 0.3	4.4 ± 0.2	4.3 ± 0.3	0.4
*D vit, ng/ml, (n:78)	16.9 ± 10	18.3 ± 0.3	16.1 ± 0.9	0.3
*ALP, IU/L, (n:78)	79 ± 32	83.6 ± 28	76 ± 35	0.08

BMD: Bone mineral density, PTH: Parathormone, vit: Vitamin, ALP: Alkaline phosphatase, Preop: preoperative, Postop: postoperative, SD: Standart deviation, KT: Kidney transplantation, \* current laboratory value

**Table 3.** Risk factors for low BMD according to multiple regression analyse

Parameters	P value	β (S.E)*	Exp(B)**	95% CI***	
				Upper	Lower
Menopausal status	0.024	1.82 (0.8)	6.28	1.111	48.843
Weight	0.046	-0.02 (0.03)	0.882	0.813	1.057
Hypophosphotemia	0.16	1.1 (0.8)	3.142	0.62	15.7
Additional steroid	0.94	0.06 (0.9)	1.095	0.164	7.596

\* Beta and standard errors, \*\* The odds ratio, \*\*\* The 95% confidence interval

## DISCUSSION

In our study, in which the factors affecting low bone mineral density are examined, it is determined that low weight and postmenopausal status in women are risk factors for LBD.

Overweight and obesity are defined as abnormal or excessive fat accumulation that poses a health risk. The most plausible mechanism for the increased BMD in obese individuals is mechanical loading and strain. This leads not only to passive loading but also increased muscle tension with positive effects on bone geometry and modeling.. These findings may partially explain the positive relationship between BMD and BMI [12-14]. Whether there is a sustained positive association with increased BMI is less certain. In the context of bone health, a low BMI and weight are associated with an increased risk of fractures in CKD, particularly in renal transplant patients [11, 15, 16]. In our study, it is found that low weight is significant in predicting LBD. Besides the predisposition to malnutrition in these patients, LBD may have developed more frequently since drugs such as steroids that predispose to osteoporosis are often given in standard doses regardless of weight.

Estrogens are steroid hormones that play a key role in maintaining skeletal homeostasis, promoting bone formation, reducing osteoporosis and maintaining bone. Low estradiol and high luteinizing hormone levels have previously been shown to correlate with the annual degree of BMD loss in postmenopausal women [17]. In our study, the osteoporosis rate was found to be significantly higher (85.7%) in postmenopausal women compared to the group with normal bone mineral density. Our study results are consistent with the literature findings in KT patients [18].

Hypophosphatemia causes osteoblast apoptosis in the early post-transplantation period. Lower phosphorus levels have been reported in patients with delayed mineralization 2 years after kidney transplantation [19]. A normal physiological response to hypophosphatemia is to increase renal phosphorus reabsorption, which effectively eliminates phosphorus in the urine, but KT recipients have high urinary phosphorus excretion, possibly due to effects on the ongoing hyperparathyroidism and hyperphosphatoninism on the renal graft. [20]. The most important causes of hypophosphatemia are phosphaturia due to the persistence of pre-transplant Fibroblast growth factor 23 (FGF 23) and PTH elevation. Although hypophosphatemia has been associated with better long-term outcomes after transplantation and a reduced risk of cardiovascular events and graft failure, its potentially detrimental effects on bone and the possibility of causing fractures have been demonstrated [21, 22]. Calcineurin inhibitors may decrease the expression of type II sodium/phosphorus (Na/Pi) cotransporter in the renal tubules and cause phosphaturia [23]. Posttransplant early-period hypophosphatemia deviated with a frequency of 90% in other studies, and we found at a rate of 55% [22]. In our study,

hypophosphatemia, which is thought to be related to the mechanisms described above, is detected more frequently in patients with LBD, but it is not found as a risk factor. However, we think to follow-up postoperative phosphorus level is important.

Osteonecrosis is well-recognised as a skeletal complication after kidney transplantation [5]. In our study, male gender, high ALP levels, preoperative hyperphosphatemia and postoperative hypophosphatemia are found more frequently in patients with osteonecrosis. High preoperative serum phosphorus levels have been associated with vascular calcification [24, 25]. Previous studies have reported an increased incidence of ONFH in male patients [26] and in those with high cumulative steroid doses [7]. High ALP levels are due to increased osteoblastic activity to repair the necrotic area [27, 28]. In our study, the number of patients was not sufficient to determine the statistical significance of the results described for ONFH. However, we think that these findings may help clinicians in the differential diagnosis. More studies are needed to understand the relationship between P, ALP, male gender, and ONFH after kidney transplantation.

The FRAX score is a simple risk score tool that can be used to predict fracture risk. In a previous study in transplant patients, the probability of predicting fracture risk using the FRAX score was similar to that of the normal population [29]. In a study conducted in our country, high MOF and HF risk were found (1.9% and 23.5% respectively) in transplant patients [4]. In our study, high MOF risk is 1.1%, hip fracture risk is 10%, and it is found at a rate similar to the literature

(Naylor et al. found that %1.5 of patients had high MOF probability and %6.5 of patients had high hip fracture probability, Malakoutian et al. found that %1.4 of patients had high MOF probability and %15 of patients had high hip fracture probability) [29, 30]. In the study of Naylor et al., the FRAX tool was found to be successful in predicting fracture in transplant patients, while the study of Malakoutian et al. revealed the opposite. We did not examine fracture outcomes associated with FRAX in our study. More studies are needed to routinely use FRAX in KT recipients.

The most important limiting factor in our study is the lack of data specific to retrospective studies. In addition, the limited number of patients, the inability to measure bone-specific ALP, and since there is no research in terms of bone fractures in patients, the lack of a clear evaluation of the effectiveness of the FRAX score may be other study limitations. The cumulative dose of additional steroid therapy could not be calculated for the reasons explained below: There is no routine steroid dose protocol in our clinic and different doses are decided for each patient in the light of clinical findings, some additional steroid treatments are applied daily in outpatient follow-ups and dose records are not kept clear, clinical follow-ups of a few patients are carried out in other hospitals and dose duration data cannot be accessed. Due to a lack of data,

cumulative steroid dose could not be calculated. Finally, the small number of patients with a diagnosis of osteonecrosis is another study limitation that makes it difficult to interpret the findings.

In conclusion, it is determined that postmenopausal status and low weight are risk factors for low bone mineral density. Although it is not a risk factor, it is thought that postoperative phosphorus levels may be useful in clinical practice. High ALP levels, preoperative hyperphosphatemia and postoperative hypophosphatemia are found more frequently in patients with osteonecrosis. Further and longitudinal studies are needed to evaluate the effectiveness of FRAX in the transplant population.

## REFERENCES

- Wang, C., et al., Factors related to bone metabolism in kidney transplant recipients. *Mediators of Inflammation*, 2021. 2021.
- McKee, H., et al., Comparison of the clinical effectiveness and safety between the use of denosumab vs bisphosphonates in renal transplant patients. *Osteoporosis International*, 2020. 31(5): p. 973-980.
- Group, K.D.I.G.O.C.-M.W., KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney international. Supplement*, 2009. 76(113): p. S1-130.
- Velioglu, A., et al., Low bone density, vertebral fracture and FRAX score in kidney transplant recipients: A cross-sectional cohort study. *PLoS One*, 2021. 16(4): p. e0251035.
- Takao, M., et al., Incidence and predictors of osteonecrosis among cyclosporin-or tacrolimus-treated renal allograft recipients. *Rheumatology international*, 2011. 31(2): p. 165-170.
- Takao, M., et al., Transitional changes in the incidence of hip osteonecrosis among renal transplant recipients. *Journal of Orthopaedic Science*, 2020. 25(3): p. 466-471.
- Felten, R., et al., Avascular osteonecrosis in kidney transplant recipients: Risk factors in a recent cohort study and evaluation of the role of secondary hyperparathyroidism. *PloS one*, 2019. 14(2): p. e0212931.
- Landmann, J., et al., Cyclosporin A and osteonecrosis of the femoral head. *The Journal of Bone and Joint surgery. American Volume*, 1987. 69(8): p. 1226-1228.
- Keronen, S., et al., Bone volume, mineral density, and fracture risk after kidney transplantation. *Plos one*, 2022. 17(3): p. e0261686.
- Akaber, S., et al., Can DXA predict fractures in renal transplant patients? *American Journal of Transplantation*, 2008. 8(12): p. 2647-2651.
- Evenepoel, P., et al., Bone mineral density, bone turnover markers, and incident fractures in de novo kidney transplant recipients. *Kidney international*, 2019. 95(6): p. 1461-1470.
- Leeners, B., et al., Ovarian hormones and obesity. *Human reproduction update*, 2017. 23(3): p. 300-321.
- De Laet, C., et al., Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporosis international*, 2005. 16(11): p. 1330-1338.
- Gkastaris, K., et al., Obesity, osteoporosis and bone metabolism. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions*, 2020. 20(3): p. 372.
- Tentori, F., et al., High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients. *Kidney international*, 2014. 85(1): p. 166-173.
- Stehman-Breen, C.O., et al., Risk factors for hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney international*, 2000. 58(5): p. 2200-2205.
- Brandenburg, V.M., et al., Lumbar bone mineral density in very long-term renal transplant recipients: impact of circulating sex hormones. *Osteoporosis international*, 2005. 16: p. 1611-1620.
- Karataş, A., et al., Osteoporosis and Associated Factors in Renal Transplant Patients. *Turkish journal of nephrology (Online)*, 2022. 31(1): p. 66-73.
- Neves, C.L., et al., Persistence of bone and mineral disorders 2 years after successful kidney transplantation. *Transplantation*, 2013. 96(3): p. 290-296.
- Borchhardt, K., et al., Low-turnover bone disease in hypercalcemic hyperparathyroidism after kidney transplantation. *American Journal of*

- Transplantation, 2007. 7(11): p. 2515-2521.
21. van Londen, M., et al., Post-transplant hypophosphatemia and the risk of death-censored graft failure and mortality after kidney transplantation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2017. 12(8): p. 1301-1310.
  22. Aleksova, J., et al., Serum phosphorus levels and fracture following renal transplantation. *Clinical Endocrinology*, 2017. 87(2): p. 141-148.
  23. Moz, Y., et al., Calcineurin A $\beta$  is central to the expression of the renal type II Na/Pi co-transporter gene and to the regulation of renal phosphate transport. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2004. 15(12): p. 2972-2980.
  24. Higuchi, Y., et al., Incidence and risk factors for osteonecrosis of the hip in renal transplant patients: a prospective single-centre study. *International Orthopaedics*, 2020. 44(10): p. 1927-1933.
  25. Boaz, M., et al., Peripheral vascular disease and serum phosphorus in hemodialysis: a nested case-control study. *Clinical nephrology*, 2005. 63(2).
  26. Schachtner, T., N.M. Otto, and P. Reinke, Cyclosporine use and male gender are independent determinants of avascular necrosis after kidney transplantation: a cohort study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2018. 33(11): p. 2060-2066.
  27. Vaidya, S., et al., Avascular necrosis of bone: a complication of aggressive therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Acta Oncologica*, 1998. 37(2): p. 175-177.
  28. Wang, C., et al., MiR-29a-3p Inhibits Proliferation and Osteogenic Differentiation of Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells via Targeting FOXO3 and Repressing Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling in Steroid-Associated Osteonecrosis. *International journal of stem cells*, 2022. 15(3): p. 324-333.
  29. Naylor, K.L., et al., FRAX predicts fracture risk in kidney transplant recipients. *Transplantation*, 2014. 97(9): p. 940-945.
  30. Malakoutian, T., et al., The added value of trabecular bone score in fracture risk assessment of kidney transplant recipients. *Iranian Journal of Kidney Diseases*, 2020. 14(4): p. 300.

## Doğal Biyoaktif Bileşenlerin iNOS Aktivitesi Üzerine Etkisinin İn-Sliko Olarak İncelenmesi

### Investigation of the Effect of Natural Bioactive Components on iNOS Activity in-Silico

Fadime GÖKTAŞ<sup>1\*</sup>, Mehmet KARATAŞ<sup>2</sup>, Sibel Çiğdem TUNCER<sup>3</sup>, Neslihan TEKİN KARACAER<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Aksaray Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Aksaray / TÜRKİYE

<sup>2</sup>Aksaray Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Aksaray / TÜRKİYE

<sup>3</sup>Aksaray Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Aksaray / TÜRKİYE

## ÖZET

**Amaç:** Nitrik oksit sentazın indüklenebilir izoformu (iNOS) makrofajlar başta olmak üzere pek çok hücrede sentezlenir ve immün yanıtta sorumludur. iNOS ekspresyonunun ve dolayısıyla NO üretiminin yararlı antiviral, antiparazital, mikrobisidal, immün modülatör ve antitümör etkilerinin olduğu bilinmektedir. Diğer taraftan iNOS'un aşırı ekspresyonu veya düzensizliğinin bir sonucu olarak aşırı miktarda NO salınımı birçok hastalığın patofizyolojisinde rol oynamaktadır. Bitkilerden elde edilen biyoaktif bileşenlerin iNOS bağlanmasına ilişkin hesaplamalı çalışmalar yapmak, inhibitör mekanizmaları hakkında kesin bir doğruluk düzeyi ile ayrıntılı bilgi elde etmeyi sağlar. Bu çalışmada, resveratrol, s-allilsistein (SAC), hiperisin ve timokinonun iNOS enzimi ile moleküler etkileşimlerinin in-silico yöntemlerle incelenmesi amaçlanmıştır.

**Materyal ve Metot:** Hedef protein olan iNOS'un kristal yapısı protein veri tabanından alınmıştır. Biyoaktif bileşiklerin 3D yapıları ise PubChem'den elde edilmiştir. iNOS inhibitör moleküllerin kenetlenme simülasyonları, AutoDock Vina programı kullanılarak yerleştirme çalışması yapıldı.

**Bulgular:** Moleküler yerleştirme sonuçlarına göre seçilen biyoaktif bileşiklerin tamamı iNOS'a karşı inhibitör aktivite sergilemiştir. Ayrıca kenetlenme analizi sonuçlarının hepsinde moleküller aynı noktadan ana proteaza bağlanmıştır.

**Sonuç:** Hiperisin dışında diğer biyoaktif bileşikler iNOS inhibisyonu için alternatif ilaç adayları olmaya hazırdır. Ancak bilgisayar simülasyonları inhibitör bileşiklerin geliştirilmesi için ilk adımdır ve daha fazla araştırma ve klinik uygulama yapılması gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Biyoaktif bileşenler, nitrik oksit, İnos, in-silico

## ABSTRACT

**Aim:** The inducible isoform of nitric oxide synthase (iNOS) is synthesized in many cells, especially macrophages, and is responsible for the immune response. It is known that the expression of iNOS, and therefore the production of NO, has beneficial antiviral, antiparasitic, microbicidal, immunomodulatory, and antitumor effects. On the other hand, excessive NO release because of overexpression or dysregulation of iNOS plays a role in the pathophysiology of many diseases. Conducting computational studies of iNOS binding of bioactive components obtained from plants allows us to obtain detailed information about their inhibitory mechanisms accurately. This study investigated the molecular interactions of resveratrol, s-allylcysteine (SAC), hypericin, and thymoquinone with the iNOS enzyme by in-silico methods. All of the bioactive compounds selected according to the results of molecular placement exhibited inhibitory activity against iNOS.

**Materials and Methods:** The crystal structure of the target protein, iNOS, was taken from the protein database. 3D structures of bioactive compounds were obtained from PubChem. Docking simulations of iNOS inhibitor molecules were performed using AutoDock Vina program.

**Results:** All of the bioactive compounds selected according to the molecular placement results exhibited inhibitory activity against iNOS. In addition, in all of the docking analysis results, the molecules were connected to the main protease from the same point.

**Conclusion:** Apart from hypericin, other bioactive compounds are ready to become alternative drug candidates for iNOS inhibition. However, computer simulations are the first step for the development of inhibitory compounds, and further research and clinical applications are required.

**Keywords:** Bioactive components, nitric oxide, iNOS, in-silico.

## GİRİŞ

Nitrik oksit (NO) damar endotel hücrelerinden köken alan, suda çözünebilen, kısa ömürlü, renksiz bir gazdır. Hücre içi NO üretimi nitrik oksit sentaz (NOS) enzimleri tarafından, L-arginin amino asidinin L-sitruiline çevrilmesiyle gerçekleştirilir. NOS'un bilinen üç farklı izoformu vardır. Bunlar: Endotelial Nitrik Oksit Sentaz (eNOS), Nöronal Nitrik Oksit Sentaz (nNOS) ve İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz (iNOS) olarak adlandırılırlar. nNOS; santral, otonom ve enterik sinir sisteminin belli hücrelerinde, eNOS; vasküler endotel hücrelerinde, iNOS ise; makrofajlarla birlikte, immün savunmada görev alır (1, 2). Tüm NOS enzimleri, aktif formlarında kalmodulin, flavin adenin dinükleotit (FAD), flavin mononükleotit (FMN) ve tetrahidrobiopterin (BH4) olan birkaç kofaktör içermektedir. eNOS ve nNOS, aktiviteleri için hücre içi kalsiyum (Ca<sup>2+</sup>) düzeyinde artışa gerek duyarken, iNOS aktivitesi için Ca<sup>2+</sup> konsantrasyonundaki değişikliklere gereksinim duymamaktadır (3).

NO, hem sağlıkta hem de hastalıkta geniş işlev yelpazesine sahip bir sinyal molekülüdür. Birkaç saniyelik kısa bir yarı ömre sahip oldukça yayılabilir bir gaz olan NO, tüm biyolojik membranlardan kolaylıkla geçerek hem otokrin hem de parakrin eylemlere aracılık eder (4). Yapılan araştırmalarda NO'nun sinir sistemi, dolaşım sistemi, solunum sistemi, sindirim sistemi ve immün sistem gibi pek çok sistemde önemli fonksiyonlarının bulunduğu ortaya konulmuştur. Ayrıca taşıdığı çiftlenmemiş elektron nedeniyle oldukça kararsız bir serbest radikal özelliğine de sahiptir. Diğer serbest radikaller her konsantrasyonda zararlıyken NO düşük konsantrasyonlarda önemli fizyolojik olaylarda görev alır, ancak kontrolsüz ve aşırı NO sentezi ise hücreler için zararlıdır. NO bu özellikleri sayesinde ideal bir fizyolojik haberci molekül özelliği kazanmaktadır (5).

iNOS başlangıçta makrofajlarda tanımlanmış olmasına rağmen artık insanlarda iskelet kası, yağ dokusu ve karaciğer gibi insüline duyarlı organlar da dahil olmak üzere birçok dokuda yaygın olarak ifade edildiği bilinmektedir (6, 2). iNOS'un ifadesi sağlıklı durumda mevcut değildir. iNOS, diğer izoformlardan farklı olarak oksidatif stres ve inflamatuvar yanıt sırasında de novo olarak ifade edilir. Hücrelerde fizyolojik koşullarda iNOS olmamasına rağmen özellikle bakteriyel lipopolisakkaritler (LPS), interferon gama (IFN- $\gamma$ ), sitokinler (interlökin-1, -2, -6, tümör nekroz faktör vb.) ile uyarıma bağlı olarak ekspresyonu aktive olmaktadır. Aktif hale geçen iNOS enzimi makrofaj ve damar endotel hücrelerinde sentezlenmeye başlar (3). iNOS tarafından üretilen NO miktarı uzun süreli (saatler, günler) ve yüksek derişimde (normalin 40 katına kadar çıkabilmekte) salgılanmaktadır. iNOS, eksprese edildikten sonra uzun bir süre boyunca (saatler/günler) nanomollerde büyük miktarda NO üretebilir (4). Bu yol ile üretilen NO, bakteriyel enfeksiyonların temizlenmesi için bir inflamasyon efektörü ve ayrıca adaptif immün yanıtların düzenleyicisi olarak görev yapar (7).

iNOS aracılığı ile üretilen NO daha çok inflamatuvar cevaplarda ve kanser gibi hastalıklarda önemlidir (8). İ inflamatuvar hastalıklarda immün yanıt mekanizmalarında iNOS tarafından yüksek konsantrasyonlarda üretilen NO, hızlı bir şekilde reaktif nitrojen türlerine (RNT) oksitlenir ve NO'nun bağışıklık sistemi üzerindeki etkilerinin çoğuna aracılık eder (9). iNOS kanser hücrelerinde konsantrasyona bağlı olarak tümör gelişimini hem destekleyici hem de baskılayıcı rol oynar. Sitotoksik etkisi aracılığı ile kanser hücrelerini yok ederken tümör mikroçevresinde anjiyogenez ve metastaza neden olarak tümör gelişimini destekleyici etki gösterir (8). Öte yandan, iNOS'un aşırı ekspresyonundan veya düzensizliğinden kaynaklanan uygun olmayan yüksek NO konsantrasyonları, toksik etkilere neden olabilir. Aşırı NO üretimi septik şok, kardiyak fonksiyon bozukluğu, ağrı, diyabet ve kanserler dahil olmak üzere çeşitli hastalıklar ile ilişkilidir (2).

iNOS indüksiyonu ayrıca diyabet ve obezite ilişkili insülin direnci ile bağlantılı olabilir. Çünkü iNOS'un insüline duyarlı dokularda ifade edildiği ve obezitenin kas, yağ dokusu ve damar yapısındaki iNOS seviyelerini arttırdığı bilinmektedir (2). Rat pankreas hücrelerinin NO toksisitesine çok duyarlı olduğunu ve prediyabetik sıçanların pankreas makrofajlarında iNOS ifadesinin arttığı tespit edilmiştir (10). Bu nedenle, iNOS ekspresyonunun inhibisyonunun, insülin duyarlaştırıcıların yeni bir etki mekanizması olduğu yakın zamanda öne sürülmüştür. Bu amaçla yapılan bir çalışmada LPS uygulanan sıçanlarda iNOS inhibitörünün açlık hiperglisemisini önlediğini ve insülin direncini azalttığı bildirilmiştir (11).

iNOS'un ekspresyonunun ve/veya aktivitesinin inhibisyonu, iNOS ilişkili hastalıkların başlangıcında ve/veya ilerlemesinde bu enzimin patolojik rollerini frenlemek için bir strateji olarak düşünülmüştür. Bu amaçla doğal ve sentetik kaynaklardan üretilen iNOS inhibitörleri araştırmalarda kullanılmaktadır (8). Geleneksel tıpta anti-inflamatuvar etki için kullanılan birçok bitkinin NO üretimini engelleyerek etki gösterdiği bildirilmektedir. Bu bitkilerden edilen biyoaktif bileşenler hakkındaki bilgiler, güçlü ve seçici iNOS inhibitörlerini tanımlamada araştırmacılara önemli ipuçları sağlayabilir. Bitkilerden elde edilen biyoaktif bileşenlerin iNOS bağlanması ile ilişkili hesaplamalı çalışmalar yapmak ve inhibitör mekanizmaları hakkında kesin bir doğruluk düzeyi ile ayrıntılı bilgi elde etmeyi sağlar. Bu çalışmada resveratrol, s-allilsistein (SAC), hiperisin ve timokinonun iNOS enzimi ile moleküler etkileşimlerini in-silico yöntemler ile incelenmesi amaçlanmıştır.

## MATERYAL ve METOT

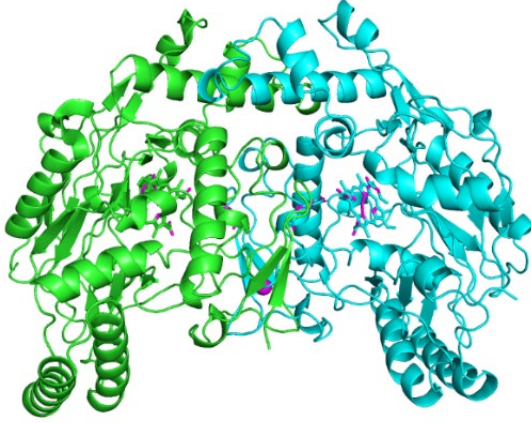
### Hedef Proteinin Bulunması ve Hazırlanması

Bu çalışmada ele aldığımız hedef protein iNOS'tur. Protein Veri Bankası (<https://www.rcsb.org/>) veri tabanında tutulan veriler kullanılarak, insan nitrik oksit enzimine ait ve kristal olarak tanımlanan iNOS enziminin yapısı ücretsiz



olarak elde edildi. İnsan nitrik oksit sentaz enzimlerinin hazırlık sürecinde Discovery Studio programı kullanılarak tüm kalıntılar ile birlikte su molekülleri ortamdaki kaldırıldı, polar hidrojen bağlar eklenerek moleküler kenetlenme işlemi için hazır duruma getirildi (Şekil 1).

**Şekil 1.** iNOS enziminin yapısı. Sağdan başlayarak; Mavi bölge alan I (amino asit kalıntısı 81-501), yeşil bölge alan II (amino asit kalıntısı 82-501). PDB ID: 4NOS, Erişim Tarihi:01/09/2022, Çözünürlük: 2.25 Å.



### Ligandların Toplanması ve İşlenmesi

Moleküler kenetlenmesi yapılacak olan moleküller (resveratrol, SAC, hiperisin ve timokinon) PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) veri tabanından elde edilmiştir. Moleküllerin enerji optimizasyonları için Avogadro (sürüm 1.2.0) programında (12) 50 adım başına güncelleme sayısı, MMFF94 (Merck Moleküler Kuvvet Alanı 94) ve en dik iniş algoritması seçilerek moleküllerin enerji optimizasyonları yapıldı (Tablo 1).

**Tablo 1.** Çalışmada kullanılan ligandlar ve özellikleri

No	Ligandlar	PubChem CID	Moleküler ağırlık (g/mol)	2D <sup>#</sup>	3D <sup>##</sup>
1	Hiperisin	3663	504.4 g/mol		
2	Resveratrol	445154	228.24 g/mol		
3	SAC	9793905	161.22 g/mol		
4	Timokinon	10281	164.2 g/mol		

#2D: 2-Boyutlu Görsel, ##3D: 3-Boyutlu Görsel

### Ligandlar İçin ADMET ve İlaç Benzerliği Tahmini

Bilgisayar tabanlı ADMET ve ilaç benzerliği tahminleri, ilaç keşifleri için bir avantaj oluşturmaktadır (13). ADMET (Emilim, Dağıtım, Metabolizma, Boşaltım, Toksikite) tahminleri için <http://biosig.unimelb.edu.au/pkscm/> ve BMDRC <https://preadmet.qsarhub.com/> veri tabanından yararlanılmıştır. İlaç benzerliği tahminleri için SwissAdme

(<http://www.swissadme.ch/>) veri tabanından yararlanılmıştır (14,15). İlaç benzerlik sürecinde Lipinski, Ghose ve Veber kuralları, ek olarak gastrointestinal sistem emilimleri, kan beyin bariyeri emilimleri, hepatotoksitesite, deri geçirgenliği ve biyoyararlanım puanları da incelenmiştir.

### Moleküler Yerleştirme

iNOS inhibitör moleküllerin kenetlenme simülasyonları, AutoDock Vina (sürüm 1.1.2) programı kullanılarak, 3 yollu çoklu okuma, Lamarck Genetik Algoritması (16) ile kenetlenme çalışması yapıldı. Kenetlenme bölgesi olarak protein veri bankası (PDB) veri tabanından elde edilen enzim ile hali hazırda bağlı olarak gelen inhibitör çıkarıldı. Çıkarılan inhibitörün yerine moleküler kenetlenme yapıldı. Figürler, Discovery Studio Visualizer (17) kullanılarak oluşturuldu.

### BULGULAR

Bu in-silico çalışmasında, biyoaktif bileşiklerin tamamı iNOS'a karşı inhibitör aktivite sergilemiştir. Kenetlenme analizi sonuçlarının hepsinde moleküller aynı noktadan ana proteaza bağlanmıştır. Vina tarafından hesaplanan kenetlenme sonuçları ile hidrojen bağı sayısı, hidrojen bağı yapılan amino asit kalıntıları gösterilmiştir (Tablo 2).

**Tablo 2.** Ligandların moleküler yerleştirme sonuçları

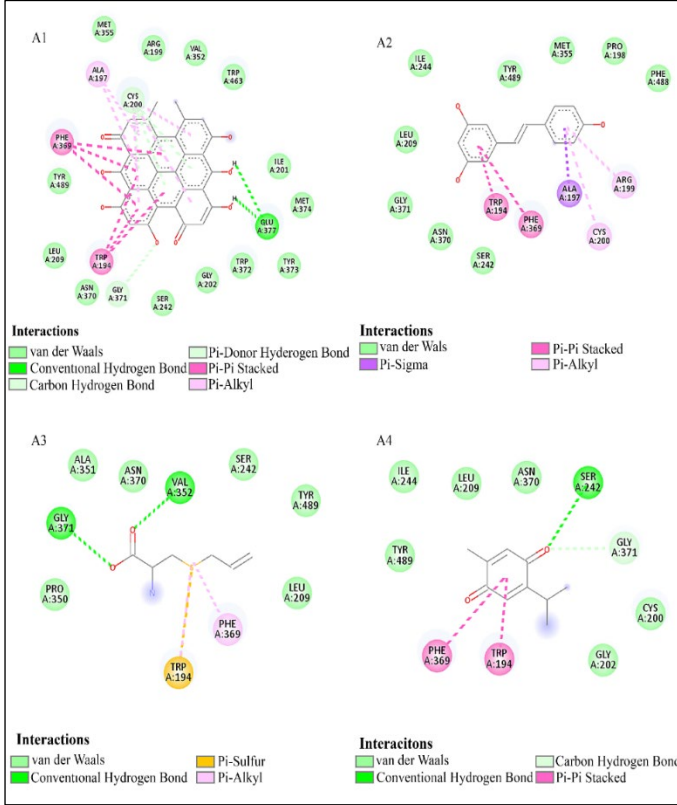
Ligandlar	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	Hidrojen Bağ Sayısı	Aminoasit kalıntıları	Aminoasit Kalıntıları ile Yaptığı Farklı Bağlar
Hiperisin	-10.1	2	GLU-377	ALA-194 ALA-197 ARG-199 CYS-200 ILE-201 GLY-202 LEU-209 SER-242 VAL-352 MET-355 PHE-369 ASN-370 GLY-371 TRP-372 TYR-373 MET-374 TRP-463 TYR-489
Resveratrol	-8.9	-	-	TRP-194 ALA-197 ARG-199 PRO-198 CYS-200 LEU-209 SER-242 ILE-244 MET-355 ASN-370 GLY-371 PHE-488 TYR-489
SAC	-4.8	2	VAL-352 GLY-371	TRP-194 LEU-209 SER-242 PRO-350 ALA-351 PHE-369 ASN-370 TYR-489
Timokinon	-6.5	1	SER-242	TRP-194 CYS-200 GLY-202 LEU-202 ILE-244 PHE-369 ASN-370 GLY-371 TRY-489

Hiperisin, resveratrol, SAC ve timokinon iNOS'a sırası ile -10.1, -8.9, -4.8, -6.5 kcal/mol bağlama enerjilerine sahiptir. Bağlanma enerjisi seviyesi (negatif) ne kadar düşükse, reseptör (enzim) ve ligandlar (bileşik veya inhibitör) arasındaki bağlanma daha güçlü olacaktır (18). Çalışılan biyoaktif bileşikler arasında -10.1 kcal/mol değeri ile hiperisin en düşük bağlanma enerjisi gösterdiğinden en yüksek inhibitör etkiyi sağlayabileceği öngörülmüştür.

Moleküler yerleştirme sonuçlarına göre; Hiperisin iNOS enzimi ile GLU-377 amino asidi ile iki hidrojen bağı yapmıştır. Bu molekül ayrıca ALA-194, ALA-197, ARG-199, CYS-200, ILE-201, GLY-202, LEU-209, SER-242, VAL-352, MET-355, PHE-369, ASN-370, GLY-371, TRP-372, TYR-373, MET-374, TRP-463, TYR-489 aminoasitleri ile farklı bağlar yapmıştır ve bu bağlar Pi-Sigma, Pi-Alkyl ve diğer hidrojen olmayan bağlardır (Şekil 2-A1). Resveratrol ise herhangi bir aminoasit ile geleneksel hidrojen bağı etkileşimine girmezken TRP-194, ALA-197, ARG-199, PRO-198, CYS-200, LEU-209, SER-242, ILE-244, MET-355, ASN-370, GLY-371, PHE-488, TYR-489 amino asitleri ile hidrojen olmayan bağlarla etkileşime girmiştir (Şekil 2-A2). SAC ligandı iNOS enzimi ile VAL-352 ve GLY-371 amino asitleri ile geleneksel iki hidrojen bağı yapmıştır. Ek olarak

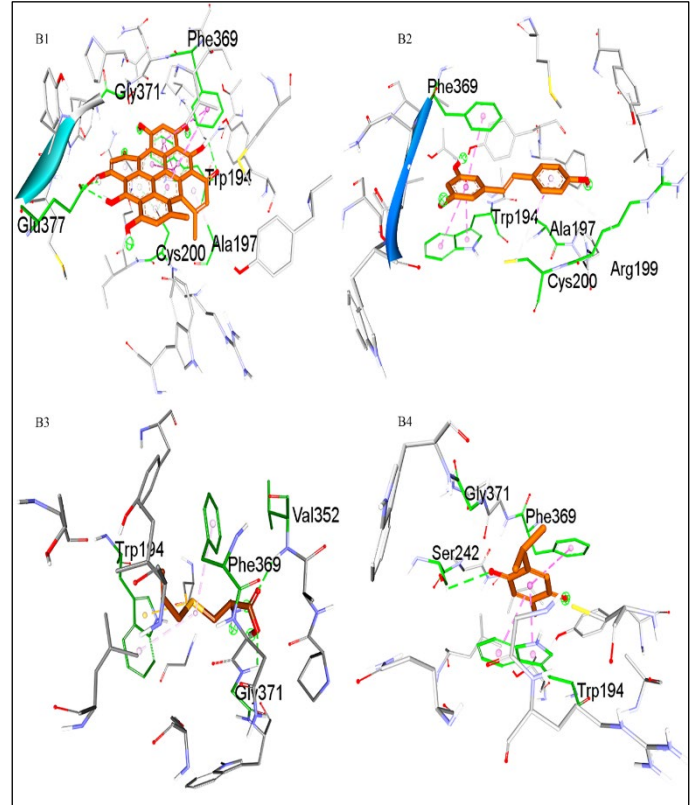
TRP-194, LEU-209, SER-242, PRO-350, ALA-351, PHE-369, ASN-370, TYR-489 amino asitleri ile hidrojen olmayan bağlar yapmıştır (Şekil 2–A3). Timokinon molekülü iNOS enzimi ile SER-242 aminoasidi ile geleneksel bir hidrojen bağı, GLY-371 aminoasidi ile bir karbon hidrojen bağı yapmıştır. Ayrıca timokinon TRP-194, CYS-200, GLY-202, LEU-202, ILE-244, PHE-369, ASN-370, TRY-489 amino asitleri ile hidrojen olmayan bağlar yapmıştır (Şekil 2–A4).

**Şekil 2.** Sırası ile hiperisin (A1), resveratrol (A2), SAC (A3), timokinon (A4) bitkisel etken maddelerin ve iNOS kenetlenme simülasyonunun 2D görüntüleri.



Biyoaktif bileşiklerin iNOS ile kenetlenme simülasyonunun 3D görüntüleri de aynı programdan elde edilmiştir (Şekil 3).

**Şekil 3.** Sırası ile hiperisin (B1), resveratrol (B2), SAC (B3) ve timokinon (B4) bitkisel etken maddelerin ve iNOS kenetlenme simülasyonunun 3D görüntüleri.



**Tablo 3.** Ligandların ADMET ve İlaç Benzerliği Sonuçları

Ligandlar	İlaç-Benzerlikleri			Biyoyararlanım Skoru	KBB geçebilirliği ( $C_{\text{bein}}/C_{\text{blood}}$ )	+ GI absorpsiyonu (%)	Hepatotoksisite	Deriden geçebilirliği	Akut Oral Toksikite (LD50) (mol/ kg)	Maksimum Tolere Edilebilir Doz (log mg/kg/day)
	Lipinski'nin beşer kuralına uygunluğu	Ghose kuralına uygunluğu	Veber kuralına uygunluğu							
Hiperisin	Hayır; 2 ihlal: *MW>500, **NH <sub>2</sub> OH>5	Hayır; 3 ihlal: *MW>480, ^WLOGP>5.6, ***MR>130	Hayır; 1 ihlal: #TPSA>140	0.17	0.692667	100	Yok	Yok	2.482	0.438
Resveratrol	Evet; 0 ihlal	Evet; 0 ihlal	Evet; 0 ihlal	0.55	1.73812	90.935	Yok	Yok	2.529	0.331
SAC	Evet; 0 ihlal	Evet; 0 ihlal	Evet; 0 ihlal	0.55	0.229899	79.971	Yok	Yok	2.02	1.115
Timokinon	Evet; 0 ihlal	Evet; 0 ihlal	Evet; 0 ihlal	0.55	1.78938	99.382	Var	Var	1.743	0.89

\*MW (Moleküler Ağırlık), \*\*NH<sub>2</sub>OH (Hidrojen Bağı Alıcısı), \*\*\*MR (Molar Kırılma) ^WLOGP (Lipofilit), #TPSA (Toplam Polar Yüzey Alanı), +KBB(Kan Beyin Bariyeri), ++GI(Gastrointestinal Sistem)

Lipinski kuralı, Veber kuralı, Ghose kuralı lipofiliklik, suda çözünürlük biyolojik aktiviteye sahip olan ligandların ilaç benzerliğini değerlendirmeye yardımcı olan kurallardan bazılarıdır. Bu kurallardan olan Lipinski'nin beş kuralına göre ilaç adayı olan molekülde; moleküler ağırlık (MW)  $\leq 500$  g/mol, lipofilisite katsayısı  $\text{LogP} \leq 5$ , hidrojen bağı vericisi  $\leq 5$ , hidrojen bağı alıcısı  $\leq 10$ , molar kırılma değerleri 4-130 arasında olmalıdır (19). Veber'in kurallarına göre ilaç adayı olan bir molekülde olması gereken özellikler; ilaç molekülünün hidrojen bağı  $\leq 12$ , dönebilir bağ sayısı  $\leq 10$  ve toplam polar yüzey alanı (total polar surface area, TPSA)  $\leq 140$ , oral biyoyararlanımı  $\geq \%20$  olmalıdır (20). Ghose kurallarına göre ilaç adayı olan bir molekülde;  $\text{LogP}$  (-0.4~5.6), molar refraktivite (MR) değeri 40~150, molekül ağırlığı (MW) 160~480 g/mol, atom sayısı 20~70, ve polar yüzey alanı (PYA)  $< 140$  değerlerinde olmalıdır (21).

Çalışmamızda ele aldığımız ligandların intestinal sistem absorpsiyonu, deri geçirgenliği, hepatotoksisite ve kan beyin bariyeri absorpsiyonu ve ADMET özellikleri, SwissADME çevrimiçi veritabanının yardımıyla listelenmiştir. Ligandların intestinal sistemden emilim yüzdeleri sıra ile hiperisin (%100), timokinon (%99.3), resveratrol (%90.9), SAC (%79.9). Kan beyin bariyeri absorpsiyon skorları ise sırası ile timokinon (1.789), resveratrol (1.738), SAC (0.229), hiperisin (0.692667). Diğer taraftan incelenen ligandlardan sadece timokinonun hepatotoksisite ve deri geçirgenliğinin olduğu tahmin edilmiştir. Çalışmamızda kullandığımız hiperisin molekülü Lipinski, Veber ve Ghose kurallarının birçoğunu ihlal etmesine karşın iNOS enzimine en yüksek bağlanma enerjisi ile bağlandığı tespit edilmiştir. Diğer taraftan resveratrol, SAC ve timokinon bu kurallara uygun olarak bulunmuştur (Tablo 3).

## TARTIŞMA

Moleküler yerleştirme, bilgisayar ortamında yapılan bir proteinin (enzim, reseptör) bir ligand ile (biyoaktif bileşikler, ilaç molekülü) kararlı bir kompleks oluşturmak için yapabileceği bağlanma etkileşiminin üç boyutlu yapısının bir tahminini sunmaktadır (22). Geliştirilen bu teknik sayesinde çeşitli hastalıklara ilişkin yeni ilaçların keşfi ve geliştirilmesinde, laboratuvar uygulamalarından önce moleküler yapılar arasındaki bağlanmalar belirlenebilmektedir. Ayrıca ADME çalışmaları da moleküler yerleştirme yöntemiyle analiz edilen moleküllerin ilaç adayı olma özelliklerinin belirlenmesinde ipuçları sağlamaktadır.

Geleneksel şifalı bitkilerin bilimsel olarak incelenmesi insan sağlığı için büyük önem taşımaktadır. Son yıllarda, doğal kaynaklar ve bu tür bitkilerin çeşitliliği, modern farmakolojik yaklaşımları tamamlamalarına izin verdiği için, geleneksel tıbbi bitkilerle ilgili çalışmalar dünya çapında giderek artmıştır. Bu çalışmada da kullanılan ligandlar dünya üzerinde oldukça yaygın olarak bulunan ve metabolik etkileri üzerinde

en çok çalışılan bitkilerin etken maddeleri ve/veya metabolitlerinden seçilmiştir.

Türkiye'de sarı kantaron, binbirdelik otu, kan otu, koyunkıranen isimleri ile bilinen dünyada ise yaygın olarak "Saint John's Wort" olarak tanınan *Hypericum perforatum* eski çağlardan beri şifalı bir bitki olarak kullanılmaktadır. Özellikle yara iyileştirici olarak ün kazanan *H. perforatum* yanıklar, yaralar, ülserler ve hayvan ısırıkları için merhem olarak kullanılmıştır. *H. perforatum* ekstraktlarında yer alan bileşikler arasında bitkinin yoğun kırmızı rengini oluşturan naftodiantronların önemli bir bileşeni olan hiperisin en iyi karakterize edilmiş moleküller arasındadır (23). Hiperisinin antibakteriyel ve antiviral etkilerinin yanısıra fototerapide antitümör özelliklerinin de olduğu bildirilmiştir. Hiperisinin antiinflamatuvar etkilerinin gösterildiği bir çalışmada LPS ile indüklenen makrofajlarda NO üretiminin ve iNOS gen ekspresyonlarının önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (24). Diğer taraftan çeşitli biyoaktivitelere sahip olan bu bileşiğin moleküler tiplendirme ve karakterizasyon üzerinde bir fikir birliği sağlanamamıştır.

Resveratrol, üzüm, yaban mersini, ahududu, kırmızı şarap, yer fıstığı, asma yaprağı ve keçi boynuzunda bulunan doğal polifenolik bir bileşiktir (25). Resveratrolün ilk olarak 1997'de anti-tümör aktiviteler gösterdiği bildirilmiştir. Daha sonraki yıllarda resveratrolün antioksidan, anti-inflamatuvar, anti-proliferatif ve anti-anjiyogenik etkilerinin olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Hemorajik şok kaynaklı karaciğer hasarı iNOS'un up-regülasyonu sonucu artan NO üretimi ile ilişkilendirilmiş ve hemorajik şoktan sonra aşırı miktarda salınan NO üretiminin azaltılması ile karaciğer hasarını ve inflamasyonunun hafiflediği bildirilmiştir (26). Buradan yola çıkarak iNOS'un up-regülasyonu zararlı NO üretiminin ana kaynağı olduğundan iNOS aktivasyonunun inhibisyonu, şoka karşı inflamatuvar yanıtı modüle etmek için umut verici bir strateji olarak düşünülmüştür. Resveratrolün metabolik ve antiinflamatuvar etkilerinden sorumlu olan temel mekanizmalar halen araştırmaların konusu olmaya devam etmektedir.

Binlerce yıldır gıda ve tıbbi bitki olarak kullanılan sarımsak (*Allium sativum*) 200'den fazla kimyasal bileşik içermektedir. Bunların içerisinde insan sağlığı açısından son derece önemli olan s-allilsistein (SAC) bileşiğidir. Taze ezilmiş sarımsak kokusuna en çok katkıda bulunan bu bileşik suda çözünür bir organosülfür bileşiğidir. SAC, sistein ile benzer bir yapıya sahip ve oldukça kararlı bir amino asittir (27). Literatürde, anti-inflamatuvar, anti-apoptotik, antihipertansif ve antioksidan etkiler dahil olmak üzere SAC'nin çeşitli biyolojik aktiviteleri bildirilmiştir. SAC'ın sahip olduğu bu faydalı etkilerin iyi bir antioksidan ve reaktif oksijen türleri (ROS) üzerindeki temizleyici etkileriyle bağlantılı olduğu üzerinde durulmaktadır. SAC'ın makrofajlarda iNOS ekspresyonunu inhibe ederek NO üretimini düzenler, böylece anti-enflamatuvar etki gösterir.

Ayrıca yüksek biyoyararlanımı (%98) nedeniyle bir antidiyabetik ve antikanser etkilerine sahip olduğu bildirilmektedir (28).

Timokinon, çörek otu (*Nigella sativa*) uçucu yağının başlıca biyoaktif bileşenidir. Yapılan çalışmalarda timokinonun anti-oksidatif, anti-inflamatuar ve anti-kanser aktivitesinin olduğu bildirilmiştir. Spesifik olarak, timokinon kanser, sepsis, diyabet, astım, ensefalomiyelit ve artrit dahil olmak üzere çeşitli hastalık modellerinde semptomları hafiflettiği gösterilmiştir (29). Timokinonun NO üretimine karşı inhibitör etkisinin olduğu bildirilmiştir. Örneğin bir çalışmada ratlarda lipopolisakkarit ile indüklenen sepsis modelinde timokinonun iNOS ve iNOS mRNA ekspresyonunu baskılayarak NO üretimini düzenlediği bildirilmiştir. Bir başka çalışmada ise ratlarda STZ ile indüklenen diyabette  $\beta$ -hücrelerinin timokinon tarafından korunduğu ve NO salınımının azaltılması yoluyla antidiyabetik etki gösterdiği ortaya konulmuştur (30).

## SONUÇ

Moleküler yerleştirme sonuçlarına göre seçilen biyoaktif bileşiklerin tamamı iNOS'a karşı inhibitör aktivite sergilemiştir. Ayrıca kenetlenme analizi sonuçlarının hepsinde moleküller aynı noktadan ana proteaza bağlanmıştır. Çalışılan biyoaktif bileşikler arasında -10.1 kcal/mol değeriyle hiperisin en düşük bağlanma enerjisi gösterdiğinden en yüksek inhibitör etkiyi sağlayabileceği öngörülmüştür. İlaç benzerliği analizine göre resveratrol, SAC, timokinonun Lipinski, Veber veya Ghose kurallarına uygun olarak bulundu. Ancak Lipinski'nin beş kuralı doğal bileşikler için her zaman geçerli olmayabilir. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration (FDA)) onaylı tüm küçük moleküllü ilaçların sadece yarısı hem kullanılır hemde "beş kuralı" ile uyumludur. Bu nedenle seçilen ligandların ilaç benzerlikleri ve moleküler yerleştirme sonuçları ilaç adayı olabilme potansiyellerinin olduğunu göstermektedir. Ancak bilgisayar simülasyonları inhibitör bileşiklerin geliştirilmesi için ilk adımdır ve daha fazla araştırma ve klinik uygulama yapılması gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

- Alderton WK, Cooper CE, Knowles RG. Nitric Oxide Synthases: Structure, Function and Inhibition. *Biochemical Journal*. 2001; 357:593–615.
- Cinelli MA, Do HT, Miley GP, Silverman RB. Inducible Nitric Oxide Synthase: Regulation, Structure, and Inhibition. *Medicinal Research Reviews*. 2020; 40(1):158-189.
- Forstermann U, Sessa WC. Nitric Oxide Synthases: Regulation and Function. *European Heart Journal*. 2012; 33(7):829-37.
- Peter M, Gayathry R, Peter VS. Inducible Nitric Oxide Synthase/Nitric Oxide System as a Biomarker for Stress and Ease Response in Fish: Implication on Na<sup>+</sup> Homeostasis During Hypoxia. *Frontiers in physiology*. 2022;13, 821300.
- Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH. Nitric Oxide: A Physiologic Messenger. *Annals of Internal Medicine*. 1994; 120: 227-37.
- Soskić SS, Dobutović BD, Sudar EM, Obradović MM, Nikolić DM, Djordjević JD, et al. Regulation of Inducible Nitric Oxide Synthase (Inos) and Its Potential Role in Insulin Resistance, Diabetes and Heart Failure. *The Open Cardiovascular Medicine Journal*. 2011; 5:153-63.
- Lee M, Rey K, Besler K, Wang C, Choy J. Immunobiology of Nitric Oxide and Regulation of Inducible Nitric Oxide Synthase. *Results and Problems in Cell Differentiation*. 2017; 62:181-207.
- Vannini F, Kashfi K, Nath N. The Dual Role of Inos in Cancer. *Redox Biology*. 2015; 6:334-43.
- Montezano AC, Touyz RM. Reactive Oxygen Species and Endothelial Function-Role of Nitric Oxide Synthase Uncoupling and Nox Family Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Oxidases. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2012; 110(1):87-94.
- Kröncke KD, Brenner HH, Rodriguez ML, Eitzkorn K, Noack EA, et al. Pancreatic Islet Cells are Highly Susceptible Towards the Cytotoxic Effects of Chemically Generated Nitric Oxide. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1993; 8;1182 (2): 221-9.
- Fujimoto M, Shimizu N, Kunii K, Martyn JA, Ueki K, Kaneki M. A Role for iNOS in Fasting Hyperglycemia and Impaired Insulin Signaling in the Liver of Obese Diabetic Mice. *Diabetes*. 2005; 54(5):1340-8.
- Hanwell MD, Curtis DE, Lonie DC, Vandermeersch T, Zurek E, Hutchison GR. Avogadro: An Advanced Semantic Chemical Editor, Visualization, and Analysis Platform. *Journal of Cheminformatics*. 2005; 4:17.
- Ntie-Kang F, Zofou D, Babiaka SB, Meudom R, Scharfe M, Lifongo LL, et al. A Select Highly Potent and Diverse Natural Product Library from African Medicinal Plants. *PLoS One*. 2013; 30;8(10):78085.
- Zoete V, Daina A, Bovigny C, Michielin O. SwissSimilarity: A Web Tool for Low to Ultra High Throughput Ligand-Based Virtual Screening. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2016; 56, 1399–1404.
- Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissADME: a Free Web Tool to Evaluate Pharmacokinetics, Drug-Likeness and Medicinal Chemistry Friendliness of Small Molecules. *Scientific Reports*. 2017; 7, 42717.
- Trott O, Olson AJ. AutoDock Vina. Improving the Speed and Accuracy of Docking with a New Scoring Function, Efficient Optimization, and Multithreading. *Journal of Computational Chemistry*. 2010; 30:31(2):455-61.
- Biovia DS, 2016. Discovery Studio Modeling Environment Release 2017.
- Sadeghi M, Moradi M, Madanchi H, Johari B. In Silico Study of Garlic (*Allium Sativum L.*) -Derived Compounds Molecular Interactions With A-Glucosidase. *In Silico Pharmacology*. 2021; 9(1), 11.
- Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2001; 1; 46 (1-3) :3-26.
- Veber DF, Johnson S, Cheng, HY, Smith BR, Ward KW, Kopple KD. Molecular Properties that Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2002; 45, 2615–2623.
- Ghose AK, Viswanadhan VN, Wendoloski JJ. A Knowledge-Based Approach in Designing Combinatorial or Medicinal Chemistry Libraries for Drug Discovery. 1. A Qualitative and Quantitative Characterization of Known Drug Databases. *Journal of Combinatorial Chemistry*. 1999; 1(1): 55-68.
- Umar HI, Saliu TP, Josiah SS. In Silico Studies of Bioactive Compounds from Selected African Plants with Inhibitory Activity Against Nitric Oxide Synthase and Arginase Implicated in Asthma. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 2021; 22, 60.
- Haas P, Gaid M, Zarinwall A, Beerhues L, Scholl S. Downstream Processing of Hyperforin from *Hypericum Perforatum* Root Cultures. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2018; 126:104-107.
- Berköz M, Allahverdiyev O, Yıldırım M. Investigation of the Effect of Hyperforin and Hypericin on Inflammatory Response in RAW 264.7. *Van Tıp Dergisi*. 2018; 25(2): 124-131.
- Sahu RK, Verma VV, Kumar A, Tandon S, Chandra Das B, Hedau ST. In Silico Prediction and Interaction of Resveratrol on Methyl-Cpg Binding Proteins by Molecular Docking and MD Simulations Study. *The Royal Society of Chemistry advances*. 2022; 12(18), 11493–11504.
- Menezes M, Hierholzer C, Watkins SC, Billiar TR, Peitzman AB. The Modulation of Hepatic Injury and Heat Shock Expression by Inhibition of Inducible Nitric Oxide Synthase After Hemorrhagic Shock. *Shock*. 2002; 17, 13-18.
- Yudhistira B, Punthi F, Lin JA, Sulaimana AS, Chang CK, Hsieh CW. S-Allyl Cysteine in Garlic (*Allium Sativum*): Formation, Biofunction, and Resistance to Food Processing for Value-Added Product Development. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2022; 21(3): 2665-2687.
- Yu J, Feng L, Hu Y, Zhou Y. Effects of SAC on Oxidative Stress and NO Availability in Placenta: Potential Benefits to Preeclampsia. *Placenta*. 2012; 33(6):487-94.
- Woo CC, Kumar AP, Sethi G, Tan KHB. Thymoquinone: Potential Cure for Inflammatory Disorders and Cancer. *Biochemical Pharmacology*. 2012; 83, 443–451.
- El-Mahmoudy A, Shimizu Y, Shiina T, Matsuyama H, El-Sayed M, Takewaki T. Successful Abrogation by Thymoquinone Against Induction of Diabetes Mellitus with Streptozotocin Via Nitric Oxide Inhibitory Mechanism. *International Immunopharmacology*. 2005; 5(1), 195-207.

## Akut Poststreptokokal Glomerülonefrit ile Fındıkkıran Sendromunun Birlikteliği; Bir Olgu Sunumu

### Coexistence of Acute Poststreptococcal Glomerulonephritis with Nutcracker Syndrome: A Case Report

Esra Nagehan AKYOL ONDER\*

\*Aksaray Training and Research Hospital, Department of Pediatric Nephrology, Aksaray / TÜRKİYE

## ÖZET

Akut poststreptokokal glomerülonefrit (APSGN), sık karşılaşılan ve tam iyileşmenin sağlanabildiği, kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. Ancak eşlik eden anomaliler hastalığın seyrini zorlaştırabilir. Fındıkkıran sendromu (nutcracker sendromu, NCS), sol renal venin aort ile superior mezenterik arter arasında sıkışmasıdır ve hematüri, proteinüri, yan ve karın ağrısı gibi çeşitli semptomlarla kendini gösterir. Burada gros hematüri, ateş ve periorbital ödem şikayetleri ile birlikte APSGN ve NCS tanısı alan 12 yaşında bir erkek çocuk sunuldu. Hastamızda olduğu gibi hematüriye neden olan bazı hastalıkların birlikteliğinin tanıyı zorlaştırabileceği ve prognozu kötüleştirebileceği akılda tutulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Akut poststreptokokal glomerülonefrit, fındıkkıran fenomeni, fındıkkıran sendromu

## ABSTRACT

Acute poststreptococcal glomerulonephritis (APSGN) is a common and self-limiting condition for which complete recovery can be achieved. However, accompanying anomalies can complicate the disease prognosis. Nutcracker syndrome (NCS) is the entrapment of the left renal vein between the aorta and the superior mesenteric artery and presents with a variety of symptoms, such as hematuria, proteinuria, flank, and abdominal pain. Herein, we report a 12-year-old boy with complaints of gross hematuria, fever, and periorbital edema who was diagnosed with concurrent APSGN and NCS. It should be kept in mind that the coexistence of some diseases that cause hematuria, as in our patient, may complicate the diagnosis and worsen the prognosis.

**Keywords:** Acute poststreptococcal glomerulonephritis, nutcracker phenomenon, nutcracker syndrome

## INTRODUCTION

Acute poststreptococcal glomerulonephritis (APSGN) is the most seen acute glomerulonephritis in children, characterized by macroscopic hematuria, hypertension, and decreased levels of complement C3 (1). APSGN is an immune complex-mediated glomerular disease triggered by pharyngitis or skin infections due to group A  $\beta$ -hemolytic streptococcus (GAS) (2).

The nutcracker phenomenon (NCP) occurs when the left renal vein (LRV) is compressed between the aorta and the superior mesenteric artery (SMA) (3). The nutcracker syndrome (NCS) is defined as NCP accompanied by symptoms and signs, such as hematuria, proteinuria, and left flank pain (4). The prevalence of NCS is not fully known because definitive diagnostic criteria for NCS have not yet been established, and it is difficult to diagnose due to the variety of non-specific symptoms (3,4).

In this paper, we report on a 12-year-old boy diagnosed with concurrent APSGN and NCS. To our knowledge, this is the first reported case of the coexistence of APSGN and NCS.

## CASE REPORT

A 12-year-old boy was admitted to our hospital with complaints of gross hematuria, fever, fatigue, nausea, intermittent periorbital edema, and abdominal distension lasting for 10 days. He also had a history of a sore throat two weeks earlier and intermittent left-sided flank pain.

The examination of the patient revealed that he had gained about 4 kilograms within the past month. He was hypertensive with a blood pressure (BP) of 140/93 mmHg (95th percentile for his height – 124/78 mmHg). He had periorbital and pretibial 2+ edema, as well as ascites.

The patient's initial laboratory findings were as follows: hemoglobin, 12.4 g/dL; hematocrit, 39%; white blood cell count, 9 270/mm<sup>3</sup>; platelet count, 473 000/mm<sup>3</sup>; urea, 28 mg/dL; serum creatinine, 0.57 mg/dL; uric acid, 4.4 mg/dL; sodium, 140 mmol/L; potassium, 5.4 mmol/L; calcium, 9.4 mg/dL; phosphorous, 4.8 mg/dL; total protein, 62 g/L; albumin, 3.3 g/dL; triglyceride, 235 mg/dL; total cholesterol, 248 mg/dL; 24-hour urine protein, 56 mg/m<sup>2</sup>/h; anti-streptolysin O antibody, 1,384 IU/L; C3, 0.23 g/L (normal values: 0.6–1.5 g/L); and C4 0.37 g/L (n: 0.09–0.4 g/L). Urinalysis findings were as follows: pH, 6; density, 1,014; erythrocyte, 3+; protein, 2+; leukocytes, 3+. In the urinary microscopic examination, erythrocytes were abundant, and the leukocyte count was 10–15 cells per high-power field. Urinary Doppler ultrasonography (DUS) findings were normal, but urinary DUS showed that the left renal vein (LRV) running between the aorta and the SMA was very narrow, the anteroposterior diameter of LRV was 8 mm, and the pre-compression to compression ratio of the LRV was 3.3, consistent with NCP. On renal USG, LRV entrapment was observed, which was caused by the temporary swelling of the

kidneys due to APSGN; therefore, urinary DUS was repeated, and the findings were consistent with NCP. We started salt and fluid restrictions and administered ampicillin for GAS to prevent any possible outbreak in the community. An oral calcium antagonist and intravenous furosemide were administered as appropriate. The patient's creatinine level increased to 0.95 mg/dL on the third day and decreased to normal on the sixth day. Proteinuria that was in the nephrotic range regressed to the nephritic range, and diuresis resolved within one week. On the 10th day, his C3 level increased to 0.82 g/L. Macroscopic hematuria and nephritic-range proteinuria resolved in two weeks and two months, respectively. However, microscopic 1+ hematuria persisted for the first year after hospitalization. The patient's history of intermittent mild left-sided flank pain was associated with NCS. When his medical records were examined in terms of NCS, microscopic hematuria was 1+, and the red blood cell count was 8-10 intermittently.

## DISCUSSION

APSGN is the major cause of acute glomerulonephritis among children, especially in low-income countries and mostly caused by GAS. Herein, we report a patient with APSGN diagnosed based on hypertension, edema, and oliguria with macroscopic hematuria that developed two weeks after high ASO titers during an episode of pharyngitis and concurrent NCS. Streptococcal cultures are reported to be positive in 10-70% of patients (1,2). We did not identify GAS in bacteriological culture.

APSGN is a self-limiting benign disease with a low mortality rate. However, the other disease that concurrently occurs with APSGN may vary the prognosis of the disease. There are a few reports in the literature describing the coexistence of APSGN with congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT), Henoch-Schönlein purpura, and immunoglobulin A nephropathy (IgAN) (5). Tasic et al. reported that 2.6% of their patients with APSGN had CAKUT (5). Patients with a solitary kidney and bilateral renal impairment have been shown to have a worse prognosis (5,6).

To the best of our knowledge, this is the first report in the literature concerning the coexistence of APSGN with NCS, a rare vascular entrapment disorder that presents with a variety of symptoms, such as hematuria, proteinuria, flank and abdominal pain, varicocele, dysmenorrhea, and fatigue (3,4). The diagnosis of NCS is challenging due to the presence of various non-specific clinical criteria and the existence of asymptomatic patients with a normal variant of dilatation of the LRV (4). A pre-compression to compression ratio of LRV over 2.25 has been reported to have more than 91% specificity and sensitivity for NCS (7). In this case report, the patient's history of intermittent microscopic hematuria, left flank pain,

and urinary DUS findings were consistent with NCS. The diagnosis of NCS was made incidentally during an episode of APSGN. The prognosis of the patient was excellent; however, microscopic hematuria and flank pain persisted intermittently over the one-year follow-up following the APSGN episode. Whether the ongoing microscopic hematuria was due to NCS or a long-term complication of APSGN needs further evaluation based on the long-term follow-up data of the patient. The antibodies and complement proteins activated during GAS infection in APSGN causes deposits in glomeruli (1,2). The local deposition of the immune complex in patients with APSGN can cause compression and congestion of the renal venous system and lead to NCS or the exacerbation of pre-existing NCS. Since there was no imaging before the APSGN episode in our patient, we cannot comment on whether NCS developed due to ASPGN.

The literature includes case reports on the coexistence of some diseases with NCS (8,9). Imai et al. reported a rate of 6.8% prevalence for LRV entrapment in IgAN, but they were not able to demonstrate a causal relationship between NCS and IgAN (8). In another study, it was suggested that due to the lack of information on NCP in the past, some NCS cases with hematuria were misdiagnosed with glomerular nephritis and treated with immunosuppressive agents (9). However, there is no report in the literature referring to the coexistence of APSGN and NCS. The combination of these two diseases may increase the complexity of the diagnosis and disease management.

## CONCLUSION

Hematuria is one of the main presenting symptoms of kidney disease in children. The coexistence of some diseases with APSGN that cause hematuria, as in our patient, can complicate the diagnosis and worsen the prognosis. These patients must be carefully examined for etiological causes.

### Patient consent:

Informed consent was obtained from the patient and his legal guardian.

## REFERENCES

- Ong LT. Management and outcomes of acute post-streptococcal glomerulonephritis in children. *World J Nephrol.* 2022;11:139-45.
- Brant Pinheiro SV, de Freitas VB, de Castro GV, Rufino Madeiro BC, de Araújo SA, Silva Ribeiro TF, et al. Acute Post-Streptococcal Glomerulonephritis in Children: A Comprehensive Review. *Curr Med Chem.* 2022;29:5543-59.
- Meyer J, Rother U, Stehr M, Meyer A. Nutcracker syndrome in children: Appearance, diagnostics, and treatment - A systematic review. *J Pediatr Surg.* 2022;57:716-22.
- Gulleroglu K, Gulleroglu B, Baskin E. Nutcracker syndrome. *World J Nephrol.* 2014;3:277-81.
- Tasic V, Ristoska-Bojkovska N, Gucev Z, Lozanovski VJ. Poststreptococcal glomerulonephritis in children with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Ren Fail.* 2015;37:1440-3.
- Fujinaga S, Hirano D, Nishizaki N, Kanai H, Ohtomo Y, Kaneko K, et al. Unfavorable outcome in a child with megaureter-megacystis syndrome complicated by mild acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Pediatr Int.* 2010;52:895-6.
- Hangge PT, Gupta N, Khurana A, Quencer KB, Albadawi H, Alzubaidi SJ, et al. Degree of Left Renal Vein Compression Predicts Nutcracker Syndrome. *J Clin Med.* 2018;7:107.
- Imai N, Shirai S, Shibagaki Y, Kimura K. Nutcracker phenomenon in IgA nephropathy. *Clin Kidney J.* 2014;7:325-6.
- Ma Z, Liu X, Ning Y, Shao J, Liu W, He X. Nutcracker phenomenon in combination with glomerular nephritis in isolated hematuria patients. *Int Urol Nephrol.*

## Akut Pankreatitte Psödokistin Nadir Komplikasyonu Olan Venöz Trombüs ve Buna Bağlı Gelişen Asit ve Splenomegali Olgusu

A Case of Venous Thrombus, a Rare Complication of Pseudocyst in Acute Pancreatitis, and Associated Acid and Splenomegaly

Ali GÖKÇE<sup>1\*</sup>, Burcu DİKEÇ GÖKÇE<sup>1</sup>, Ahmet UYANIKOĞLU<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Harran Üniversitesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Şanlıurfa / TÜRKİYE

<sup>1</sup>Harran Üniversitesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Şanlıurfa / TÜRKİYE

### ÖZET

Akut pankreatitin geç dönem (>4 hafta) komplikasyonu olan psödokist ve psödokistin gelişmesine bağlı nadir görülen splenomesenterik venöz tromboz (SMVT), asit, splenomegali gelişebilmektedir. Pankreatitin vasküler komplikasyonları morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Venöz komplikasyonlar arasında SMVT ve buna sekonder gelişen komplikasyonlar yer alır. Tedavi edilmezse ölümcül olabilir. Olgumuzda akut pankreatitin nadir görülen ve kolaylıkla gözden kaçabilen bir komplikasyonu olan SMVT 'nin görüntüleme bulgularını ve klinik yaklaşımı ile kısa bir derleme sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Akut pankreatit, psödokist, tromboz

### ABSTRACT

Splenomesenteric venous thrombosis (SMVT), ascites and splenomegaly may develop due to the development of pseudocyst and pseudocyst, which are late complications of acute pancreatitis (>4 weeks). Vascular complications of pancreatitis are an important cause of morbidity and mortality. Venous complications include SMVT and secondary complications. It can be fatal if left untreated. In our case, a brief review is presented with the imaging findings and clinical approach of SMVT, a rare and easily overlooked complication of acute pancreatitis.

**Keywords:** Acute pancreatitis, pseudocyst, thrombosis

\*Ali GÖKÇE

Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
İç Hastalıkları, Şanlıurfa / TÜRKİYE  
E-mail: draligokce91@gmail.com  
ORCID: 0000-0001-8813-713X

Geliş Tarihi : 20.12.2023  
Kabul Tarihi : 20.04.2023



## GİRİŞ

Akut Pankeatit(AP) normal şartlarda inaktif halde bulunan fakat çeşitli etyolojik faktörler (safra yolu hastalıkları, alkol, travma, enfeksiyöz nedenler, vs) ile aktif hale geçen sindirim enzimlerinin pankreas dokusu ve çevre dokulara karşı oluşturdukları sindirme işlemi ve yaygın inflamasyonun oluşması ile karakterize ve sık görülen bir patolojidir. Dünya genelinde AP nedenlerinin derlendiği bir çalışmada AP'in ilk 3 nedenini; %42 akut biliyer pankreatit, %21 akut alkolik pankreatit ve %18'i idiyopatik AP oluşturmaktadır (1). Karın ağrısı ile gelen her hastada AP mutlaka akla gelmelidir. Tanı kriterleri, karın ağrısı ile birlikte serum amilaz-lipaz düzeylerinin normalin 3 katından daha fazla yükselmesi, buna eşlik eden görüntüleme bulgularının varlığıdır. Abdominal ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans görüntüleme (MRG) uygulanabilir. AP tanısı yukarıda tanımlanan 3 kriterden ikisi varsa konulur (2). Pankreatit sırasında pankreatik ödem ve bir sonraki aşama olarak pankreas nekrozu ve hemorajik infarktlar ortaya çıkabilmektedir. Psödokist oluşumu akut pankreatitin en sık görülen komplikasyonudur; bunun dışında lokal komplikasyon olarak paralitik ileus, obstrüksiyon, intraabdominal ve peripankreatik sıvı koleksiyonları, nekroz , apse görülebilir. Pankreasta ve çevresinde kanama ise seyrek görülen komplikasyonlarından (3). Bu olgumuzda akut pankreatitin komplikasyonu olan psödokist gelişmesine bağlı nadir görülen splenomesenterik venöz tromboz (SMVT) ve buna bağlı varis ve asit gelişen hasta olgusu sunulmuştur.

## OLGU

Daha önce koroner arter hastalığı olduğu bilinen 71 yaşında erkek hasta, batında şişlik şikayeti ile polikliniğe başvurdu. Özgeçmişinde 10 ay önce akut pankreatit geçirme öyküsü mevcuttu. Plavix 1X75 mg, vasoxen 1X5 mg,panto 1x40 mg kullanıyordu. Genel durumu iyi, şuur açık, oryante – koopereydi; nabız: 102/dakika, solunum sayısı: 24/dakika, vücut ısısı: 37,2°C (aksiller), kan basıncı: 110/60 mmHg olarak ölçüldü. Gastrointestinal sistem muayenesinde epigastrik bölgede hassasiyet dışında bulguya rastlanmadı. Diğer sistemler doğaldı. Viral serolojisi negatif geldi. Hasta kardiyojolojiye konsulte edildi. Yapılan ekoda EF:%40 MY:2 TY:MİN SPAB :N RV : 3,7 cm , hastada mevcut asit kardiyak nedenli düşünülmedi. Asit etyolojisi araştırıldı. Abdomen USG ' de: Karaciğer normal,ana portal ven çapı hilusta 12 mm ölçüldü. Perihepatik, perikolesistik, perisplenik alanda ve barsak ansları arasında en derin yerinde 12 cm 'ye ulaşan efüzyon izlendi. Hastaya tanısal parasentez yapıldı. Portal tipte asit gelen hasta etyolojiye yönelik MRG istendi. Hastaya MRG çekildi: karaciğer parankımı normal ,pankreas baş ve gövde kesiminde ölçülebilen en geniş yerinde 17x6 cm boyutlarında lobule konturlu yoğun içerikli pseudokistik lezyon izlendi. Portal tipte asit gelince yapılan endoskopide tanı: özofagus varisi(grade 1), fundus varisi (grade 2), portal hipertansif gastropati (proksimal, hafif) saptandı. Hastaya propranolol 2x0,5mg, desal 1x40 mg, aldactone 1x25 mg

başlandı. Porta-splenik ven trombozu açısından değerlendirme için BT anjiçekildi. ÇekilenBT anjioda :SMVT saptandı. Hastaya pseudokist tedavisi için alınan karar ile hastaya endoskopik drenaj yapıldı. Hasta bir haftalık takipten sonra poliklinik takibine alınarak taburcu edildi.

**Tablo 1.** Hastanın laboratuvar değerleri

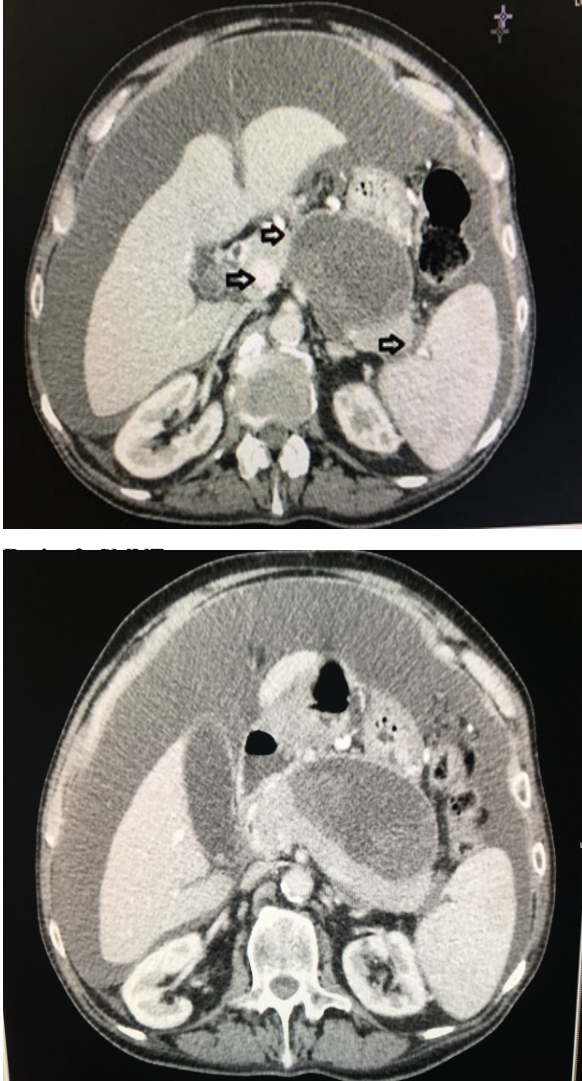
Labaratuvar testi	Geliş değerleri
Ast (U/L)	19
Alt (U/L)	26
Kreatinin (mg/dl)	0,7
Amilaz (U/L)	96
T.bilirubin (mg/dl)	0,7
LDH (U/L)	150
CRP (mg/dl)	18
Beyaz Küre(/mm <sup>3</sup> )	5,500
Hb(gr/dl)	9,6
dCa (mg/dL)	8,1

## TARTIŞMA

Akut pankreatitin lokal komplikasyonları akut peripankreatik sıvı toplamayı içerir ;pankreas psödokist, akut nekrotik koleksiyon , ve duvarlı nekrozdur. Akut peripankreatik sıvı koleksiyonları ve akut nekrotik koleksiyonlar pankreatit başlangıcından dört haftadan kısa bir süre sonra gelişebilirken, pankreas psödoksist ve nekroz duvarlı genellikle akut pankreatit başlangıcından 4 hafta sonra ortaya çıkar. Hem akut nekrotik sıvı koleksiyonları hem de nekroz duvarlı enfekte olabilir. SMVT, nekrotizan akut pankreatitli hastaların yaklaşık yüzde 50'sinde gelişir ve nekroz yokluğunda nadir olup psödokistin nadir bir komplikasyonudur (4,5).Bizim hastamızda 10 ay önce ağır pankreatit geçirmiş, pankreatitin komplikasyonu olan psödokistin nadir bir komplikasyonu olan SMVT gelişti. Akut pankreatitli hastalarda SMVT komplikasyonları nadirdir(6).AP komplikasyonların ve hastalık ciddiyetinin değerlendirilmesi ve girişim kılavuzluğu açısından MRG, USG ve BT'ye tercih edilir. MRG pankreas parankiminin, pankreatik yumuşak doku ve vasküler yapının tek seansta değerlendirilmesini sağlayan değerli bir görüntüleme yöntemidir(7). Bizim hastamızda da ilk BT çekildi. Çekilen BT;pankreasta psödokist??,kitle?? denilince MRG çekildi, çekilenMRG de psödokist denildi. Drenaj, semptomatik olan, hızla genişleyen psödokistlere sahip veya tıbbi yönetimle iyileşmeyen enfekte bir psödokistin bir sonucu olarak sistemik hastalığı olan hastalar için endikedir (8). Bizim hastamızda da 17x6 cm psödokist saptandı. Endoskopik ve daha az yaygın olarak perkütan drenaj yaklaşımları cerrahi tekniklerin yerini büyük ölçüde almıştır(9). Bizim hastamızda da endoskopik drenaj planlandı. Pankreas psödokistlerinin endoskopik drenajının ancak cerrahi ve girişimsel radyoloji uzmanlığı ve yedeği mevcutsa yapılması önerilir(10). Hastamızda

gastroenteroloji, genel cerrahi ve girişimsel radyolojinin dahil olduğu kurula sunuldu. AP genellikle iyileşir ve pankreas intakt kalır. Ancak sigara içen, alkol kullanan ve erkek hastaların çoğunda rekürren AP ve kronik pankreatit riski yüksektir. Mortalitesi %1-%7 olup, pankreatik nekroz geliştiğinde %20'dir. Persistan organ yetmezliğinde mortalite %60'a kadar çıkmaktadır.

**Resim 1.** Pankreatik psödokist ve asit görüntüsü



## SONUÇ

Akut pankreatit komplikasyon geliştiğinde yüksek mortalite ile seyreden bir hastalıktır. Akut pankreatitin komplikasyonu olan psödokistin nadir bir komplikasyonu olarak gelişen splenomesenterik venöz tromboza bağlı gelişen asit, varis gibi komplikasyonların da olabileceği unutulmamalıdır.

Etik Onam: Olgu sunumu için hastadan aydınlatılmış yazılı onam alındı.

Bilgilendirilmiş Onam: Hastadan sözlü onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

## KAYNAKLAR

1. Zilio MB, Eyff TF, Azeredo-Da-Silva ALF, Bersch VP, Osvaldt AB. A systematic review and meta-analysis of the aetiology of acute pancreatitis. *HPB (Oxford)*. 2019 Mar;21(3):259-267. doi: 10.1016/j.hpb.2018.08.003. Epub 2018 Sep 22. PMID: 30249509.
2. Goodchild G, Chouhan M, Johnson GJ. Practical guide to the management of acute pancreatitis. *Frontline Gastroenterol*. 2019 Jul;10(3):292-299. doi: 10.1136/flgastro-2018-101102. Epub 2019 Mar 2. PMID: 31288253; PMCID: PMC6583768.
3. Yekenkrul, E. , Yaşar, M., Yekenkrul, D. & Iskender, A. (2018). Intraabdominal Bleeding Due to Acute Pancreatitis: A Case Report. *Duzce Medical Journal*, 20 (3), 87-89. DOI: 10.18678/dtfd.463408
4. Easler J, Muddana V, Furlan A, et al. Inpatients with acute pancreatitis, portosplenomesenteric venous thrombosis is associated with pancreatic necrosis and usually has a benign course. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 854.
5. Nadkarni NA, Khanna S, Vege SS. Splanchnic venous thrombosis and pancreatitis. *Pancreas*. 2013 Aug;42(6):924-31. doi: 10.1097/MPA.0b013e318287cd3d. PMID: 23587854.
6. Harris S, Nadkarni NA, Naina HV, Vege SS. Splanchnic vein thrombosis in acute pancreatitis: a single-center experience. *Pancreas*. 2013 Nov;42(8):1251-4. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182968ff5. PMID: 24152951.
7. Porter KK, Cason DE, Morgan DE. Acute Pancreatitis: How Can MR Imaging Help. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2018 Aug;26(3):439-450. doi: 10.1016/j.mric.2018.03.011. PMID: 30376980.
8. Alali A, Mosko J, May G, Teshima C. Endoscopic Ultrasound-Guided Management of Pancreatic Fluid Collections: Update and Review of the Literature. *Clin Endosc*. 2017 Mar;50(2):117-125. doi: 10.5946/ce.2017.045. Epub 2017 Mar 30. PMID: 28391671; PMCID: PMC5398360.
9. Baron TH, Harewood GC, Morgan DE, Yates MR. Outcome differences after endoscopic drainage of pancreatic necrosis, acute pancreatic pseudocysts, and chronic pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endosc*. 2002 Jul;56(1):7-17. doi: 10.1067/mge.2002.125106. PMID: 12085029.
10. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol*. 2013 Jul-Aug;13(4 Suppl 2):e1-15. doi: 10.1016/j.pan.2013.07.063. PMID: 24054878.

## Atipik Yerleşimli Herpes Zoster Olgusu

### An Atypical Presentation of Herpes Zoster Case

Uğur ERGÜN\*

\*Demirci Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları, Manisa / TÜRKİYE

## ÖZET

Akut herpes zoster, geçmiş yıllarda varicella zoster virüsü ile enfekte olmuş ve latent kalmış kişilerde yaşamın ileriki yıllarda virüsün genellikle reaktif olmasıyla zona olarak bilinen klinik durumdur. İmmunsistemi etkileyen birçok faktör kaynaklı ortaya çıkmaktadır. Ağrılı ve derideki veziküller döküntü başlıca bulgularıdır. Belli başlı dermatom ve tutulum alanları olan bu hastalığı ön kol gibi atipik yerleşim gösteren olgular çok nadir görülmektedir. Tedavide öncelikle anti viral ile analjezik tedavi verilmektedir. Atipik yerleşim gösteren ön kol C8-T1 arası dermatom hattında etkili olan akut herpes zosterli olguyu literatüre katkı amaçlı sunduk.

**Anahtar Kelimeler:** Zona, ön kol, atipik yerleşim

## ABSTRACT

Acute herpes zoster is the clinical condition known as shingles, in which the virus usually reactivates in later years of life in people who have been infected with the varicella zoster virus in the past years and remain latent. It is caused by many factors that affect the immune system. Painful and vesicular rash on the skin are the main findings. Cases with atypical localization such as the forearm of this disease, which has certain dermatomes and areas of involvement, are very rare. In the treatment, primarily antiviral and analgesic therapy is given. We presented a case of acute herpes zoster, which was effective in the dermatome line between the forearm C8-T1 with atypical localization, to contribute to the literature.

**Keywords:** Herpes zoster, forearm, atypical presentation

## GİRİŞ

Akut herpes zoster, geçmiş yıllarda varicella zoster virüsü ile enfekte olmuş ve latent kalmış kişilerde yaşamın ileriki yıllarda virüsün genellikle reaktive olmasıyla zona olarak bilinen klinik durumdur. İmmunitesi sağlam ek bir hastalığı olmayan kişilerde hastalık ılımlı seyrederken; immunitesi zayıf ve kronik hastalıkları mevcut olan kişilerde hastalık ağır şiddetli seyredebilmektedir (1,2).

Zona tipik olarak bir veya iki duyuşal dermatom alanında, vücut orta hattını geçmeyen veziküler lezyonlarla karakterizedir. Klinik tablo döküntüler ortaya çıkmadan 48-72 saat önce tutulan dermatomda şiddetli ağrıyla başlar. Makülopapüler döküntü yerini ağrılı kaşıntılı veziküler döküntülere bırakır. Tutulum yerleri sıklıkla torakal, baş bölgesi gangliyonları olarak bilinmektedir. Ancak azda olsa servikal, lumbal ve sakral gangliyon tutulumlarında görülmektedir (3).

Bu yazımızda ön kol düzeyinde görülen zona hastalığının atipik yerleşimli olması ve çok sık görülmemesi nedeniyle literatüre katkı amaçlı sunmayı amaçladık.

## OLGU

66 yaşında kadın hastanın, 7 gün önce başlayan sol ön kolunda döküntü, kızarıklık ve ağrı yakınmaları nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Fizik muayenede sol ön kolda T1 ve C8'e uyan dermatom hattında yer yer eritemli ağrılı veziküler döküntü tespit edildi (Resim1,2).

**Resim 1.** Sol ön kol distal alanın iç yüzeyinde orta hatta eritemli kümeleşmiş veziküler döküntü



Şiddetli ağrı yakınması olan hastaya vizuel analog skala (VAS) skorlaması yapıldı ve VAS skoru 10 olarak belirlendi. Özgeçmişinde astım dışında önemli bir özellik olmayan hastanın diğer sistemik muayenesi olağandı. Laboratuvar tetkik sonuçları ise normal sınırlar içerisinde görülerek patolojik bulgu tespit edilmedi. Hastanın anamnez ve fizik muayenesi akut herpes zoster enfeksiyonu ile uyumlu olduğu

düşünüldü. Hastaya brivudin 1x125 mg per-oral, fusidik asit topikal uygulama ve analjezik tedavi başlandı. Poliklinik kontrolünde mevcut döküntülerde iyileşme olduğu ancak ağrı yakınmalarının devam etmesi üzerine algoloji bölümüne yönlendirildi.

**Resim 2.** Sol ön kol medial alanda yer yer eritemli makülopapüler, veziküler döküntü



## TARTIŞMA

Varisella zoster virus bilinen rezervuarı insan olan ve bulaşıcılığı yüksek olan bir virüstür. İki klinik tablo ile karşımıza çıkmaktadır. Çocukluk çağındaki su çiçeği tablosu ve latent bu virüsün reaktivasyonu ile oluşan zona hastalığıdır. Reaktivasyon mekanizması karışık ve net olmayıp genellikle arka kök ganglionlarına virüsün primer enfeksiyon sırasında yerleştiği ve risk faktör sonucu reaktive olduğu bilinmektedir (4,5).

Zona hastalığı, genellikle kronik hastalıklı, immunsupresif bireyler ile 45 yaş üstündekilerde sık görülmektedir. Kadın cinsiyet, immunsupresif durum, travma, diyabetes mellitus, depresyon, emosyonel stres, daha önce geçirilmiş zona hastalığı, ciddi kilo kaybı başlıca risk faktörlerindedir (6,7). Olgumuzda da kadın cinsiyet ve astım gibi kronik hastalığı olması olası riskler olarak görüldü.

Tanıda klasik prodromal ağrı, batma, yanma ve veziküler döküntüler görülmektedir. Tek taraflı etkilenen dermatom boyunca döküntüler görülür. Virus oluşan lezyonlarda birkaç gün kalabilir, immun sistemi baskılanmış kişiler dışında cilt yayılımı sık değildir (8). Olgumuzda sol ön kol medial kısmında sınırlı lezyonları gördük. Olguların %50'sinde toraks alanında, %10-15'inde trigeminşal sinir tutulumu ve T3-L3 arası dermatomlar sık görülmektedir. Olgumuzda C8-T1 arası dermatom hatlarında tutulum olması oldukça nadir görülen bir durumdur (8). Klinikte ise lokal ağrı şiddetli olmaktadır. Ağrı reseptörlerinin inflamasyonu, ciltteki primer nöronların doku hasarı ile uyarılması sonucu oluştuğu bilinmektedir. Zonada şiddetli ağrı yanında postherpetik nevralji, oftalmik tutulum, döküntülerin sekonder enfeksiyonu da önemlidir (3).

Tedavide antiviral ilaçlar ile sekonder bakteriyel enfeksiyon riski açısından antibiyoterapi, topikal tedavi vb

seçenekler bulunmaktadır. Ağrıya yönelik analjezik tedavi ve gerektiğinde algoloji biriminden destek alınması önerilir. Temel hedef hızlı iyileşme, ağrı kontrolü, ve olabildiğince komplikasyon riskini azaltmaktır. Antiviral tedaviye erken başlamak döküntü iyileşmesini hızlandırır, şiddetini, bazı komplikasyonları azaltır (9).

### **SONUÇ**

Bu olgu sunumu ile zona hastalığının belli başlıca tutulum yerleri olduğu ancak çok nadirde olsa bazı dermatom hatlarında da görülebileceğini literatüre katkı olarak sunmak ve bu durumun engellenmesi, morbidite ve mortalitenin azaltılması amaçlı ileriye ek çalışmaları desteklemek amaçlı sunuldu.

### **KAYNAKLAR**

1. Topçu W. A., Söyletir G. ve Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 4.baskı. Nobel Tıp Kitabevleri. 2017: 1474-78.
2. Schmader K. Herpes zoster. Clin Geriatr Med. 2016; 32: 539–53.
3. Tyring SK. Management of herpes zoster and postherpetic neuralgia. J Am Acad Dermatol 2007; 57: 136-42.
4. Gnann JW Jr, Whitley RJ. Clinical practice: herpes zoster. N Engl J Med 2002; 347: 340-6.
5. Schmader K. Herpes zoster in older adults. Clin Infect Dis 2001; 32: 1481-6
6. Arvin A. Aging, immunity and the varicella zoster virus. NEJM. 2005; 352: 2266-7.
7. Thomas SL. and Hall AJ. What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster? Lancet Infect Dis. 2004; 4: 26-33.
8. Akpınar ÇK. ve ark. Herpes Zoster Ophthalmicus That Mimics the SUNCT Syndrome. Noro Psikiyatı Ars. 2016; 53: 184-5.
9. Vrcek I., Choudhury E. and Durairaj V. Herpes Zoster Ophthalmicus: A Review for the Internist. Am J Med. 2017; 130: 21–6.