

# Ağrı Tıp Dokümanları Dergisi

CİLT:2 SAYI:3 EKİM 2024

# AĞRI TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

## EDİTÖRLER KURULU

## EDITORIAL BOARD



## İLETİŞİM

Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Tıp  
Fakültesi Dekanlığı  
Erzurum Yolu 4 Km 04100  
Ağrı – Türkiye

agritipfakultesidergisi@gmail.com

## İMTİYAZ SAHİBİ

Prof. Dr. Metin AKGÜN

Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı

## BAŞ EDİTÖR / EDITOR IN CHEF

Dr. Öğr. Üyesi Selma SEZEN

Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı

## YARDIMCI EDİTÖR / ASSISTANT EDITOR

Dr. Öğr. Üyesi Funda EKİMCİ DENİZ

Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı

## DİL EDİTÖRÜ / LANGUAGE EDITOR

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Yasin YÜKSEL

Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı

Uzm. Dr. Arkin ACAR

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahisi Kliniği

## İSTATİSTİK EDİTÖRÜ / STATISTICAL EDITOR

Prof. Dr. Seval KUL

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı

## MİZANPAJ EDİTÖRÜ / LAYOUT EDITOR

Dr. Öğr. Üyesi Yunus Emre EKŞİ

Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı

## ETİK EDİTÖRÜ/ ETICS EDITOR

Prof. Dr. Kemal BAKIR

Erzurum Teknik Üniversitesi, Edebiyat Fakültesi, Felsefe Bölümü

## TEMEL TIP BİLİMLERİ / BASIC MEDICAL SCIENCES

Dr. Öğr. Üyesi Seda ÇELİK

Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Yunus Emre EKŞİ

Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı

## DAHİLİ TIP BİLİMLERİ / INTERNAL MEDICAL SCIENCES

Dr. Öğr. Üyesi Funda EKİMCİ DENİZ

Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı

## CERRAHİ TIP BİLİMLERİ / SURGICAL MEDICAL SCIENCES

Prof. Dr. Evren DİLEKTAŞLI

Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Bölümü

Doç. Dr. Tolga KALAYCI

Bafra Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Bölümü

Dr. Öğr. Üyesi Ezgi KARATAŞ

Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Op. Dr. Serkan CEYHAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Eskişehir Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi,  
Dahili Tıp Bilimleri Bölümü

## SEKRETER / SECRETARY

Arş. Gör. Feyza BURUL

Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı

# AĞRI TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

## EDİTÖRLER KURULU

## EDITORIAL BOARD



## İLETİŞİM

Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Tıp  
Fakültesi Dekanlığı

Erzurum Yolu 4 Km 04100

Ağrı – Türkiye

[agritipfakultesidergisi@gmail.com](mailto:agritipfakultesidergisi@gmail.com)

# AĞRI TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

## EDİTÖRLER KURULU

## EDITORIAL BOARD



## İLETİŞİM

Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Tıp  
Fakültesi Dekanlığı  
Erzurum Yolu 4 Km 04100  
Ağrı – Türkiye

agritipfakultesidergisi@gmail.com

Prof. Dr. Metin AKGÜN

Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Selma SEZEN

Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Funda EKİMCİ DENİZ

Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Seda ÇELİK

Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Yunus Emre EKŞİ

Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Evren DİLEKTAŞLI

Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Bölümü

Doç. Dr. Tolga KALAYCI

Bafra Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Bölümü

Dr. Öğr. Üyesi Ezgi KARATAŞ

Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Op. Dr. Serkan CEYHAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Eskişehir Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi,  
Dahili Tıp Bilimleri Bölümü

Prof. Dr. Kemal BAKIR

Erzurum Teknik Üniversitesi, Edebiyat Fakültesi, Felsefe Bölümü

Prof. Dr. Seval KUL

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Yasin YÜKSEL

Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı

Dr. Öğretim Üyesi Arkın ACAR

Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi İdeal Beraa YILMAZ KARTAL

Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Murat KARTAL

Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı

Uzm. Dr. Arkın ACAR

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahisi Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Ergin TAŞKIN

Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı

Gülpınar ASLAN

Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Anabilim Dalı

## Genel Bilgiler

Ağrı Tıp Fakültesi Dergisi (Ağrı Medical Journal; Ağrı Med J) Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin resmi yayın organı olan bilimsel bir dergidir. Ağrı Tıp Fakültesi Dergisi yılda 3 defa (Şubat, Haziran ve Ekim), Türkçe veya İngilizce olarak sadece DergiPark üzerinden yapılan çevrimiçi (onli ne) başvuruları kabul etmektedir ve herhangi bir başvuru veya işlem ücreti talep etmemektedir.

## Amaç

Ağrı Tıp Fakültesi Dergisi olarak öncelikli amacımız ülkemizde bilimsel standartlara uygun, bilimsel değeri yüksek, kaliteli ve güncel yayınlar içeren ve kolay erişilebilir bir yayın organı oluşturmaktır. Ülkemiz için öncelikli olarak belirlediğimiz hedeflere ulaşıldıktan sonra, öncelikli amacımızdan taviz vermeden, Ağrı Tıp Fakültesi Dergisi'nin tüm dünyada görünürlüğünü ve kullanılabilirliğini arttırmayı amaçlamaktayız.

## Kapsam

Ağrı Tıp Fakültesi Dergisi tıp bilimlerindeki (temel tıp bilimleri, dahili tıp bilimleri ve cerrahi tıp bilimleri) tüm etik yönergelere uygun olarak hazırlanmış klinik ve deneysel araştırma makalelerini, olgu sunumlarını, derleme makaleleri, teknik notlar ve editöre mektupları yayınlamaktadır.

## Değerlendirme İlkeleri

Ağrı Tıp Fakültesi Dergisi bağımsız çift kör hakem ilkesine dayanan, açık erişimli ve çevrimiçi bir yayın organıdır. Ağrı Tıp Fakültesi Dergisi daha önce yayınlanmamış veya başka bir yerde yayınlanmak üzere gönderilmemiş orijinal yayınları yayımlayarak tıp literatürüne katkı sağlamayı amaçlamaktadır. Ağrı Tıp Fakültesi Dergisi'ne, kabul edilme sürecindeki değerlendirilmelerde aranan temel özellik 'bilim literatürüne katkı ve özgünlüktür'.

Ağrı Tıp Fakültesi Dergisi 'Şeffaflık ve Akademik Yayıncılık En İyi Uygulamalar İlkelerine' (Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing) uygun olarak yayınlamaktadır. Ağrı Tıp Fakültesi Dergisi'nin editöryal ve yayın süreçleri, Uluslararası Medikal Dergisi Editörleri Komitesi (International Committee of Medical Journal Editors) (ICMJE), Dünya Tıbbi Editörler Birliği (World Association of Medical Editors) (WAME), Bilim Editörleri Konseyi (Council of Science Editors) (CSE), Yayın Etiği Komitesi (Committee on Publication Ethics) (COPE), Avrupa Bilim Editörleri Derneği (European Association of Science Editors) (EASE) ve Ulusal Bilgi Standartları Örgütü (National Information Standards Organization) (NISO) yönergelerine uygun olarak şekillendirilmiştir.

Ağrı Tıp Fakültesi Dergisi'ne gönderilen yazılarda tüm yazarların bilimsel katkıları bulunmalıdır. Yazar olarak belirlenen isimler çalışmayı planlamalı veya yapmalı veya yazıyı yazmalı veya revize etmelidir. Ayrıca tüm yazarlar makalenin son halini kabul etmelidir.

Makalelerin tıbbi ve etik sorumluluğu yazarlara; telif hakları Ağrı Tıp Fakültesi Dergisi'ne aittir. Makalenin içeriğinde bulunan tüm metin, şekil ve kaynaklardan yazarlar sorumlu olup; kullanılan

şekil, tablo veya başka resimlerin telif izinlerinin temini yazarların görevidir. Bahsedilen konular nedeniyle dergiye yapılacak hak taleplerinden yazarlar sorumludur. Çalışmada herhangi bir finansal destek ya da materyal desteği alındıysa, yazarlar tarafından ilişkinin türü de açıkça belirtilerek (danışman, başka anlaşmalar) beyan edilmelidir. Ayrıca herhangi bir ticari ürün, ilaç, ilaç şirketiyle bir ilişki varsa bu durum açıkça belirtilmelidir. Herhangi bir destek veya ilişki mevcut değilse bu durum da başvuru sırasında ve başlık sayfasında açıkça belirtilmelidir.

Yayınlanan makalelerdeki veriler, fikirler ve ifadelerden yazarlar sorumludur ve editörler, editör kurulu, yayıncı ve Ağrı Tıp Fakültesi Dergisi bu konularda herhangi bir sorumluluk kabul etmemektedir.

Tüm makaleler Telif Hakkı Devir Formu eşliğinde gönderilmelidir. Bu form tüm yazarlar tarafından başlık sayfasındaki isim sırasına göre imzalanmalıdır. Bu formu imzalayarak yazarlar, makalenin ve verilerin daha önce başka bir yere gönderilmediği veya başka bir yerde yayınlanmadığını, yazarların makaleye bilimsel katkısının olduğunu ve sorumlulukları kabul ettiklerini beyan etmiş olacaklardır. Telif Hakkı Devir Formu ile yüklenilmeyen yazılar değerlendirilmeye alınmayacaktır.

## Makalelerin Formatı

Makaleler "MS Word" programı formatında, "Times New Roman 12 punto" yazı stiliyle, 1,5 kat satır boşluklu ve her iki yana yaslı olarak yazılmalıdır. Sayfa düzeni A4 sayfa boyutunda, üst, alt, sağ ve soldan 2,5 cm girintili olmalıdır. Makaleler açık, kısa ve akıcı bir Türkçe veya İngilizce ile yazılmalı, imla kurallarına uyulmalıdır.

Türkçe dilinde gönderilen makalelerin gönderildiği metin dosyasının içinde sırasıyla: Türkçe başlık, Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce başlık, İngilizce anahtar kelimeler, makalenin metinleri, kaynaklar, her sayfada bir tablo olmak üzere tablolar ve son sayfada şekillerin (varsa) alt yazıları şeklinde olmalıdır.

İngilizce dilinde gönderilen makalelerin gönderildiği metin dosyasının içinde sırasıyla: İngilizce başlık, İngilizce anahtar kelimeler, Türkçe başlık, Türkçe anahtar kelimeler, makalenin metinleri, kaynaklar, her sayfada bir tablo olmak üzere tablolar ve son sayfada şekillerin (varsa) alt yazıları şeklinde olmalıdır.

Metin dosyanızın içinde, yazar isimleri ve kurumlara ait bilgi, makalede kullanılan şekil ve resimler olmamalıdır.

## MAKALE YÜKLENMESİ SIRASINDA İSTENİLEN BELGELER

### 1. Başlık sayfası (Title Page)

- Makale Başlığı (Full Title) (Türkçe ve İngilizce olarak, herhangi bir kısaltma olamadan ve ele alınan konuyu açıklayıcı olarak)
- Makalenin kısa başlığı (Short Title)
- Tüm yazarların tam isimleri ve kurumları
- Tüm yazarların ORCID numaraları

- Sorumlu yazarın adı, adresi, e-posta adresi, telefon ve faks numarası

- Varsa, çalışmanın sunulduğu bilimsel toplantının yer ve tarihi.

- Çalışma için herhangi bir mali destek alınmışsa veya yazarlar arasında çıkar çatışması mevcut ise onun belirtilmesi.

## 2. Makale sayfası (Manuscript)

- Öz (Araştırma makaleleri için en fazla 250 kelime içeren yapılandırılmış ve anahtar kelimeleri içeren, vaka sunumları için en fazla 150 kelime içeren yapılandırılmış ve anahtar kelimeleri içeren)

- Ana Metin (Araştırma makaleleri için giriş, gereç ve yöntem, bulgular, tartışma ve kaynaklar alt başlıklarını içeren, vaka sunumları için giriş, olgu sunumu, tartışma ve kaynaklar bölümünü içeren)

## 3. Araştırma makaleleri için Etik Kurul Onam Formu (Karar numarası ve tarihi içeren)

- (Ethical Approval Form)

## 4. Vaka sunumları için hasta (lar) dan alınmış Bilgilendirilmiş Onam Formu

- (Informed Consent)

## 5. Mevcut ise ayrı sayfada hazırlanmış Tablolar sayfası (ayrı bir MS Word sayfasında)

- (Tables)

## 6. Mevcut ise konu ile alakalı Resimler

- (Figures)

## 7. Telif Hakkı Devir Formu

- (Copyright Transfer Form)

## 8. Yazar Katkı Formu

- (Author Contribution Form)

## 9. Başlık Sayfası (Title Page)

Başlık sayfası makale yükleme süreci sırasında tüm makale türlerinde ayrı bir belge olarak "MS Word" programı formatında yüklenmelidir.

Başlık sayfası makalenin ana başlığını, kısa başlığını, makaleye katkısı olan yazarların isimlerini ve kurumlarını içermeli ve aşağıdaki sıra ile bilgiler verilmelidir:

- Makale Başlığı (Türkçe ve İngilizce olarak, herhangi bir kısaltma olmadan ve açıklayıcı olarak)
- Makalenin kısa başlığı
- Tüm yazarların tam isimleri ve kurumları
- Tüm yazarların ORCID ID numaraları
- Sorumlu yazarın adı, adresi, e-posta adresi, telefon ve faks numarası

- Varsa, çalışmanın sunulduğu bilimsel toplantının yer ve tarihi.
- Çalışma için herhangi bir mali destek alınmışsa veya yazarlar arasında çıkar çatışması mevcut ise onun belirtilmesi.

## Makalelerin Yapılanması

### Bilimsel Araştırma Makaleleri İçin

Bilimsel araştırma makaleleri klinik gözlemleri, yeni teknikleri veya laboratuvar çalışmalarını içeren klinik araştırmaları içerir.

Bilimsel araştırma makaleleri başlıklar, özetler, anahtar kelimeler, giriş, gereç ve yöntem, bulgular, tartışma, çalışmanın kısıtlılıkları ve önerileri, sonuçlar, kaynaklar, tablo/şekil/resimler ve teşekkür bölümlerinden oluşmalıdır.

Başlık, öz ve anahtar kelimeler bölümleri hem Türkçe hem de İngilizce olarak hazırlanmalıdır.

### Öz (Abstract)

Özet bölümü Türkçe ve İngilizce dillerinde 250 kelime ile sınırlı olarak yazılmalıdır. Bu bölümde kaynaklara yer verilmemelidir. Kısaltmalar mümkün olduğunca az kullanılmalıdır.

Bilimsel araştırma makaleleri için özet şu başlıkları içermelidir.

- Amaç (Aim): Çalışmanın amacı açıkça belirtilmelidir.
- Gereç ve Yöntem (Material and Method): Çalışma tarif edilmelidir, çalışmanın randomize olup olmadığı, prospektif veya retrospektif olduğu ve kullanılan istatistik yöntemler belirtilmelidir.
- Bulgular (Results): Çalışmanın detaylı sonuçları verilmelidir ve istatistiksel anlamlılık düzeyleri belirtilmelidir.
- Sonuç (Conclusion): Çalışmanın kısa özü ve sonuçların anlamını içermelidir.
- Anahtar Kelimeler (Key Words): Özette en az 3 en çok 6 anahtar kelime verilmelidir.
- İngilizce anahtar kelimeler "Tıbbi Konu Başlıkları (Medical Subject Headings [MESH])" ile uyumlu olmalıdır (<https://meshb.nlm.nih.gov/search>).

• Türkçe anahtar kelimeler MESH terimlerinin direkt çevirisi ve Türkiye bilim Terimleri'nden (<https://www.bilimterimleri.com/>) seçilmelidir.

### Ana Metin

- Giriş (Introduction): Kısaca konuyu açıklamalıdır ve literatür desteği ile çalışmanın amacı belirtilmelidir.
- Gereç ve Yöntem (Material and Method): Çalışma planı açıkça tarif edilmelidir. Çalışmanın randomize olup olmadığı, retrospektif veya prospektif oluşu, deney/deneklerin sayısı ve özellikleri ve kullanılan istatistik metodu içermelidir. Çalışmaya dahil etme ve çalışmadan çıkarma kriterleri belirtilmelidir.
- Bulgular (Results): Çalışmada elde edilen bulgular tablo ve

şekillerle verilmelidir, istatistik değerlendirme yöntemleri ile sonuçlar sunulmalıdır.

- Tartışma (Discussion): Sonuçlar tartışılmalı ve literatür ile karşılaştırılmalıdır. Çalışmanın sonucu belirtilmelidir.
- Sonuç (Conclusion): Çalışma ile elde edilen veriler tekrarlardan kaçınılarak ve tıp literatürüne hangi katkıları yaptığı vurgulanarak sergilenmelidir.
- Çalışmanın kısıtlılıkları ve Öneriler (Limitations and Suggestions): Çalışma tasarımı ve çalışmanın olgunlaştırılması sırasında karşılaşılan güçlükler açıkça belirtilmelidir. Ayrıca çalışmanın farklı araştırmacılar tarafından yapılabilmesi veya geliştirilmesi için öneriler sunulmalıdır.
- Kaynakçalar (References): Kaynakların kullanım ve düzeni ile ilgili ayrıntılı bilgiyi "Kaynakça" başlığından inceleyiniz.
- Teşekkürler (Acknowledgments): Çalışmaya yönelik herhangi bir teknik, finansal desteği ya da düzenleme katkısını (istatistik analiz, Türkçe/İngilizce değerlendirme) içermelidir.
- Çıkar Beyanname (Conflict of Interest): Yazarlar çalışma üzerinde direkt ya da potansiyel etkisi olabilecek veya yanlılığa neden olabilecek herhangi bir ilişki ve durumu belirtmek zorundadırlar. Eğer yoksa, "herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını yazarlar beyan etmektedirler" yazarak belirtmelidir.
- Yazar(lar) katkı Formu (Author[s] Contribution Form): Çalışmada ismi geçen yazarların yazıya hangi aşamada katkı oldukları belirtilmelidir.

## Vaka Sunumları İçin

Vaka sunumları nadir görülen, teşhis ve tedavisi zor veya mevcut tıbbi bilgiye katkı yapan vakaları içermelidir.

İlk sayfa Türkçe başlığı, 200 kelimeyi geçmeyen Türkçe özeti, Türkçe anahtar kelimeleri ve İngilizce başlığı, İngilizce özeti (Abstract) ve İngilizce anahtar kelimeleri (Key Words) içermelidir. Ana metin giriş, vaka sunumu, tartışma, sonuç ve kaynaklar bölümlerinden oluşmalıdır. Olgu sunumlarının kaynakça bölümü, derginin makale yazım kurallarına göre yazılmalıdır.

## Derleme Makaleleri İçin

Derleme makaleleri klinik veya laboratuvar tıbbi bilimlerin herhangi bir konusu hakkında olabilir ve literatürü derinlemesine inceler. Bu tür makaleler genellikle editörlerin daveti üzerine hazırlanır fakat diğer yazarlarca da derleme yazıları dergiye gönderilebilir.

Derleme yazılarının ilk sayfası Türkçe ve İngilizce başlık, özet ve anahtar kelimeleri içermelidir. Ayrıca tüm kaynaklar belirtilmeli ve kaynak sayısı en fazla 50 olmalıdır.

## Editöre Mektuplar İçin

Editöre mektuplar, tıp alanındaki güncel gelişmeler ve bunların bilimsel ve sosyal ilişkileri üzerine kısa yazıları içerebilir veya daha önce dergide yayınlanmış bir makale hakkında soru sorabilir veya o makaleye katkı yapabilir. Editöre mektuplar başlık ve özet bölümleri olmadan, 1000 kelimeyi aşmadan ve en fazla 10 kaynak içerecek biçimde düzenlenmelidir.

## İstatistik Bölümü

Çalışmada kullanılan istatistiksel analizler, 'Gereç ve Yöntem' bölümünde belirtilmelidir. Çalışmada kullanılan paket programına veya programlama diline atıf yapılmalı ve sürümü yazılmalıdır.

$P < 0,05$  veya  $p > 0,05$  notasyonları yerine karşılaştırma sonuçlarına ait gerçek p değerleri rapor edilmelidir ( $p = 0,002$ ;  $p = 0,695$  gibi).

Çalışmalarda varsayımların hangi testler ile test edildikleri belirtilmelidir (normallik dağılımı için Kolmogorov-Smirnov; varyans homojenliğinin testi için Levene Testi gibi). Tablolarda grup karşılaştırmaları için farklı testler kullanılmışsa hangi p değerinin hangi test sonucunda elde edildiği tablo altında dipnot ile belirtilmelidir (\*: Student's t test, \*\*: Mann-Whitney U Testi gibi).

## Kaynakça Gösterimi

Kaynaklar, yazı içinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Kaynakça bölümü yazılırken gerek metin içi gösterimde gerekse ana kaynakça bölümünde kullanılacak olan Vancouver stili. Endnote programı kullanılarak kaynakça bölümü oluşturulması sırasında mevcut olan Vancouver stilinde dergi adları uzun bir şekilde yazılı olup; dergi adları National Library of Medicine <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/> uygun olarak kısaltılmalıdır.

Metin içi gösterimde kaynakça, cümle sonunda noktadan hemen önce normal parantez içerisinde numerik rakamla veya cümle içerisinde ilgili bölümde normal parantez içerisinde numerik rakamla belirtilmelidir. Birden fazla kaynak var ise kaynaklar aralarına virgül konularak ayrılmalıdır. Birbirlerini izleyen makalelerde, ilk ve son numara '-' işareti ile ayrılarak gösterilmelidir.

Örneğin: ..... bildirilmektedir (1).

Örneğin: The faculty of the USC School of Pharmacy is active in many types of research, including Alzheimer's disease mechanisms (1), therapeutics (2), and risk factors (3).

Örneğin: Kalaycı ve ark.(8) yaptığı çalışmada.....

Örneğin: ..... bildirilmektedir (8,13,18).

Örneğin: ..... bildirilmektedir (3,13-16).

Kaynak gösterilen makalede altı veya daha az yazar varsa tüm yazarların isimleri yazılmalı; yedi veya daha fazla yazar olduğunda ilk üç yazarın ismi yazılmalı, sonrasında Türkçe kaynaklarda "ve ark.", İngilizce kaynaklarda "et al." kullanılmalıdır.

Kaynakça internet adresinden alınmış ise erişim tarihi ve erişilen internet sitesi belirtilmelidir.

Kitaptan yapılan atıflarda belirtilen format kullanılmalıdır [Yazar

AA veya Editör AA, ed. Kitabın adı. Baskı numarası (yalnızca ilk baskı dışında bir baskı ise dahil edin). Yayıncı adı; yayın yılı.]

Kitaptan yapılan atıflarda editör sayısı 6ve daha az ise tüm editörler belirtilmeli ve sonuna (eds) eklenmelidir. 7'den fazla editör bulunan kitaplarda sadece ilk 3 editör yazılmalı ve sonuna (eds) eklenmelidir.

Kitap içerisinde bir bölümden atıf yapıldığı zaman ise belirtilen format kullanılmalıdır [Bölümün yazar(lar)ı. Bölüm Başlığı. Bölüm editör(ler)i, ed(s). Kitabın adı. Baskı numarası (yalnızca ilk baskı dışında bir baskı ise dahil edin). Yayıncı adı; yayın yılı.]

#### Örnekler

1. Adams JD Jr. Alzheimer's disease, ceramide, visfatin, and NAD. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2008;7(6):492498.

2. Irwin RW, Brinton RD. Allopregnanolone as regenerative therapeutic for Alzheimer's disease: translational development and clinical promise. Prog Neurobiol. 2014;113:40-55.

3. Ridel BC, Thompson PM, Brinton RD. Age, APOE, and sex: Triad of risk of Alzheimer's disease. J Steroid Biochem Mol Biol. 2016;160:134-47.

4. Abdallah WF, Louie SG, Zhang Y, et al. Accelerates Clear Corneal Full Thickness Wound Healing. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2016;57(4):2187-94.

5. Compound Summary for CID 2083: Salbutamol. PubChem Compound Database. Accessed May 10, 2016. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2083>

6. Dorland WAN. Dorland's illustrated medical dictionary. 31st ed. Saunders Elsevier; 2007.

7. Alldredge BK, Corelli RL, Ernst ME, et al., eds. Koda-Kimble and young's applied therapeutics: the clinical use of drugs. 10th ed. Lippincott Williams and Wilkins; 2013.

8. Relling MV, Giacomini KM. Pharmacogenomics. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, eds. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12th ed. McGraw-Hill;2011:145-168.

#### Tablo, Şekiller, Ölçüm Birimleri, Kısaltmalar ve Semboller

Yazı içindeki grafik, şekil ve tablolar Arap sayıları ile numaralandırılmalıdır. Şekillerin metin içindeki yerleri belirtilmelidir.

#### Tablolar

Tablolar bilgileri etkin bir şekilde gösterir ve ayrıca bilginin istenen tüm ayrıntı seviyelerinde verilmesini sağlar. Bilgileri metin yerine tablolarda vermek genelde metnin uzunluğunu kısaltır. Her tablo ayrı bir sayfada tek sütun veya çift sütun olacak şekilde sunulmalıdır. Tabloları metindeki sıralarına göre numaralayıp, her birine kısa bir başlık verilmelidir. Her sütuna bir başlık verilmelidir.

Yazarlar açıklamaları başlıkta değil, dipnotlarda yapmalıdır. Dipnotlarda standart olmayan tüm kısaltmalar açıklanmalıdır. Dipnotlar için sırasıyla aşağıdaki semboller kullanılmalıdır: (\*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, ††, ‡‡). Varyasyonun, standart sapma ya da standart hata gibi istatistiksel ölçümleri belirtilmelidir. Metin içinde her tabloya atıfta bulunulduğuna emin olunmalıdır. Eğer yayınlanmış ya da yayınlanmamış herhangi başka bir kaynaktan veri kullanılıyorsa izin alınmalı ve onlar tam olarak bilgilendirilmelidir.

#### Şekiller

Şekiller ya profesyonel olarak çizilmeli ve fotoğraflanmalı ya da fotoğraf kalitesinde dijital olarak gönderilmelidir. Şekillerin basıma uygun versiyonlarının yanı sıra JPEG ya da GIF gibi elektronik versiyonlarda yüksek çözünürlükte görüntü oluşturacak biçimlerde elektronik dosyaları gönderilmeli ve yazarlar göndermeden önce bu dosyaların görüntü kalitelerini bilgisayar ekranında kontrol etmelidir. Şekiller ve resimler JPEG en az 300 dpi olmalıdır.

Röntgen, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans ve diğer tanısal görüntülemeler ve patolojik fotomikrografik preparatlar ve örnekler genelde tek veya çift sütun boyutlarında yüksek kalitede basılmış olarak gönderilmelidir. Bu nedenle şekillerin üzerindeki harfler, sayılar ve semboller açık ve tüm makalede eşit ve yayın için küçültüldüklerinde bile okunabilecek boyutlarda olmalıdır.

Şekiller mümkün olduğunca tek başlarına anlaşılabilir olmalıdır. Fotomikrografik patoloji preparatları iç ölçekler içermelidir. Semboller, oklar ya da harfler fonla kontrast oluşturmalıdır. Eğer insan fotoğrafı kullanılacaksa ya bu kişiler fotoğraftan tanınmamalıdır ya da yazılı izin alınmalıdır. Şekiller metinde geçiş sıralarına göre numaralandırılmalıdır. Eğer önceden yayınlanmış bir şekil kullanılacaksa, yayın hakkını elinde bulunduran bireyden izin alınmalıdır.

Şekillerin dipnotları ayrı bir sayfadan başlayarak şekiller için tablo başlıkları ve dipnotları tek aralıklı olarak ve Arap sayıları ile hangi şekle karşı geldiklerini belirterek yazınız. Semboller, oklar, sayılar ya da harfler şeklin parçalarını belirtmek için kullanıldığında, dipnotlarda her biri açıkça tanımlanmalıdır. Fotomikrografik patoloji preparatlarında iç ölçek ve boyama tekniği açıklanmalıdır.

#### Ölçüm Birimleri

Uzunluk, ağırlık ve hacim birimleri metrik (metre, kilogram, litre) sistemde ve bunların onlu katları şeklinde rapor edilmelidir. Sıcaklıklar 'Celsius derecesi', kan basıncı 'milimetre civa' cinsinden olmalıdır. Ölçü birimlerinde hem lokal hem de Uluslararası Birim Sistemleri (International System of Units, SI) kullanılmalıdır. İlaç konsantrasyonları ya SI ya da kütle birimi olarak verilir, alternatif olarak parantez içinde de verilebilir.

#### Kısaltmalar ve Semboller

Sadece standart kısaltmaları kullanın, standart olmayan kısaltmalar okuyucu için çok kafa karıştırıcı olabilir. Çalışma



başlıklarında kısaltma kullanılmasından kaçınılmalıdır. Standart bir ölçüm birimi olmadıkça kısaltmaların uzun hali ilk kullanılışlarında açık, kısaltılmış hali parantez içinde verilmelidir.

### **Teşekkür / Acknowledgment**

Yazının sonunda kaynaklardan sonra yer verilir. Bu bölümde kişisel, teknik ve materyal yardımı gibi nedenlerle yapılacak teşekkür ifadeleri yer alır.

# Contents/ İçindekiler

Editorial/ Editöryal

## HPV Vaccines

*HPV Aşıları*

Mehmet Yasin Yüksel\* Funda Ekimci Deniz .....93

Research Article/ Araştırma Makalesi

## Analysis of birth statistics, examination of caesarean rates and caesarean indications; Retrospective study

*Doğum istatistiklerinin analizi, sezaryen oranları ve sezaryen endikasyonlarının incelenmesi; Retrospektif çalışma*

Elmin Eminov\*, Ayşe Eminov .....95

Research Article/ Araştırma Makalesi

## Antimicrobial and Anti-quorum Sensing Activity of *Geranium sp.*

*Geranium sp'nin Antimikrobiyal ve Anti-quorum sensing aktivitesi*

Ülkü Zeynep Üreyen Esertaş\*, Saliha Ekşi ..... 100

Research Article/ Araştırma Makalesi

## Presence of *Helicobacter pylori* and features of endoscopic findings in patients with dry eye

*Göz kuruluğu olan hastalarda Helikobakter pylori varlığı ve endoskopik bulguların özellikleri*

Adnan Ozkahraman, Beyza Yavuzer, Kamil Yavuzer, Ozan Durmaz, Nuket Bayram Kayar, Mehmet Ali Bilgili, Yusuf Kayar\* .....105

Research Article/ Araştırma Makalesi

## Revision results in recurrent chronic dacryocystitis who previously underwent external DCR or diode laser DCR

*Daha önce eksternal DSR veya diod lazer DSR yapılan nüks kronik dakriyosistitlerde revizyon sonuçları*

Betül Dertsiz Kozan\*, Bahadır Utlu, Günay Kozan, Gönül Karataş Durusoy ..... 109

Research Article/ Araştırma Makalesi

## Comparison of non-invasive biochemical fibrosis markers according to obesity-based metabolic profile in chronic liver disease with chronic hepatitis B etiology

*Kronik hepatit B etyolojili kronik karaciğer hastalığında obezite bazlı metabolik profile göre non-invaziv biyokimyasal fibrozis belirteçlerinin karşılaştırılması*

Sedat Çiftel\* ..... 113

Case Report/Olgu Sunumu

## Tuberculous meningitis in an intravenous drug user: A case report

*Damar içi madde kullanan bir hastada tüberküloz menenjit: Olgu sunumu*

Haticenur Yıldırım, Baycan Kuş, Gözde Yılmaz, Necmi Baykan\*, Ömer Salt ..... 117

Case Report/ Olgu Sunumu

## Tortuosed dilated ureter and urinary retention due to giant gartner duct cyst

*Dev gartner kanalı kistine bağlı kıvrımlı dilate üreter ve idrar retansiyonu*

Engin Özbay\*, Ferhat Çetin, Mehmet Serikaya ..... 120

Case Report/ Olgu Sunumu

## CMV hepatitis related portal vein thrombosis "case report"

*CMV hepatiti ilişkili portal ven trombozu "olgu sunumu"*

Merve Kılıç Tekin, Enes Erbağcı\* ..... 123

Review Article / Derleme Makalesi

## Metal poisoning and chelation therapy

*Metal zehirlenmeleri ve şelasyon tedavisi*

Pınar Buluz\*, Nuri Başpınar ..... 126

Review Article / Derleme Makalesi

## A disease-based perspective of the relationship between neuroinflammation and impaired glucose metabolism

*Nöroinflamasyon ile bozulmuş glikoz metabolizması arasındaki ilişkiye hastalık temelli bakış*

Mehmet Akif Ovalı\*, Seval Perçin ..... 132

# HPV Vaccines

## HPV Aşılıarı

Mehmet Yasin Yüksel<sup>1</sup>\* Funda Ekimci Deniz<sup>1</sup>

1.Ağrı İbrahim Çeçen University, Faculty of Medicine, Department of Family Medicine

Gönderilme Tarihi: 23/10/2024

Kabul Tarihi: 24/10/2024

Yayınlanma Tarihi: 30/10/2024

\*Corresponding Author:

Mehmet Yasin Yüksel

Ağrı İbrahim Çeçen University Faculty of Medicine 04100 Ağrı/Türkiye

E-mail: myyuksele@agri.edu.tr

ORCID: 0000-0001-6067-1138

Cite this article: Yüksel MY, Ekimci Deniz F. HPV Vaccines. Ağrı Med J. 2024; 2(3):93-94.

### HPV

Human papillomavirus (HPV) is a non-enveloped, double-stranded DNA virus belonging to the papillomavirus family (1). HPV is a highly prevalent virus that can be transmitted through fissures in the skin and mucous membranes, during sexual intercourse, from contaminated surfaces, and from mother to newborn during childbirth. The virus primarily targets basal epithelial layer cells, initiating infection in these cells, and various genotypes of HPV influence their differentiation and proliferation (2,3). There are over 200 known genotypes of HPV worldwide, approximately 40 of which infect mucosal surfaces in the anogenital region. Among these, certain genotypes, particularly HPV-16 and HPV-18, are recognized as high-risk types with the potential to cause cervical cancer. In contrast, low-risk genotypes typically result in the formation of genital warts (1,4).

### Epidemiology

HPV infection is the most common sexually transmitted infection among individuals with an active sexual life, both women and men (1). It is estimated that at least 20 million people in the United States are infected, with approximately 6 million new cases reported each year. More than 90% of cervical cancer cases are attributed to HPV (5). It is estimated that about 80% of sexually active women and men will be infected with HPV at least once during their lifetime (6). Most HPV infections are asymptomatic and are typically cleared spontaneously by the immune system; however, high-risk HPV types (particularly HPV-16 and HPV-18) can lead to abnormal cellular changes that may progress to cancer as a result of persistent infections. Ninety-nine percent of cervical cancer cases have been associated with these high-risk HPV types (7). According to the World Health Organization (WHO), approximately 660,000 new cervical cancer cases were diagnosed globally in 2022, with about 350,000 deaths from the disease (8).

### Risk Factors for HPV Infection

Sexual intercourse is the main route of transmission of HPV infection (9). Several factors significantly contribute to the risk of HPV infection, including having multiple sexual partners, initiating

sexual activity at an early age, and having an uncircumcised male partner. The presence of multiple sexual partners increases the likelihood of risky encounters and facilitates the spread of HPV. The increased risk associated with uncircumcised male partners is attributed to the larger mucosal surface area on the uncircumcised penis, which raised the likelihood of infection (10). Low socioeconomic status, inadequate nutrition, and poor hygiene conditions can weaken individuals' immune systems, making them more susceptible to HPV infection. In particular, in low-income areas, a lack of access to medical resources leads to more frequent and severe occurrences of these infections. Other infections, such as HIV, genital herpes, and chlamydia, increase the likelihood of HPV developing into a persistent infection that can lead to cancer (8,10). Immunosuppressive medications weaken the body's immune response to infections, thereby increasing the risk of all types of infections. HIV infection suppresses the immune system, making HIV-positive women six times more likely to develop cervical cancer than people without HIV(11). Additionally, the use of tobacco products is a significant factor that increases the risk of progression of HPV infection. Smoking can cause DNA damage in cervical mucosal cells, thereby accelerating cancer development. Furthermore, the use of tobacco products may suppress the immune response, contributing to the persistence of HPV in the body (1,10).

### Conditions Associated with HPV Infection

More than 90% of individuals exposed to HPV infection will have the virus cleared by the immune system within two years; however, approximately 10% may experience a persistent infection (9). If untreated, a persistent infection, particularly with high-risk HPV types (HPV-16, HPV-18), can lead to cervical cancer within 15 to 20 years. In individuals with compromised immune systems (such as those with HIV infection or those undergoing immunosuppressive therapy), this progression may occur more rapidly, potentially resulting in cancer within 5 to 10 years. Besides cervical cancer, these high-risk HPV types can also cause cancers of the anus, vulva, vagina, penis, and oropharynx (10,12). The mechanism by which HPV induces cancer in these areas is associated with the integration of viral DNA into the host

cell genome and the activation of cellular oncogenes, leading to genetic mutations (13). Low-risk HPV types (HPV-6, HPV-11) cause genital warts but do not increase the risk of cancer (5,7).

### Types and Features of HPV Vaccines

There are three approved and available vaccines against HPV: 2v HPV (bivalent), 4v HPV (quadrivalent), and 9v HPV (nonavalent) (5). All vaccines protect against HPV types 16 and 18. The quadrivalent vaccine is effective against HPV types 6 and 11, which cause anogenital warts, while the nonavalent vaccine protects against HPV types 6, 11, 31, 33, 45, 52, and 58 (9). The quadrivalent vaccine was first licensed in 2006, followed by the bivalent vaccine in 2007 and the nonavalent vaccine in 2014 (5). All vaccines are licensed for use in males and females aged 9 and older, with an upper age limit of 26 for the bivalent and quadrivalent vaccines, and 45 for the nonavalent vaccine (7).

The bivalent HPV vaccine primarily protects against HPV types 16 and 18, which are high-risk types responsible for more than 70% of cervical cancer cases. The bivalent vaccine is recommended for use in women aged 9 to 26, but the most effective period for significantly lowering the risk of cervical cancer is before the onset of sexual activity, ideally around ages 11-12. Although the bivalent vaccine is more commonly administered to females, it can also be used in males to prevent HPV carriage, thereby reducing the incidence of cervical cancer and promoting herd immunity (5). For individuals aged 9-14, a two-dose schedule is recommended, with the second dose given 6-12 months after the first. For those aged 15 and older, a three-dose schedule is implemented: the second dose is administered 1-2 months after the first, and the third dose is given 6 months after the first (14). The efficacy rate has been reported at 98% in clinical trials. The bivalent vaccine is highly effective in preventing cervical precancerous lesions associated with the targeted HPV types. Protection is maximized when vaccinated individuals complete their vaccination program before initiating sexual activity (7).

The quadrivalent HPV vaccine provides protection against HPV types 6, 11, 16, and 18. This vaccine offers protection against high-risk HPV types (HPV-16 and HPV-18), thus preventing cancers of the cervix, vagina, vulva, penis, and anus, as well as protecting against low-risk HPV types (HPV-6 and HPV-11) to prevent the development of anogenital warts. It is approved for both males and females, with particular recommendations for individuals aged 9-26. Vaccination for females is aimed at protecting against cervical cancer, while for males, it is recommended to reduce the risk of anogenital warts and HPV-related cancers (7). In individuals aged 9-14, a two-dose schedule is recommended with the second dose given 6-12 months after the first. For individuals aged 15 and older, a three-dose schedule is advised: the second dose is administered 1-2 months after the first, and the third dose is given 6 months after the first (14). The quadrivalent vaccine has a very high efficacy rate, providing nearly 100% protection against HPV-16 and HPV-18. It is also highly effective in preventing genital warts (7).

The nonavalent HPV vaccine protects against a broader range of HPV types. In addition to HPV-6, HPV-11, HPV-16, and HPV-18, it is effective against HPV-31, HPV-33, HPV-45, HPV-52, and HPV-58. This extensive coverage is particularly important for the prevention of both cervical and other anogenital cancers and genital warts. The nonavalent vaccine is available for both males and females, with the primary target population being individuals aged 9-45. Vaccination for women is recommended to prevent cervical, vulvar, vaginal, and anal cancers, while for men, it protects against genital warts as well as anal and oropharyngeal cancers (7). For individuals aged 9-14, a two-dose schedule is

recommended with the second dose given 6-12 months after the first. For those aged 15 and older, a three-dose schedule is recommended: the second dose is administered 1-2 months after the first, and the third dose is given 6 months after the first (14). The nonavalent vaccine provides high protection against HPV-related diseases. According to clinical studies, its efficacy against HPV-16 and HPV-18 exceeds 99% and it also offers high protection against additional HPV types (7). This extensive coverage helps protect against cervical cancer as well as cancers of the vulva, vagina, penis, anus, oropharynx, and genital warts.

All three vaccines are generally well tolerated, with the most common side effects including pain at the injection site, headache, and muscle pain. Serious side effects are rare, and extensive research has shown that the vaccines are safe (7).

### Overview of HPV and HPV Vaccination in Türkiye

Cervical cancer screenings are conducted in Türkiye through Family Health Centers (FHC) and Cancer Early Detection, Screening and Education Centers (KETEM) (9). According to the 2022 WHO (World Health Organization) report, HPV vaccines are included in the national vaccination schedule in 125 countries worldwide (15). However, HPV vaccines are not currently included in Türkiye's national vaccination schedule.

### Conclusion

It is important to protect against HPV infection, which is prevalent in the community and causes numerous diseases, including cervical cancer. Vaccination against HPV is recommended before the onset of an active sexual life. Including the HPV vaccine in the national vaccination schedule will be beneficial for public health in the long term.

### REFERENCES

1. B Büyük M, Bilgin NÇ. HPV Enfeksiyonuna Güncel Bir Bakış: Nedenleri, Etkileri ve Korunma. *Abant Sağlık Bilim ve Teknoloji Derg.* 2023;3(1):40-7.
2. Qi S-Y, Yang M-M, Li C-Y, Yu K, Deng S-L. The HPV viral regulatory mechanism of TLRs and the related treatments for HPV-associated cancers. *Frontiers in Immunology.* 2024;15.
3. Wu M, Huang H, Tang Y, Ren X, Jiang X, Tian M, et al. Unveiling the multifaceted realm of human papillomavirus: a comprehensive exploration of biology, interactions, and advances in cancer management. *Frontiers in Immunology.* 2024;15.
4. Sofiani VH, Veisi P, Rukerd MRZ, Ghazi R, Nakhaie M. The complexity of human papilloma virus in cancers: a narrative review. *Infectious Agents and Cancer.* 2023;18(1):13.
5. Agabekova B, Özler NB, Luboteni R. HPV İlişkili Kansere Karşı Mücadelede HPV Aşılarda Hakkında Derleme. *Türkiye Sağlık Okuryazarları Derg.* 2021;2(2):89-98.
6. Milano G, Guarducci G, Nante N, Montomoli E, Manini I. Human Papillomavirus Epidemiology and Prevention: Is There Still a Gender Gap? *Vaccines.* 2023;11(6):1060.
7. WHO. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, December 2022. *Weekly Epidemiological Record No 50, 2022, 97, 645-672.* Access address: [https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/policies/position-papers/human-papillomavirus-\(hpv\)](https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/policies/position-papers/human-papillomavirus-(hpv))
8. WHO. Cervical cancer [Internet]. Access date: 22 August 2024. Access address: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>
9. Dal Ö, Gafarlı L, Karagöz Mİ, Güngör ANÇ. HPV (İnsan papillomavirus) aşısına güncel yaklaşımlar. *Çukurova Tıp Öğrenci Derg.* 2024;4(1):18-23.
10. WHO. Human papillomavirus and cancer [Internet]. Access date: 22 August 2024. Access address: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papilloma-virus-and-cancer>
11. Lamberti O, Bazzani F, Kiyoshi K, Bustinduy AL. Time to bring female genital schistosomiasis out of neglect. *British medical bulletin.* 2024;149(1):45-59.
12. National Cancer Institute. Cervical Cancer Causes, Risk Factors, and Prevention. [Internet] Access date: 09 September 2024. Access address: <https://www.cancer.gov/types/cervical/causes-risk-prevention>
13. Wu M, Huang H, Tang Y, Ren X, Jiang X, Tian M, Li W. Unveiling the multifaceted realm of human papillomavirus: a comprehensive exploration of biology, interactions, and advances in cancer management. *Frontiers in Immunology.* 2024;15.
14. WHO. WHO updates recommendations on HPV vaccination Schedule. [Internet]. Access date: 09 September 2024 Access address: <https://www.who.int/news/item/20-12-2022-who-updates-recommendations-on-hpv-vaccination-schedule>
15. WHO. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper (2022 update) [Internet]. 2022 [Access date: 22 August 2024]. Access address: <https://iris.who.int/handle/10665/365351>

# Analysis of birth statistics, examination of caesarean rates and caesarean indications; Retrospective study

## Doğum istatistiklerinin analizi, sezaryen oranları ve sezaryen endikasyonlarının incelenmesi; Retrospektif çalışma

Elmin Eminov<sup>1\*</sup>, Ayşe Eminov<sup>2</sup>

### ABSTRACT

**Aim:** This study investigated caesarean delivery rates and indications for caesarean delivery among patients who gave birth in our clinic between 2019 and 2022.

**Material and Method:** For the study, the data of 16,559 patients who gave birth between 2019 and 2022 in the Obstetrics and Gynecology clinic of a Training and Research Hospital were retrospectively analyzed. The mode of delivery, gender information, fetal birth weight, vaginal delivery, and caesarean section rates and indications for caesarean section were analyzed.

**Results:** Among the patients who gave birth in our clinic between January 01, 2019, and December 31, 2022, 58.1% delivered vaginally, and 41.9% delivered by caesarean section. According to the four-year average, 48.5% of the babies born were girls, and 51.5% were boys. The most common indication for caesarean section was previous uterine surgery. The rate of primary caesarean section among caesarean deliveries was 47%. The most common indications for primary caesarean section were fetal distress, breech presentation, and non-progressive labor.

**Conclusion:** In our clinic, the four-year average caesarean delivery rate was 41.9%. Although this rate is below the national average of 53%, it is above the Ministry of Health's target rate of 35% in Turkey. When evaluated specifically for our province, we think this is mainly due to the lack of obstetrician-gynecologists in the districts and the high number of referrals to our hospital. Nevertheless, considering these results, it is clear that more comprehensive studies are needed to reduce caesarean section rates.

Keywords: Caesarean Section Rates, Vaginal Birth, Caesarean Section Indications

### Öz

**Amaç:** Bu çalışma, kliniğimizde 2019 ile 2022 yılları arasında doğum yapan hastalar arasında sezaryen doğum yapanların oranlarını ve sezaryen doğum endikasyonlarını araştırma amacıyla yapıldı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma için, bir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde, 2019 ile 2022 yılları arasında doğum yapan 16.559 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Bu tarihler arasındaki doğumu gerçekleştirilen bebeklerin doğum şekli, cinsiyet bilgileri, fetal doğum ağırlığı, vajinal doğum ve sezaryen doğum oranları ve sezaryen endikasyonları incelendi.

**Bulgular:** Kliniğimizde 01 Ocak 2019 ile 31 Aralık 2022 tarihleri arasında doğum yapan hastaların %58,1'i vajinal doğum yaparken %41,9'u sezaryen yöntemi ile doğum yaptı. Dört yıllık ortalamaya göre doğan bebeklerin %48,5'i kız, %51,5'i erkek bebek olarak doğdu. En sık karşılaşılan sezaryen endikasyonu geçirilmiş uterin cerrahi oldu. Sezaryen doğumlar arasında primer sezaryen oranı %47 olarak saptandı. Primer sezaryen doğumlar arasında en sık karşılaşılan endikasyonlar fetal distress, makat prezentasyon ve ilerlemeyen eylem olarak saptandı.

**Sonuç:** Kliniğimizde, dört yıllık ortalama sezaryen doğum oranı %41,9 olarak gerçekleşti. Bu oran her ne kadar %53 olan Türkiye ortalamasının altında kalsa da Sağlık Bakanlığının Türkiye genelinde amaçladığı oran olan %35'in üzerindedir. İlimiz özelinde değerlendirildiğinde bunun başlıca nedeni ilçelerde kadın doğum uzman hekim yetersizliği ve hastanemizin çok sevk almasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Yine de bu sonuçlar göz önüne alındığında sezaryen doğum oranlarını azaltmak için daha kapsamlı çalışmalar yapmak gerektiği açıktır.

Anahtar Kelimeler: Sezaryen Doğum Oranları, Normal Doğum, Sezaryen Endikasyonları

1.Duzce University, Faculty of Medicine, Department of Gynecology and Obstetrics. Düzce/Türkiye

2.Kocaeli Health and Tecnology University, Faculty of Health Sciences. Kocaeli/Türkiye

Gönderilme Tarihi: 24/09/2024

Kabul Tarihi: 16/10/2024

Yayınlanma Tarihi: 30/10/2024

\*Corresponding Author:

Elmin EMİNOV,

Duzce University, Faculty of Medicine, Department of Gynecology and Obstetrics. Duzce/Turkiye,

E-mail: elmineminov@duzce.edu.tr

ORCID: 0000-0003-1587-1821

Cite this article: Eminov E, Eminov A. Analysis of birth statistics, examination of caesarean rates and caesarean indications; Retrospective study. Ağrı Med J. 2024; 2(3): 95-99.

## INTRODUCTION

Cesarean section is a very common obstetric surgical procedure in obstetric practice worldwide (1). Cesarean delivery can be defined as the abdominal delivery of the fetus in women scheduled for vaginal delivery when fetal or maternal risks arise (1,2). While cesarean delivery is a maternal and fetal life-saving surgical procedure when performed with the necessary indications, it is increasingly being performed electively on physician or maternal request and has almost replaced normal vaginal delivery.

However, it should be noted that cesarean section performed outside of medical indications causes maternal and fetal complications and also damages national economies by causing increased health expenditures. Studies have shown that compared to normal vaginal delivery, the maternal mortality rate is 11 times higher in cesarean sections (3). Compared with normal vaginal delivery, the main causes of maternal mortality in cesarean deliveries include cardiac arrest, anesthesia complications, puerperal infection, postpartum hysterectomy, surgical wound infections and venous thromboembolism (4,5). Today, easy access to blood transfusion products, the widespread use of antibiotics and the significant development of surgical methods lead to a decrease in postoperative complication rates, which in turn leads to an increase in cesarean section rates.

Although the World Health Organization (WHO) declares the ideal cesarean section rate as 10-15% of all births, it is very difficult for countries to achieve this rate. Especially in our country, cesarean section rates are increasing day by day. In 2011, the Turkish Gynecology and Obstetrics Association (TOD) and the Ministry of Health launched a joint effort to reduce the cesarean section rates in our country to below 35%. Still, in some subsequent years, these rates have risen to 52% and even among the Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) countries, cesarean section rates are among the highest (6).

When we examine the reasons for the increase in cesarean delivery rates, we encounter many reasons such as women's concerns about their postpartum sexual function, widespread use of ultrasonography and fetal monitoring, increasing rates of multiple pregnancies, increasing rates of advanced age pregnancies, widespread use of assisted reproductive techniques, increasing number of women who had their previous birth by cesarean section, desire for tubal ligation, increasing lawsuits against physicians and lack of adequate legal infrastructure to combat this (7,8).

In this study, we examined birth data in our province and aimed to evaluate maternal and fetal outcomes, especially cesarean delivery rates.

## MATERIAL AND METHOD

We conducted the study in the province of Ağrı, located in the eastern Anatolia region of Turkey. Turkish Statistical Institute (TÜİK) data show that Ağrı ranks fifth among all provinces according to fertility rate. For the study, the data of patients who gave birth in the Gynecology and Obstetrics Clinic of a Training and Research Hospital between January 1, 2019 and December 31, 2022 were retrospectively analyzed. The number of patients who gave birth in our clinic between these dates and whose complete data were accessed was 16559. Patients with incomplete data were not included in the study.

Ethical approval was obtained from Ağrı İbrahim Çeçen University Scientific Research Ethics Committee as of 08.11.2022 with the number 235.

## Statistical Analysis

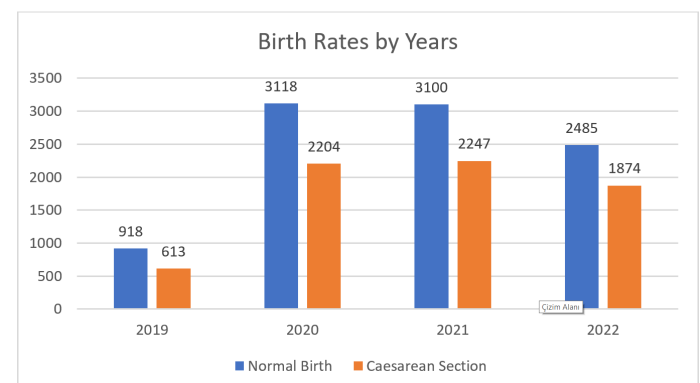
SPSS 28.0 program was used for data analysis. Number and percentage values were used for categorical measurements and mean and standard deviation values were used for descriptive statistics. Shapiro Wilk test was used to determine whether the variables met the normal assumption. Chi-Square test was used to compare categorical and continuous variables. One-way ANOVA test was used to measure the effect of more than one continuous independent variable on the dependent variable and factorial ANOVA test was used to compare two or more independent variables. The results were considered statistically significant at the  $p < 0.05$  level.

## RESULTS

Our study examined the archival data of 16559 patients who gave birth in the Gynecology and Obstetrics Clinic of Ağrı Training and Research Hospital. In our study, we reviewed the files of 16559 patients who met the criteria and whose complete data were available. Between the dates of the study, 9621 patients delivered vaginally, and 6938 patients delivered by cesarean section. While 99.3% of the patients gave live birth, stillbirth occurred in 0.7%. The mean gestational age at delivery was 38.03 weeks.

When we examine the birth data, it is seen that the rates of normal and cesarean delivery did not change statistically significantly by years (Figure 1). Looking at the number of births by years, it is seen that the total number of births in 2019 was lower than in other years. This is because the number of patients included in the study was low due to the lack of data on patients who gave birth in 2019 (Figure 1). When we look at the averages of all years, the number of normal deliveries was 9621 (58.1%) and the number of cesarean sections was 6938 (41.9%). When we look at the distribution of cesarean section rates by years, we see that it was 613 (40.0%) in 2019, 2204 (41.4%) in 2020, 2247 (42.0%) in 2021, and 1874 (43.0%) in 2022. Cesarean section rates have increased steadily over the years, but this is not statistically significant ( $p=0.182$ ,  $p>0.05$ ) (Figure 1).

Figure 1. Vaginal and Cesarean Birth Rates by Years



\*Chi-Square Test,  $p=0.182$ ,  $p>0.05$

When we grouped the women who gave birth according to their ages, there was no statistically significant difference between the years ( $p=0.069$ ,  $p>0.05$ ) (Table 1). In all years, most women who gave birth were between 20 and 31 (Table 1). When we analyzed the live birth and stillbirth rates, there was no statistically significant difference between the years ( $p=0.916$ ,  $p>0.05$ ). While the four-year average live birth rate was 99.3%, the stillbirth rate was 0.07% (Table 1). When we analyzed the gender of newborns according to years, no statistically significant difference was found between years in terms of newborn gender ( $p=0.673$ ,  $p>0.05$ ). Looking at the average of all years, 48.5% of newborns

were female and 51.5% were male (Table 1). When women were analyzed according to gravidity ( $p=0.013$ ,  $p<0.05$ ) and parity ( $p=0.047$ ,  $p<0.05$ ) rates, a statistically significant difference was found between the years (Table 1). However, when we analyzed the number of abortions and gestational weeks according to the years, there was no statistically significant difference between the years (Table 1).

When we examine the indications for cesarean section according to years, it is seen that there is no statistically significant difference between years in terms of indications for cesarean section. 'Previous cesarean section' was the indication for cesarean section with the highest rate in all years. When we examined the indications for primary cesarean section, it was observed that cesarean section was performed due to 'Fetal Distress' at the highest rate in all years, followed by presentation anomalies and non-progressive labor indications (Table 2). The distribution of all other indications for cesarean section and their rates between the years is shown in Table 2 (Table 2).

Neonates were evaluated in terms of the relationship between their sex and birth weight over the years. No statistically significant difference was found between neonatal sex and birth weight over the years ( $p=0.752$ ,  $p>0.05$ ) (Table 3). The mean birth weight of female babies had been 3010.03 g, while the mean birth weight of male babies had been 3103.98 g.

## DISCUSSION

Cesarean section, which is defined as abdominal delivery of the fetus in cases where vaginal delivery cannot be performed due to maternal or fetal risks, is being performed at increasing rates both in the world and in our country.

WHO has defined acceptable primary cesarean section rates as 15% and reported that cesarean sections performed off-label do not improve maternal and neonatal mortality rates (9). In our country, studies are being carried out by the Ministry of Health to reduce primary cesarean section rates. Within the scope of these studies, acceptable primary cesarean section rates in Training and Research Hospitals were determined as 20%, but as a result of the studies, it was seen that the cesarean section rates in our country were not at the planned level at all. According to the 2018 data of the Türkiye Population and Health Survey, the total cesarean section rate in our country was found to be 52% (10).

In our study, we evaluated the 4-year birth statistics in Ağrı province, which is one of the provinces in the Eastern Anatolia region and ranks fifth according to the fertility rate according to 2022 data. In our study, we found that the average cesarean section rate for four years was 41.9%. In addition, the average primary cesarean section rate for these years was 47% and the most common indication for cesarean section was 'previous uterine surgery' with an average rate of 53%. Both results are far from the rates determined by the Ministry of Health. When evaluated in our province, we think that the main reason for this is the referral of both secondary and primary cesarean section patients to our hospital due to the insufficient number of specialist physicians in our province.

In both domestic and international literature reviews, the most common indication for cesarean section was previous uterine surgery (11-13). The main reason for this is that the 'once a cesarean, always a cesarean' mentality is still widely accepted among obstetricians and gynecologists. When the results of our study are evaluated, similar to the literature, we see that the most common indication for cesarean section was previous uterine surgery (53%).

In many studies, fetal distress is the first or second most common reason for primary cesarean section. In his study, Uçkan

(14), retrospectively analyzed the data of 59,539 patients who gave birth in Van province in four years and found that fetal distress was the second most common cause of primary cesarean section among the indications for cesarean section. Similarly, Aksoy et al. (12) analyzed the data of 6765 patients in labor and found that fetal distress was the most common indication for primary cesarean section with a rate of 16%. Again, Kiremitli et al. (15) compared the indications for emergency and elective cesarean section in 459 patients and found fetal distress to be the most common indication for primary cesarean section. In our study, fetal distress was the most common indication for primary cesarean section and the 4-year mean rate was 17.4%. We think that the reason for the high number of cesarean sections due to fetal distress is the current widespread use of fetal electronic monitoring and early and frequent diagnosis of fetal distress due to uteroplacental insufficiency. In addition, studies have reported that continuous fetal electronic monitoring of patients in active labor leads to increased rates of false fetal distress and therefore increased cesarean deliveries due to fetal distress (16).

In his study, Uçkan (14), found that the most common cause of primary cesarean section was head and pelvis incompatibility. However, Aksoy et al. (12) found that among primary cesarean section patients, cesarean section due to head and pelvic incompatibility ranked second with 11%. Küçükbaş et al. (17) also found head and pelvic incompatibility as the second most common indication with a rate of 16.5% in their study. When we evaluate the results of our study, we see that the most important difference from the literature is that the rate of cesarean delivery with the indication of head and pelvic incompatibility is quite low. In our study, the 4-year mean cesarean delivery rate due to head and pelvis incompatibility was 0.9%. This differs significantly from the literature. We think that the main reason for this is that the prenatal gynecologic examination is open to personal interpretation.

Breech presentation is one of the important reasons for primary cesarean deliveries. In breech presentation, cesarean delivery is now preferred by many specialists because of the risk of complications such as hyperextension of the fetal head and entrapment of the fetal head in pelvic bony structures, foot presentation, and cord prolapse. Although cesarean delivery is not absolutely indicated in breech presentation, vaginal delivery may be preferred by explaining to families that vaginal delivery is more risky than cesarean delivery. In addition, the American College of Gynecology and Obstetrics (ACOG) supports the recommendation of cesarean delivery in breech presentation (18). Uçkan (14), found the rate of cesarean delivery due to breech presentation to be 5.7% in his study. Similarly, Aksoy et al. (12), found the rate of cesarean delivery due to breech presentation to be 6% in their study. In our study, the rate of breech presentation among cesarean deliveries was found to be 6%, similar to the literature.

Another important reason for primary cesarean section is non-progressing labor. Uçkan (14), found the rate of cesarean delivery due to non-progressing labor to be 4.4% in his study. In our study, the rate of indication for non-progressive labor among indications for cesarean section was 4.8%, similar to the literature.

Other indications for cesarean section included multiple pregnancy (4.5%), other anomalies of presentation (transverse presentation, foot presentation, forehead-face presentation...) (3.8%), hypertensive diseases of pregnancy (3.1%), macrosomic fetus (2.8%), detached placenta (1%), cord prolapse (0.7%). All these results obtained from our study are similar to the literature.

Another important issue that should be emphasized, although not included here, is the perception of precious babies in patients conceived with Assisted Reproductive Techniques (ART), the

Table 1. Demographic and Obstetric Data

Demographic and Obstetric Data	Years of Birth										p value
	2019		2020		2021		2022		Total		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
<b>Mother Age Groups</b>											
14-19 years old	160	10.5	395	7.4	396	7.4	339	7.8	1290	7.8	0.069*
20-25 years old	570	37.2	2010	37.8	2000	37.4	1629	37.4	6209	37.5	
26-31 years	465	30.4	1700	31.9	1771	33.1	1393	32.0	5329	32.2	
32-37 years old	240	15.7	875	16.4	832	15.6	706	16.2	2653	16.0	
38-43 years old	84	5.5	304	5.7	320	6.0	264	6.1	972	5.9	
44 years and older	12	0.8	38	0.7	28	0.5	28	0.6	106	0.6	
<b>Live and Stillbirth Rates</b>											
Live	1519	99.2	5282	99.2	5312	99.3	4329	99.3	16442	99.3	0.916*
Dead	12	0.8	40	0.8	35	0.7	30	0.7	117	0.7	
<b>Gender</b>											
Girl	752	49.1	2580	48.5	2618	49.0	2084	47.8	8034	48.5	0.673*
Male	779	50.9	2742	51.5	2728	51.0	2275	52.2	8524	51.5	
		<b>Mean ± SD</b>		<b>Mean ± SD</b>		<b>Mean ± SD</b>		<b>Mean ± SD</b>		<b>Mean ± SD</b>	
Gravide		3.23±2.073		3.15±2.049		3.27±2.129		3.16±2.011		3.20±2.068	0.013**
Parity		1.85±1.718		1.80±1.694		1.88±1.762		1.79±1.664		1.83±1.711	0.047**
Number of Abortions		0.37±0.800		0.36±0.841		0.39±0.869		0.37±0.834		0.37±0.845	0.108**
Pregnancy Week		38.05±2.229		38.07±2.144		37.98±2.161		38.03±2.167		38.03±2.164	0.119**

\*Chi-Square Test , \*\*One Anova Test

Table 2. Distribution of Indications for Cesarean Section by Years

Indications for Caesarean section	Years of Birth										p Value
	2019		2020		2021		2022		Total		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Previous Caesarean section	330	53.9	1166	52.8	1196	53.1	988	52.6	3680	53.0	0.121*
Fetal Distress	87	14.2	411	18.6	395	17.5	317	16.9	1210	17.4	
Breech Presentation	45	7.3	133	6.0	118	5.2	122	6.5	418	6.0	
Non-Progressive Action	39	6.4	87	3.9	118	5.2	87	4.6	331	4.8	
Other Anomalies of Presentation	27	4.3	91	4.1	58	3.1	78	4.2	264	3.8	
Multiple Pregnancy	22	3.6	105	4.7	105	4.7	82	4.4	314	4.5	
Macrosomic Fetus Hypertensive Diseases of Pregnancy	15	2.4	57	2.6	72	3.2	72	3.8	216	3.1	
Detachment Placenta	14	2.3	66	3.0	69	3.0	47	2.5	196	2.8	
Cord Sagging	8	1.3	19	0.9	23	1.0	17	0.9	67	1.0	
Head Pelvis Discrepancy	5	0.8	15	0.7	14	0.6	16	0.9	50	0.7	
Other	5	0.8	22	1.0	22	1.0	14	0.7	63	0.9	
<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>2.7</b>	<b>37</b>	<b>1.7</b>	<b>51</b>	<b>2.4</b>	<b>39</b>	<b>2.0</b>	<b>143</b>	<b>2.0</b>	

\*Chi-Square Test



Table 3. Distribution of Birth Weights According to Years and Gender

Birth weight averages by year and sex	Years of birth				Total	P value
	2019	2020	2021	2022		
	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD		
Girl	3011.38±481.18	3023.85±479.75	2994.61±495.32	3011.79±481.89	3010.03±485.62	0.752***
Male	3108.95±554.67	3130.36±548.25	3107.92±510.09	3203.21±523.45	3103.98±530.32	

\*\*\*Two Factor Anova Test

number of which is increasing significantly every day, and in their environment. Nowadays, pregnancies are postponed due to many reasons such as women being more involved in working life and career rush, so the number of advanced age pregnancies and patients who become pregnant with ART is increasing. When the studies are examined, it is seen that most of the patients who become pregnant with ART are older women, have a high level of education, work in any job and generally live in urban centers (19,20). In addition, the perception of 'precious baby' is now widely accepted as a social indication all over the world, these pregnancies are generally considered as risky pregnancies by obstetricians and most of the women who become pregnant with these methods give birth by cesarean section (21,22).

The last issue that should be emphasized is cesarean sections performed due to maternal request. In recent years, the rate of cesarean delivery due to maternal request has been increasing significantly all over the world, especially in developed western societies. Many reasons such as fear of vaginal delivery, genital aesthetic anxiety, pelvic organ prolapse, urinary incontinence and desire for tubal ligation can be cited as the main reasons for this increase in cesarean section rates. In our country, there are no studies on maternal elective cesarean deliveries, but we think that maternal elective cesarean deliveries are performed with different indications and their rates are considerably high.

## CONCLUSION

In conclusion, we can say that cesarean section rates in our clinic, according to the results of our study, and according to the literature review, cesarean section rates in our country are much higher than the rates aimed by authorized institutions. The increase in cesarean section rates is a common problem not only in our country but also in all developed societies. In our country, various studies are carried out within the Ministry of Health to reduce these rates, but as is evident from the results, these are insufficient. When explicitly evaluated for our country, there are many reasons for this. Mainly, the working conditions and social rights of physicians and all health workers should be improved, and we think that sufficient and constructive efforts should be made to remove the pressure on physicians due to medico-legal reasons and malpractice lawsuits. In addition, studies should be conducted to reveal the increase in primary cesarean section rates, and joint studies should be carried out with the participation of universities, training and research hospitals, and public and private hospitals to reduce the indications above acceptable rates.

**Author(s) contribution(s):** EE, the corresponding author, wrote this article. AE contributed to the study by making statistical analyses and interpretations of the study. EE was responsible for the drafting of the manuscript.

**Conflict of interest:** All authors declare no conflict of interest in this study.

**Ethical approval:** Ethical permission for the study was

obtained from Ağrı İbrahim Çeçen University Scientific Research Ethics Committee (Date: 08.11.2022, Decision No: 235).

**Funding:** The authors declare that this study received no financial support.

## REFERENCES

- Mathai M, Hofmeyr GJ, Mathai NE. Abdominal surgical incisions for cesarean section. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2013;2013(5): CD004453.
- Souza J, Betran A, Dumont A, De Mucio B, Gibbs Pickens C, Deneux-Tharaux C, et al. A global reference for cesarean section rates (C-Model): a multicountry cross-sectional study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 2016;123(3):427-36.
- Clark SL, Belfort MA, Dildy GA, Herbst MA, Meyers JA, Hankins GD. Maternal death in the 21st century: causes, prevention, and relationship to cesarean delivery. *Am J obstet gynecol.* 2008;199(1):36.e1-36.e5.
- Cunningham F, Leveno K, Bloom S. Cesarean section and peripartum hysterectomy. In: *Williams Obstetrics.* New York, NY: McGraw-Hill; 2010. p. 697-723.
- Betrán AP, Ye J, Moller A-B, Zhang J, Gulmezoglu AM, Torloni MR. The increasing trend in cesarean section rates: global, regional and national estimates: 1990-2014. *PLoS one.* 2016;11(2):e0148343.
- Duman F, Gölbaşı Z. Effects of increasing cesarean birth rate on maternal-infant health and strategies for reducing cesarean births. *Turkish J Fam Med Prim Care.* 2023;17(1):188-94.
- Öter EG, Bozkurt ÖD, Hadımlı A, Yorulmaz A, Daştı D. Factors affecting birth satisfaction of women in Turkey: A cross-sectional study. *Midwifery.* 2022;115:103495.
- Ensari Ta, Kavak D, Yirci B, Elmas B, Esin S, Yalvac S, et al. Women's preferences regarding the mode of delivery and review of the current status of Cesarean as a delivery method in Turkey. *J Gynecol Obstet Neonatol.* 2022;19(3).
- World Health Organization. WHO statement on cesarean section rates. 10th Directorate HSG. EUROSTAT Database. OECD Health Data; 2018
- Enstitüsü HÜNE. Türkiye nüfus ve sağlık araştırması (TNSA), 2018(Rapor no: NEE-HÜ. 19.01). Erişim adresi: [http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2018/rapor/TNSA2018\\_ana\\_Rapor.pdf](http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2018/rapor/TNSA2018_ana_Rapor.pdf) 2014.
- Demirbaşı M, Karabel MP, İnci MB. Changing cesarean section frequency in Turkey and the world and possible causes. *Sakarya Med J.* 2018;7(4):158-63.
- Aksoy H, Özyurt S, Aksoy Ü, Açmaz G, Karadağ Ö, Babayiğit MA. Overview of cesarean section in Turkey in the light of cesarean section rate and indication distribution in our hospital. *Kocaeli Med J.* 2014;3(3):1-7.
- Robson SJ, De Costa CM. Thirty years of the World Health Organization's target cesarean section rate: time to move on. *Med J Aust.* 2017;206(4):181-5.
- Uçkan K, Uçkan T. Four-year delivery data and evaluation of cesarean section indications in our clinic. *J Gynecol Obstet Neonatol Med.* 2020;17(1):285-90.
- Kiremitli S, Kiremitli T, Yılmaz N. Evaluation of the results of emergency and elective cesarean deliveries performed in our hospital in the last year. *J Gynecol Obstet Neonatol Med.* 2022;19(1):1121-6.
- Alfrevic Z, Gyte GM, Cuthbert A, Devane D. Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(2)
- Kucukbas G, Moraloglu O, Ozel S, Erkaya S, Tasci Y, Findik R. The cesarean rates and indications between 2010 and 2014 in the Obstetrics Department of Dr. Zekai Tahir Burak Maternal Health Training and Research Hospital. *Perinat J.* 2016;24:61-5.
- Practice ACoO. ACOG Committee Opinion No. 340. Mode of term singleton breech delivery. *Obstet Gynecol.* 2006;108(1):235-7.
- Cambaztepe B, Yücel FD, Pektaş G, Bulut B, Uzun HC, Mihmanlı V. Pregnancy in women 40 years old or older: maternal and neonatal outcomes. *J Gynecol Obstet Neonatol Med.* 2017;19(1):112-8.
- Luke B, Gopal D, Cabral H, Stern JE, Diop H. Pregnancy, birth, and infant outcomes by maternal fertility status: the Massachusetts Outcomes Study of Assisted Reproductive Technology. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(3):327.e1-327.e14.
- Boz I, Özçetin E, Teskereci G. Becoming a mother in infertility: A theoretical analysis. *Curr Approaches Psychiatry.* 2018;10(4):506-21.
- Sheffer-Mimouni G, Mashiach S, Dor J, Levran D, Seidman DS. Factors influencing the obstetric and perinatal outcome after oocyte donation. *Hum Reprod.* 2002;17(10):2636-40.

# Antimicrobial and Anti-quorum Sensing Activity of *Geranium sp.*

## *Geranium sp.*'nin Antimikrobiyal ve Anti-quorum sensing aktivitesi

Ülkü Zeynep Üreyen Esertaş<sup>1\*</sup>, Saliha Ekşi<sup>2</sup>

### ABSTRACT

**Aim:** Antibiotic resistance, which has increased rapidly in recent years, is one of the leading public health threats. Alternative methods are being investigated for effective antibiotics in the fight against resistance. *Geranium* species are widely used for constipation, digestive disorders, and diabetes. It is also known that the plant is used in various public health applications. In line with this information, it was aimed to investigate the antimicrobial and anti-quorum sensing properties of the *Geranium sp.*

**Material and Methods:** In this study it was aimed to prepare methanol, ethyl acetate, ethanol, and hexane extracts of *Geranium sp.* flower parts belonging to Rize province and investigate their antimicrobial activities by agar well diffusion method against various Gram-negative and Gram-positive bacteria and two fungal species. Anti-quorum sensing activity was determined using *Chromobacterium violaceum* strain.

**Results:** Methanol extract of *Geranium sp.* showed antimicrobial activity against seven species whereas extraction with ethyl acetate showed antimicrobial activity against eight species. The ethanol extracted samples have the lowest antimicrobial activity so that only six species were affected. Additionally, methanol extract of *Geranium sp.* had violacein inhibition activity.

**Conclusions:** As a result, it was determined that the plant, especially its methanol extract, has antimicrobial and anti-quorum sensing properties.

Keywords: Violacein, Antimicrobial activity, Quorum sensing, *Geranium sp.*,

### Öz

**Amaç:** Son yıllarda hızla artan antibiyotik direnci, halk sağlığı tehditlerinin başında gelmektedir. Dirençle mücadelede etkili antibiyotikler için alternatif yöntemler araştırılmaktadır. Sardunya türleri kabızlık, sindirim bozuklukları ve diyabet için yaygın olarak kullanılmaktadır. Aynı zamanda bitkinin çeşitli halk sağlığı uygulamalarında kullanıldığı bilinmektedir. Bu bilgiler doğrultusunda *Geranium sp.* bitkisinin antimikrobiyal ve anti-quorum sensing özelliklerinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntemler:** Bu çalışmada, Rize iline ait *Geranium sp.* çiçek kısımlarının metanol, etil asetat, etanol ve hekzan özütlerinin hazırlanması ve agar kuyu difüzyon yöntemi ile çeşitli Gram-negatif ve Gram-pozitif bakterilere ve iki mantar türüne karşı antimikrobiyal aktivitelerinin araştırılması amaçlanmıştır. *Chromobacterium violaceum* suşu kullanılarak anti-quorum algılama aktivitesi belirlenmiştir.

**Bulgular:** *Geranium sp.*'nin metanol özütü yedi türe karşı antimikrobiyal aktivite gösterirken, etil asetat ile ekstraksiyon sekiz türe karşı antimikrobiyal aktivite göstermiştir. Etanol ile ekstrakte edilen örnekler en düşük antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğundan sadece altı tür etkilenmiştir. Ayrıca, *Geranium sp.*'nin metanol özütü violacein inhibisyon aktivitesine sahiptir.

**Sonuç:** Sonuç olarak, bitkinin özellikle metanol özütünün antimikrobiyal ve anti-quorum algılama özelliklerine sahip olduğu belirlendi.

Anahtar kelimeler: Viyolasin, Antimikrobiyal aktivite, Quorum algılama, *Geranium sp.*,

1.Department of Medical Microbiology Ağrı İbrahim Çeçen University

2.Medical Microbiology Recep Tayyip Erdoğan University

Gönderilme Tarihi: 24/09/2024

Kabul Tarihi: 22/10/2024

Yayınlanma Tarihi: 30/10/2024

\*Corresponder author

Ülkü Zeynep Üreyen Esertaş

Department of Medical Microbiology Ağrı İbrahim Çeçen University, Ağrı TURKEY

E-mail: uzesertas@agri.edu.tr

ORCID ID: 0000-0001-9897-5313

Cite this article: Üreyen Esertaş ÜZ, Ekşi, S. Antimicrobial and Anti-quorum Sensing Activity of *Geranium sp.* Ağrı Med J. 2024; 2(3): 100-105

## Introduction

Antibiotics are critical agents in the treatment of bacterial infections, revolutionizing modern medicine since their discovery. They function by inhibiting bacterial growth or killing bacteria, thus playing a vital role in managing infectious diseases and preventing complications from surgeries and other medical procedures. However, the emergence of antibiotic resistance (ABR) poses a significant global health threat, as bacteria evolve mechanisms to withstand the effects of these drugs. Factors contributing to this resistance include overuse and misuse of antibiotics, inadequate patient education, and the lack of new antibiotic development to keep pace with resistant strains (1-3). The World Health Organization has identified antibiotic resistance as one of the top ten global health threats, emphasizing the urgent need for effective strategies to combat this issue (3).

The properties of antibiotics derived from plants have garnered increasing interest as potential alternatives to traditional antibiotics. Plants have evolved complex chemical defenses that allow them to combat pathogens, which can be harnessed for medicinal purposes. Research has shown that various plant extracts possess antimicrobial properties, with some exhibiting synergistic effects when combined with conventional antibiotics (4, 5). These plant-derived compounds can disrupt bacterial cell membranes, inhibit essential metabolic pathways, and even enhance the efficacy of existing antibiotics (5). For instance, studies have highlighted the potential of specific plants, such as *Aloe vera*, in producing antibacterial agents that could serve as adjuncts in treating resistant infections (6). The exploration of these natural products not only offers a promising avenue for developing new therapeutic agents but also aligns with the growing trend towards sustainable and holistic approaches in medicine.

Thus far, while antibiotics remain indispensable in modern healthcare, the rise of antibiotic resistance necessitates a multifaceted approach that includes prudent antibiotic use and the exploration of alternative sources, such as plant-derived compounds. This dual strategy may help mitigate the impact of resistance and ensure the continued effectiveness of antibiotics in treating bacterial infections. Developing new and effective antimicrobials is of great importance in combating antibiotic resistance. Simultaneously, new strategies for fighting resistance are being researched. Among these strategies, quorum sensing, a bacterial communication system, plays a significant role. Plants have historically been prominent in active substance research (7, 8). The genus *Geranium*, commonly known as crane's bill, includes several species that are referred to by various local names such as needle herb, bramble, shepherd's herb, minute herb, stork's foot, stork's beak, stork's bill, clock herb, and hour hand herb. In the Aegean region, some species' leaves are used as vegetables. *Geranium* species are traditionally used for their hemostatic, laxative, diuretic, tonic, digestive disorder, and diabetes management properties (9). *Geranium mexicanum* is reported to be preferred in Mexican traditional medicine for the treatment of tonsillitis, cough, whooping cough, urticaria, dysentery, and diarrhea (10). Extracts prepared from the roots and aerial parts of *G. mexicanum*, used for ailments such as stomach pain, diarrhea, and dysentery, have been noted to exhibit activity against diarrhea and dysentery pathogens. Another study reports that *Geranium dielsianum*, used in alternative medicine in South America for treating diabetes, lowers blood glucose levels (11). In Eastern medicine, *Geranium thunbergii* is commonly used not only for its hemostatic and anti-diarrheal properties but also for sterilization purposes (12).

In this context, the antimicrobial and anti-quorum sensing activities of extracts prepared from *Geranium* sp. using four

different solvents were investigated within the scope of the study.

## Materials and Methods

### Preparation of plant extracts

*Geranium* sp. samples were collected from Rize Ovit Plateau in July 2018. Genus's identification was performed by academicians from Botany department at Recep Tayyip Erdoğan University. Herbarium procedures were carried out with the assistance of Prof. Dr. Vagif Atamov. The extract was prepared using the maceration method with flower part of the plant (13). Final sample concentration was set up as 10 mg/mL of the plant extraction.

### Antimicrobial activity

Antimicrobial activity of *Geranium* sp. extracts was tested against *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* American Type Culture Collection (ATCC) 25922 *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Bacillus cereus* ATCC 14579, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Enterobacter aerogenes* ATCC 13048, *Yersinia pseudotuberculosis* ATCC 6904, *Acinetobacter haemolyticus* ATCC 19002, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883, *Salmonella typhimurium* ATCC 14028, *Candida parapsilosis* ATCC 22019, *Candida albicans* ATCC 10231, *Mycobacterium smegmatis* ATCC 607, *C. violaceum* ATCC 12472. All strains were ATCC standard microorganisms and were obtained from the culture collection of the Department of Medical Microbiology, Medicine Faculty, Black Sea Technical University Trabzon/TURKEY.

Antimicrobial activity of *Geranium* sp. extracts was evaluated using the agar well diffusion method. The agar well diffusion method involves preparing agar plates and inoculating them with a microbial suspension. Before the experiments, fresh cultures of bacteria were prepared on Müeller Hinton agar (MHA). During the experiment, bacteria were prepared at a density of 0.5 McFarland *Candida* species and 1 McFarland. Then, bacteria were spread on MHA media with sterile swabs. 50 µL of the extracts at 10 mg/mL stock concentration were placed in the wells and the bacteria were incubated at 37 °C overnight and 2 nights with fungus. Wells were created in the agar, and a test substance is added to each well. After incubating the plates to allow microbial growth, the zones of inhibition around the wells are measured to assess the antimicrobial activity of the substance. The size of these zones indicates how effective the test compound is against microorganisms. Fifty microliters of *Geranium* extracts were added to the wells. Fungi were incubated for two days and bacteria for one day. Activity was determined by measuring the zone diameters around the wells (14, 15). All experiments were performed as three replicates. Ampicillin, gentamicin, ciprofloxacin and amphotericin B (200µg/mL) use for antimicrobial activity test for positive controls. Dimethyl sulfoxide (DMSO) negative control for the experiments.

The extracts were tested within a concentration range of 5 mg/mL to 39.06 µg/mL. For this purpose, 100 µL of the extract from the 10 mg/mL working stock solution was taken and transferred to the first well containing to 100 µL media. Subsequently, a two-fold serial dilution was performed starting from the first well. For bacteria, Mueller Hinton broth-II was utilized, while Brain Heart Infusion (BHI) broth was employed for *M. smegmatis*. *Candida* species were tested in RPMI (Roswell Park Memorial Institute)1640 with 0.2% glucose following the guidelines of EUCAST (2022). MIC values represented the lowest concentration of substances preventing visible growth of test strain. To determine Minimum Bactericidal Concentration (MBC), 50-µL samples were extracted from the MIC well and the preceding three wells. These samples were then plated on media specific to each microorganism and

incubated at 37 °C for the respective durations. The MBC was defined as the lowest concentration inhibiting viable cell growth on the plate (16).

### Anti-quorum sensing activity

*Chromobacterium* sp. were then cultured in 5 mL of LB medium, shaken at 175 rpm, and incubated for 24 hours at 37 °C. Subsequently, 50 µL of each culture was inoculated into 5 mL of soft LB agar, with C6-AHL and C7-AHL added for CV026, and 25 µL (1 mM) of C12-AHL added for VIR07 among the indicator strains. These cultures were applied to LB agar plates, allowed to dry, and 6 mm wells were opened, followed by the addition of 50 µL of determined Sub-MIC concentrations of each extract. The presence of anti-quorum sensing activity was identified by assessing zones where bacterial growth continuity was observed, while the formation of the purple pigment was suppressed, as described in previous studies (17, 18). Vanilla used as positive control for the quorum sensing activity experiments respectively. Dimethyl sulfoxide (DMSO) negative control for the experiments.

### Statistical analysis

Results were presented as mean values and standard error (mean±SE). Data were tested using GraphPad 9.0 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA). Statistical analysis of the results was based on chi-square test. Significant differences were statistically considered at the level of  $p < 0.05$  otherwise given.

## Results

### Antimicrobial activity results

The antibacterial activity of *Geranium* sp. was found to be particularly high against *S. aureus* and *A. haemolyticus*, while it also exhibited antifungal activity against both *Candida* sp. (Table 1).

Table 1. Antimicrobial activity results of *Geranium* sp.

	Ger			Controls
	MeOH	EtOAc	EtOH	
<i>S. aureus</i>	20.33±0.57	20±0.0	20±0.0	30.33±0.47
<i>B. subtilis</i>	13±3.6	12.66±1.52	-	22.33±0.47
<i>E. faecalis</i>	-	15±1.0	10.3±0.57	15±0
<i>E. coli</i>	-	-	-	25±0
<i>P. aeruginosa</i>	-	-	-	13±0.47
<i>A. haemolyticus</i>	16±0.0	20±0.0	20±1.0	23±0
<i>K. pneumoniae</i>	15±1.73	-	-	22±0
<i>E. aerogenes</i>	-	-	-	19±0.47
<i>S. typhimurium</i>	-	-	-	17±0
<i>C. violaceum</i>	24±0.0	13.33±2.30	-	30.33±0.47
<i>C. albicans</i>	22±2.0	18.66±2.08	17±0.0	28±0
<i>C. parapsilosis</i>	17±1.73	16±1.0	14.33±1.15	25±0
<i>M. smegmatis</i>	-	14.33±2.08	9±2.0	24.33±0.47

Data was expressed in mm. -: No activity ±: Standard deviation

The minimum inhibitory concentration (MIC) and minimum bactericidal concentration (MBC) values of *Geranium* sp. were found to be lowest for *C. violaceum* and *C. albicans* (Table 2).

### Anti-quorum sensing activity results

Anti-quorum sensing activity was determined and only the

extract of *Geranium* sp. prepared in MeOH exhibited violacein suppression activity (Table 3).

Table 2. MIC and MBC results of *Geranium* sp.

		<i>S. aureus</i>	<i>A. haemolyticus</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>C. violaceum</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. parapsilosis</i>
		MeOH	MIC	125	250	250	31.2
	MBC	250	500	500	62.5	1285	500
EtOAc	MIC	250	250	-	-	250	500
	MBC	500	500	-	-	500	1000
EtOH	MIC	250	250	-	-	250	-
	MBC	500	500	-	-	500	-

Data was expressed in µg/mL. -: No activity.

Table 3. Anti-quorum sensing activity results

	<i>C. violaceum</i> 12472	<i>C. violaceum</i> 31532	<i>C. violaceum</i> VIR07	<i>C. violaceum</i> CV026
MeOH	+	+	+	+
EtOAc	-	-	-	-
EtOH	-	-	-	-
Hxn	-	-	-	-

+: Showed activity -: No activity was observed

## Discussion

Uncontrolled and indiscriminate consumption of antibiotics leads to antibiotic resistance, posing a significant threat to public health. Resistance to beta-lactam and glycopeptide antibiotics, especially in microorganisms such as *S. aureus*, is increasing and is a serious concern. Discovery of new compounds that may be effective in combating resistance is of great importance. Current statistics highlight the need for non-toxic, affordable and accessible therapeutics for treating infectious diseases (19).

*Geranium* species have received significant attention due to their antimicrobial properties attributed to various bioactive compounds present in their essential oils. In antimicrobial activity studies, compounds designed using *Pelargonium graveolens*, a member of the *Geraniaceae* family, were investigated and reported to be particularly effective on *S. aureus* and *E. coli* (20). Bigos et al. (2012) found that oils obtained from the *Geranium* plant were effective against *S. aureus* (21). Although crude extract of *Geranium* sp. was used in our study, similarly high activity on *S. aureus* was observed. Considering this data, the effect of *Geranium* extracts on *S. aureus* seems promising. At the same time, our study results reveal that *Geranium* MeOH, EtOAc, EtOH extracts show activity against *A. haemolyticus* and *Candida* species.

Like our results, researchers have shown that the antimicrobial activity of *Geranium* essential oil is not uniform across different bacterial strains. For example, studies have reported varying degrees of susceptibility between resistant and susceptible strains of *Enterococcus* spp. (22, 23). The ability of *Geranium* essential oils to inhibit the growth of *C. albicans* has also been documented, highlighting its potential as a natural antifungal agent. The presence of phenolic compounds in *Geranium* extracts has been associated with high antibacterial properties due to the

ability of these compounds to disrupt microbial cell membranes and interfere with basic metabolic processes (24).

In addition to antimicrobial activity, *Geranium* species have been found to exhibit different activities, which may contribute to their overall therapeutic potential (25). These multiple activities, antimicrobial, anti-inflammatory, antibiofilm and antioxidant, position *Geranium* as a valuable candidate for a variety of applications, including food preservation and therapeutic formulations aimed at treating infections and inflammatory conditions (26).

The safety profile of *Geranium* essential oil is remarkable as it is generally recognized as safe (GRAS) by regulatory authorities and is suitable for use in food and cosmetic products (25, 26). The industrial importance of *Geranium* extends beyond its antimicrobial properties; it is also used in perfumery and aromatherapy, further highlighting its versatility (27).

Especially in recent years, screening for inhibition of the mechanism called quorum sensing, which involves the communication system of bacteria, has been rapidly increasing in new therapeutic research. Bacteria are thought to become pathogenic through quorum sensing. Therefore, the detection of substances showing anti-quorum sensing activity is of great importance. It is predicted that the *Geraniaceae* family, which has been presented with different biological activities in literature, also has the potential for quorum sensing. At the same time, bioactive compounds found in *Geranium* sp. may also synergize with other natural anti-quorum sensing agents, increasing their overall efficacy against bacterial pathogens. This multifaceted approach not only targets the bacterial communication systems but also reduces oxidative stress, a factor that often contributes to bacterial pathogenicity (28).

Literature review reveals that *Geranium* species have not been extensively investigated for their anti-quorum sensing activities (29). Especially in recent years, much work has been done to increase quorum detection screening (30). Elmanama and Al Reefi (2017) investigated the antimicrobial and anti-quorum sensing activities of *Pelargonium hortorum* and *P. graveolens* from the *Geraniaceae* family and stated that *P. hortorum* in particular had potential (31). It has been reported that the inhibition of violacein by *Pelargonium sidoides*, which belongs to the *Geraniaceae* family, is  $\geq 80\%$  at  $\geq 250 \mu\text{L}$  (26). Another study with *P. hortorum* revealed the quorum sensing activity of the plant at the genetic level and demonstrated its antimicrobial activity (32). Literature data show that especially *Pelargonium* species from the *Geraniaceae* family are frequently studied. Our study presents a comprehensive preliminary screening by including 4 different solvents of the species *Geranium* sp. At the same time, the study data showed that *Geranium* sp. MeOH extract suppressed violacein pigment production in *C. violaceum* species, indicating its potential to inhibit bacterial communication systems. In line with these results, it is planned to use MeOH extract for different studies and to advance the study in future research.

## Conclusion

The rising threat of antibiotic resistance calls for innovative approaches to combat bacterial infections. *Geranium* species, with their rich bioactive compound content, offer promising alternatives to conventional antibiotics. This study demonstrates the antimicrobial potential of *Geranium* extracts, particularly against *S. aureus*, *A. haemolyticus*, and *Candida* species. Furthermore, the methanol extract of *Geranium* exhibited significant anti-quorum sensing activity, which is crucial in inhibiting bacterial communication systems that lead to pathogenicity.

The findings align with existing research that highlights the efficacy of plant-derived compounds, particularly from the *Geraniaceae* family, in disrupting microbial growth and communication. As natural products gain increasing attention in the search for sustainable and non-toxic therapeutics, *Geranium* species could play a significant role in the development of alternative antimicrobial agents. Further investigation is necessary to fully understand the scope of *Geranium*'s anti-quorum sensing capabilities and to explore potential synergistic effects with other natural compounds. This research provides a foundation for future studies aimed at developing plant-based antimicrobials, which could mitigate the global antibiotic resistance crisis while offering safer and more accessible treatment options.

## Conflict of Interest

The authors affirmed no conflicts of interest with respect to the publication and/or authorship of this article.

## Author Contributions

SE, ÜZÜE: Investigation; conceptualization; funding acquisition; project administration. ÜZÜE: Investigation; conceptualization; methodology; writing-original draft; writing-review & editing.

## Acknowledgements

We would like to thank Recep Tayyip Erdoğan University Scientific Research Projects Coordination Office for supporting this study.

## Funding Support

This study was supported by Recep Tayyip Erdoğan University Scientific Research Projects Coordination Office as a thesis project (Project code: TDK-2018-959)

## Data Availability

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

## REFERENCES

- Machowska A, Stalsby Lundborg C. Drivers of Irrational Use of Antibiotics in Europe. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;16(1):27.
- Hoxha I, Godman B, Malaj A, Meyer JC. 11-Year Trend in Antibiotic Consumption in a South-Eastern European Country; the Situation in Albania and the Implications for the Future. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(5):882.
- Zarauz JM, Zafrilla P, Ballester P, Cerda B. Study of the Drivers of Inappropriate Use of Antibiotics in Community Pharmacy: Request for Antibiotics Without a Prescription, Degree of Adherence to Treatment and Correct Recycling of Leftover Treatment. *Infect Drug Resist*. 2022;15:6773-83.
- Ginoyan M, Trchounian A. Novel approach to combat antibiotic resistance: evaluation of some Armenian herb crude extracts for their antibiotic modulatory and antiviral properties. *J Appl Microbiol*. 2019;127(2):472-80.
- Muhammad SR, Abed II. Study of the Synergistic Effect of Three Volatile Oils on Antibiotic-Resistant Bacteria Isolated from Burns. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 2023;90(1):1421-9.
- Fields L, Craig WR, Wasileski SA, Wolfe AL. Effects of Shade on Antibacterial Production in *Aloe vera* Plants: A Model Course Based Undergraduate Research Experience for First-and Second-Year Chemistry and Biochemistry Students. *World*. 2019;7(4):248-53.
- Esertaş ÜZÜ, Cora M. Biological activities of *Elaeagnus umbellata* methanol extract. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tarım ve Doğa Dergisi*. 2024;27(6):1262-8.
- Hancı H, Coşkun MV, Uyanık MH, Sezen S, İlgan H. In vitro Antifungal Activities of Fluconazole, Camellia sinensis and Cydonia oblonga Leaf Extracts Against *Candida* Species Isolated from Blood Cultures. *Bezmialem Science*. 2019;7(2):107-12.
- Baytop T. Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi, 2. baskı: İstanbul. Nobel Tıp Kitabevi. 1999.
- Adetunji CO, Oyejemi OT. Antiprotozoal activity of some medicinal plants against *Entamoeba histolytica*, the causative agent of amoebiasis. *Medical Biotechnology, Biopharmaceutics, Forensic Science and Bioinformatics: CRC Press*; 2022. p. 341-58.
- Karato M, Yamaguchi K, Takei S, Kino T, Yazawa K. Inhibitory effects of pasuchaca (*Geranium dielsium*) extract on alpha-glucosidase in mouse. *Biosci Biotech Bioch*. 2006;70(6):1482-4.
- Liu QH, Jeong JE, Choi EJ, Moon YH, Woo ER. A new furfuran lignan from *Geranium thunbergii* Sieb. et Zucc. *Arch Pharm Res*. 2006;29(12):1109-13.

13. Saliha E, Esertaş ÜZÜ, Kilic AO, Ejder N, Uzunok B. Determination of the antimicrobial and antibiofilm effects and Quorum Sensing inhibition potentials of *Castanea sativa* Mill. extracts. *Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca*. 2020;48(1):66-78.
14. Sezen S, Ertugrul MS, Balpinar O, Bayram C, Ozkaraca M, Okkay IF, et al. Assessment of antimicrobial activity and In Vitro wound healing potential of ZnO nanoparticles synthesized with *Capparis spinosa* extract. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2023;30(55):117609-23.
15. Ureyen Esertas UZ, Kara Y, Kilic AO, Kolayli S. A comparative study of antimicrobial, anti-quorum sensing, anti-biofilm, anti-swarming, and antioxidant activities in flower extracts of pecan (*Carya illinoensis*) and chestnut (*Castanea sativa*). *Arch Microbiol*. 2022;204(9):589.
16. Leclercq R, Canton R, Brown DF, Giske CG, Heisig P, MacGowan AP, et al. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(2):141-60.
17. Parasuraman P, Devadatha B, Sarma VV, Ranganathan S, Ampasala DR, Siddhardha B. Anti-quorum sensing and antibiofilm activities of *Blastobotrys parvus* PPR3 against *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *Microb Pathogenesis*. 2020;138:103811.
18. Castillo-Juarez I, Garcia-Contreras R, Velazquez-Guadarrama N, Soto-Hernandez M, Martinez-Vazquez M. Amphipterygium adstringens anacardic acid mixture inhibits quorum sensing-controlled virulence factors of *Chromobacterium violaceum* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Arch Med Res*. 2013;44(7):488-94.
19. Wijesinghe GK, Feiria SB, Maia FC, Oliveira TR, Joia F, Barbosa JP, et al. In-vitro Antibacterial and Antibiofilm Activity of Cinnamomum verum Leaf Oil against *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* and *Klebsiella pneumoniae*. *An Acad Bras Cienc*. 2021;93(1):e20201507.
20. Alonso AM, Reyes-Maldonado OK, Puebla-Perez AM, Arreola MPG, Velasco-Ramirez SF, Zuniga-Mayo V, et al. GC/MS Analysis, Antioxidant Activity, and Antimicrobial Effect of *Pelargonium peltatum* (Geraniaceae). *Molecules*. 2022;27(11):3436.
21. Bigos M, Wasiela M, Kalembe D, Sienkiewicz M. Antimicrobial activity of *Geranium* oil against clinical strains of *Staphylococcus aureus*. *Molecules*. 2012;17(9):10276-91.
22. Iysakowska ME, Sienkiewicz M, Banaszek K, Sokolowski J. The sensitivity of endodontic *Enterococcus* spp. strains to *Geranium* essential oil. *Molecules*. 2015;20(12):22881-9.
23. Asfour HZ. Anti-Quorum Sensing Natural Compounds. *J Microsc Ultrastruct*. 2018;6(1):1-10.
24. Gururani MA, Atteya AK, Elhakem A, El-Sheshtawy ANA, El-Serafy RS. Essential oils prolonged the cut carnation longevity by limiting the xylem blockage and enhancing the physiological and biochemical levels. *Plos One*. 2023;18(3):e0281717.
25. Boukhris M, Bouaziz M, Feki I, Jemai H, El Feki A, Sayadi S. Hypoglycemic and antioxidant effects of leaf essential oil of *Pelargonium graveolens* L'Hér. in alloxan induced diabetic rats. *Lipids in health and disease*. 2012;11:1-10.
26. Nam HH, Nan L, Choo BK. Dichloromethane Extracts of *Geranium* Koreanum Kom. Alleviates Esophagus Damage in Acute Reflux Esophagitis-Induced Rats by Anti-Inflammatory Activities. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3622.
27. Androutsopoulou C, Christopoulou SD, Hahalís P, Kotsalou C, Lamari FN, Vantarakis A. Evaluation of Essential Oils and Extracts of Rose *Geranium* and Rose Petals as Natural Preservatives in Terms of Toxicity, Antimicrobial, and Antiviral Activity. *Pathogens*. 2021;10(4):494.
28. Mehran M, Hosseini H, Akbari H, Hatami A, Safaei A. Investigation of the Effects of Chemical, Organic and Compost Fertilizers on Chemical Composition of Essential Oil of *Pelargonium graveolens*. *Journal Of Horticultural Science*. 2020;34(3):417-26.
29. Kalia VC, Patel SKS, Kang YC, Lee JK. Quorum sensing inhibitors as antipathogens: biotechnological applications. *Biotechnol Adv*. 2019;37(1):68-90.
30. Esertaş ÜZÜ, Durukan İ, Kiliç AO, Ekşi S. Determination of antimicrobial and quorum sensing inhibition potentials of different types of berries from Rize. *Kastamonu University Journal of Forestry Faculty*. 2024;24(1):74-80.
31. Elmanama AA, Al-Reefi MR. Antimicrobial, anti-biofilm, anti-quorum sensing, antifungal and synergistic effects of some medicinal plants extracts. *IUG Journal of Natural Studies*. 2017.
32. Abdel Bar FM, Alossaimi MA, Elekhawy E, Alzeer MAA, Abo Kamer A, Moglad E, ElNaggar MH. Anti-Quorum Sensing and Anti-Biofilm Activity of *Pelargonium* x hortorum Root Extract against *Pseudomonas aeruginosa*: Combinatorial Effect of Catechin and Gallic Acid. *Molecules*. 2022;27(22):7841.

# Presence of *Helicobacter pylori* and features of endoscopic findings in patients with dry eye

Göz kuruluğu olan hastalarda *Helikobakter pilori* varlığı ve endoskopik bulguların özellikleri

Adnan Ozkahraman<sup>1</sup>, Beyza Yavuzer<sup>2</sup>, Kamil Yavuzer<sup>2</sup>, Ozan Durmaz<sup>1</sup>, Nuket Bayram Kayar<sup>3</sup>, Mehmet Ali Bilgili<sup>4</sup>, Yusuf Kayar<sup>5\*</sup>

## ABSTRACT

**Aim:** *Helicobacter pylori* causes peptic ulcer, gastric adenocarcinoma, and also causes many extra-gastric involvement. Although contradictory results have been reported in previous studies, some ocular diseases have been associated with *Helicobacter pylori* infection. Our study aimed to investigate the relationship between the presence of dry eye and *Helicobacter pylori* infection.

**Material and Method:** Demographic data, drug, smoking, alcohol use, endoscopic and histological findings, and presence of dry eye were documented. Endoscopic and histopathological findings were compared between patients with dry eye and the control group. The data were analyzed statistically. Statistical significance was set at  $P < 0.05$ .

**Results:** Sixty patients with dry eye and 36 without dry eye were included in the study. The presence of *Helicobacter pylori* was significantly higher in patients with dry eye. While the incidence of *Helicobacter pylori* was 78.3% (n=43) in the patient group with dry eye, the incidence of *Helicobacter pylori* was 50.0% (n=18) in the group without dry eye ( $p=0.004$ ). There were no differences between the groups in terms of endoscopic and histopathological findings.

**Conclusions:** *Helicobacter pylori* is also associated with extragastric involvement because of the interaction between bacterial virulence factors and host and environmental factors. Therefore, in the presence of eye diseases, such as dryness, the presence of *Helicobacter pylori* should be investigated and treated if positive.

Key Words: Dry eye, Endoscopy, *Helicobacter pylori*.

## Öz

**Amaç:** *Helicobacter pylori*, peptik ülser ve mide adenokarsinomunun yanı sıra birçok mide dışı tutulumu da neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilse de bazı göz hastalıklarının *Helicobacter pylori* ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Çalışmamızda kuru göz varlığı ile *Helicobacter pylori* pozitifliği arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve yöntem:** Demografik veriler, uyuşturucu, sigara, alkol kullanımı, endoskopik, histolojik bulgular ve kuru göz varlığı dokümanite edildi. Kuru göz hastaları ve kontrol grubu arasında endoskopik ve histopatolojik bulgular karşılaştırıldı. Veriler istatistiksel olarak analiz edildi ve  $p < 0,05$  olan değerler anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya kuru gözü olan 60, kuru gözü olmayan 36 hasta dahil edildi. Kuru gözü olan hastalarda *Helicobacter pylori* varlığı anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Kuru gözü olan hasta grubunda *Helicobacter pylori* görülme sıklığı %78,3 (n=43) iken, kuru gözü olmayan grupta *Helicobacter pylori* görülme sıklığı %50,0 (n=18) idi ( $p=0,004$ ). Endoskopik ve histopatolojik bulgular açısından gruplar arasında fark yoktu.

**Sonuç:** Bakteriyel virülans faktörü ile konak ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu *Helicobacter pylori*'nin birçok ektragastrik tutulumla da ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle kuruluk gibi göz hastalıklarının varlığında *Helicobacter pylori* varlığının araştırılıp pozitif ise tedavi edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Kuru göz, Endoskopi, *Helicobacter pylori*.

1. Van Education and Research Hospital, Department of Internal Medicine, Van, Turkey

2. Van Education and Research Hospital, Department of Ophthalmology, Van, Turkey

3. Van Education and Research Hospital, Department of Family Medicine, Van, Turkey

4. Van Education and Research Hospital, Department of Emergency Medicine, Van, Turkey

5. Van Education and Research Hospital, Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Van, Turkey

\*Sorumlu Yazar

Yusuf Kayar

Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology, Van Education and Research Hospital, Van, Turkey,

E-mail: ykayar@yahoo.com

ORCID: 0000-0001-8798-8354

Gönderilme Tarihi: 02/02/2024

Kabul Tarihi: 11/10/2024

Yayınlanma Tarihi: 30/10/2024

Cite this article: Ozkahraman A, Yavuzer B, Yavuzer K, Durmaz O, Bayram Kayar N, Bilgili MA, Kayar Y. Presence of *Helicobacter pylori* and features of endoscopic findings in patients with dry eye. Ağrı Med J. 2024; 2(3): 105-108

## Giriş

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*), 1982'de keşfedilen spiral şekilli, kamçılı bir Gram negatif basildir. Bulaşma yolu fekal-oral veya oral-oraldir (1). *H. pylori* önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. 2015 yılında dünya genelinde yapılan çalışmalarda 4,4 milyar kişinin enfekte olduğu bildirilmiştir. Prevalansı coğrafyaya göre değişkenlik göstermekle birlikte özellikle sosyoekonomik koşulların düşük olduğu ülkelerde yüksek olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda *H. pylori* prevalansı %37.1 ile %79.1 arasında bildirilmiştir (2). Bu bakteri tipik olarak insan midesinde kolonize olur ve gastroduodenal sistemin en yaygın enfeksiyöz patojeni olarak kabul edilmektedir (3).

*H. pylori*'nin peptik ülser, mide lenfoması ve adenokarsinomu başta olmak üzere birçok hastalığın gelişimi ile ilişkili olduğu bilinmektedir (4,5). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda nörodejeneratif, metabolik, kardiyovasküler, hepatobiliyer, pankreas ve kolorektal hastalıkları içeren çeşitli ekstra gastrik etkilerde de *H. pylori* enfeksiyonunun olası rolü öne sürülmüştür (6-8). Bu bağlamda, *H. pylori* enfeksiyonu, birçok organ sisteminden kaynaklanan hastalıkların başlangıcını ve şiddetini etkiliyor gibi görünmektedir. Bu hastalıkların bazıları için, patolojik mekanizmanın net bir açıklaması olmadan sadece *H. pylori* ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Ancak bazı hastalıklar ile *H. pylori* ilişkisinin çok güçlü olduğu bilinmektedir. Aradaki patolojik mekanizmanın net olarak ortaya konulmasından dolayı, mevcut hastalıkların varlığında *H. pylori* enfeksiyonunun belirlenmesi ve varsa eradike edilmesi gerektiği belirtilmektedir (7,9).

Aköz gözyaşı eksikliği olan kuru göz, lakrimal gözyaşı sekresyonunun yetersizliğinden kaynaklanmaktadır. Sjogren sendromu (SS)'na bağlı kuru göz ve SS'ye bağlı olmayan kuru göz olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. SS, lakrimal ve tükürük bezlerinin bir otoimmün süreç tarafından hedef alındığı bir ekzokrinopatidir. Gözyaşı ve tükürük bezlerinin aktive edilmiş T hücreleri tarafından infiltre edilmesi, asiner ve duktüler hücre ölümüne ve gözyaşı veya tükürüğün hiposekresyonuna neden olmaktadır (10,11). *H. pylori*'nin, gastrit, mide ülseri ve mide kanseri gibi gastrointestinal hastalıkların yanı sıra birçok otoimmün hastalığın potansiyel tetikleyicisi olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda kronik *H. pylori* enfeksiyonlarında serum C-reaktif protein değerinde artış rapor edilmiştir ve bu, hastanın kalıcı bir inflamatuvar durumda olduğunu göstermektedir. Bu tür kronik inflamasyonun antijenleri uyarmaya devam edebileceği ve sistemik inflamatuvar reaksiyonlara neden olarak gastrointestinal sistem dışında otoimmün hastalıklara yol açabileceği yönünde bir hipotez vardır. SS, romatoid artrit, lupus, vaskülit, idiyopatik trombositopeni, otoimmün cilt hastalıkları bunlara örnek olarak gösterilmektedir (10-12).

*H. pylori*'nin açık açılı glokom, santral seröz koryoretinit, üveit ve blefarit gibi oküler patolojiler ile ilişkisi daha önce gösterilmiştir (13,14). Ancak Sjogren ile ilişkili göz kuruluşu ve *H. pylori* arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar olmakla birlikte normal popülasyonda göz kuruluşu ve *H. pylori* arasındaki ilişkiyi inceleyen nadir çalışma bulunmaktadır (15-18). Biz de çalışmamızda kronik hastalığı olmayan hastalarda göz kuruluşu ile *H. pylori* varlığı arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Temmuz 2021-Ekim 2021 tarihleri arasında hastanemiz göz hastalıkları polikliniğinden muayene edilen ve dispeptik yakınmalardan dolayı üst gastrointestinal sistem (GİS)'e yönelik endoskopi ile tetkik edilen 96 hastanın dosyası geriye dönük olarak incelendi. Çalışmamız retrospektif olgu-kontrol çalışması olarak dizayn edildi. Gebeler, organ nakli (karaciğer, böbrek, kemik iliği) yapılmış olan hastalar, kronik karaciğer

hastalığı ve kronik böbrek hastalığı olanlar, GİS ile ilgili geçirilmiş operasyonu olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Yakın zamanda oküler enfeksiyon geçirenler, oküler cerrahi, alerjik hastalık öyküsü veya göz tutulumu yapabilen Steven-Johnson sendromu, A vitamini eksikliği, SS, Wegener granülomatozu veya herhangi bir kanser türü gibi hastalığı bulunanlar çalışmaya dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan 96 hastada demografik özellikler (yaş, cinsiyet), hastanın almış olduğu ve mide mukozasını etkileyebilecek tedaviler (non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar), sigara kullanımı, alkol kullanımı ile ilgili veriler dokümanete edildi. Gastrointestinal sisteme etki edebilecek; sigara, alkol, alınan ilaçlar ve demografik özellikler gibi faktörlerin eşit dağılımına dikkat edildi.

## Endoskopik değerlendirme

Hastaların endoskopik bulguları ve histopatolojik verileri dokümanete edildi. Hastaların endoskopileri hastanemiz endoskopi ünitesinde Fujinon EG530WR endoskopi cihazı kullanılarak yapıldı. Tüm hastalar endoskopi öncesi 6 saat aç bırakıldı ve lokal faringeal xylocaine anestezisi sonrasında endoskopi işlemi yapıldı. Endoskopi sırasında mide ve duodenum detaylı olarak incelendi ve *H. pylori* enfeksiyonu açısından biyopsiler alındı.

## Histopatolojik değerlendirme

Biyopsi forsepsi kullanılarak endoskopik değerlendirme esnasında hastalardan antrumdan punch biyopsisi alındı. Alınan biyopsi materyalleri %10 formaldehit içerisinde patoloji laboratuvarına gönderildi. Rutin doku monitörizasyon işlemlerinin ardından parafine gömülen doku örnekleri 5 mikron kalınlığında kesilerek rutin Giemsa ile boyandı ve ışık mikroskopunda değerlendirildi. Değerlendirme için doku yetkinliği olmayan örnekler çalışma dışı bırakıldı. Dokuda *H. pylori* varlığına yönelik değerlendirme yapıldı.

## Göz kuruluşunun değerlendirilmesi

Çalışmaya alınmadan önce tüm katılımcılara görme keskinliği, yarıklı lamba muayenesi, göz içi basıncı ölçümü ve göz dibi muayenesini kapsayan tam oftalmolojik muayenenin ardından floresein ile boyanan gözde gözyaşının parçalandığı ilk an ölçüldü. Üç ayrı ölçümün ortalaması alınarak gözyaşı kırılma zamanı (BUT) testi sonucu kaydedildi. BUT skoru 10 değerinin altında olması göz kuruluşu olarak kaydedildi. Schirmer testi, standart test kağıdı topikal anestezisi altında alt kapak 1/3 dış yana yerleştirilerek yapıldı. Schirmer testi skoru 10 değerinin altında olması göz kuruluşu olarak kaydedildi. BUT ve Schirmer testlerinden biri veya her ikisinin düşük olması durumunda göz kuruluşu olarak kabul edildi (14,15).

## Etik onamı

Bu çalışma için etik onay Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Onay no: 07/01/2021/2021-01). Tüm prosedürler kurumumuzun insan deney komitesinin etik standartlarına ve Helsinki Bildirgesi'ne uygundu.

## İstatistiksel analiz

Çalışmamızın sonuçları "The Statistical Package for the Social Sciences 22.0 (SPSS Armonk, NY: IBM Corp.)" programı ile analiz edildi. Sürekli değere sahip veriler ortalama  $\pm$  standart sapma, kategorik veriler ise frekans ve yüzde (n,%) olarak verildi. Grupların parametrik verileri student T testi ile karşılaştırıldı ve kategorik verilerin test edilmesinde tek örnek ki-kare veya iki oranlı Z testi kullanıldı. Ayrıca 5'ten az gözlemle yapılan karşılaştırmalarda Fisher's Exact testi kullanıldı.  $p < 0,05$  olan olgular istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



## Bulgular

Çalışmaya 33 (%55,0)'ü kadın olmak üzere 60 göz kuruluğu saptanan hasta ile 18 (%50,0)'i kadın olmak üzere 36 göz kuruluğu saptanmayan hasta olmak üzere toplamda 96 hasta dahil edildi. Göz kuruluğu saptanan ve saptanmayan hastalar arasında demografik özellikler ve endoskopik bulguları etkileyebilen etkenler olan ilaç kullanımı, sigara-alkol kullanımı açısından yapılan karşılaştırmada anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 1).

Tablo 1. Göz kuruluğu olan ve olmayan hastaların demografik özellikleri ve ilaç kullanımlarının karşılaştırılması

Demografik özellikler ve ilaç kullanımı	Kuru gözü olan hastalar (n:60)	Kuru gözü olmayan hastalar (n:36)	Total n:96	p
Yaş (Yılı±SS, aralık)	42,2±12,3 (22-62)	38,5±11,4 (24-61)	40,8±12,1 (22-62)	0,148
Cinsiyet (Kadın)	33 (%55,0)	18 (%50,0)	51 (%53,1)	0,635
Sigara içimi	10 (%16,7)	12 (%33,3)	22 (%22,9)	0,060
Alkol kullanımı	8 (%13,3)	2 (%5,6)	10 (%10,4)	0,227
NSAİİ	36 (%60,0)	24 (%66,7)	60 (%62,5)	0,514

SS: Standart sapma. NSAİİ: Non steroidal anti-inflamatuvar ilaç.

Gruplar arasında endoskopik veriler açısından yapılan kıyaslamada; antral gastrit, pangastrit, özofajit, gastrik ülser, duodenal ülser, bulbit, hiatal herni, kardiyoözofageal sfinkter disfonksiyonu, alkalen reflü, barret metaplazi ve atrofik gastrit açısından aralarında anlamlı farklılık olmadığı görüldü ( $p>0,05$ ) (Tablo 2).

Tablo 2. Göz kuruluğu olan ve olmayan hastaların endoskopik bulgularının karşılaştırılması

Endoskopik özellikler	Kuru gözü olan hastalar (n:60)	Kuru gözü olmayan hastalar (n:36)	Total n:96	p
Antral gastrit (n,%)	16 (%26,7)	6 (%16,7)	22 (%22,9)	0,259
Pangastrit (n,%)	44 (%73,3)	28 (%77,8)	72 (%75,1)	0,626
Özofajit (n,%)	12 (%20,0)	2 (%5,6)	14 (%14,6)	0,052
Gastrik ülser (n,%)	5 (%8,3)	0 (%0,0)	5 (%5,2)	0,075
Duodenal ülser (n,%)	2 (%3,3)	4 (%11,1)	6 (%6,3)	0,127
Bulbit (n,%)	4 (%6,7)	6 (%16,7)	10 (%10,4)	0,120
Hiatal herni (n,%)	2 (%3,3)	0 (%0,0)	2 (%2,1)	0,268
KÖS disfonksiyon (n,%)	8 (%13,3)	4 (%11,1)	12 (%12,5)	0,750
Alkalen reflü (n,%)	2 (%3,3)	0 (%0,0)	2 (%2,1)	0,268
Barret metaplazi (n,%)	2 (%3,3)	2 (%5,6)	4 (%4,2)	0,598
Atrofik gastrit (n,%)	2 (%3,3)	5 (%13,9)	7 (%7,3)	0,054

KÖS: Kardiyoözofageal sfinkter.

Gruplar arasında histopatolojik veriler açısından yapılan kıyaslamada; Schirmer testi pozitif olan grupta ve BUT değeri düşük olan hastalarda *H. pylori* görülme oranı anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Schirmer testi pozitif olan 22 hastanın 20 (%90,9)'unda *H. pylori* pozitif iken sadece 2 (%9,1) hastada *H. pylori* negatif saptandı ( $p=0,008$ ). BUT skoru düşük olan 56 hastanın 43 (%76,8)'ünde *H. pylori* pozitif iken, 13 (%23,2) hastada *H. pylori* negatif saptandı ( $p=0,024$ ). Schirmer test pozitifliği veya BUT değer düşüklüğünden biri veya her ikisi pozitif olan hastalarda

göz kuruluğu varlığı olarak değerlendirildiğinde; göz kuruluğu olan grupta *H. pylori* görülme oranı anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Göz kuruluğu olan hasta grubunda *H. pylori* görülme oranı %78,3 (n=47) iken göz kuruluğu olmayan grupta *H. pylori* görülme oranı %50,0 (n=18) olarak saptandı ( $p=0,004$ ) (Tablo 3).

Tablo 3. Kuru gözü olan ve olmayan hastaların histopatolojik bulgularının karşılaştırılması

Endoskopik özellikler	Kuru gözü olan hastalar (n:60)	Kuru gözü olmayan hastalar (n:36)	Total n:96	p
Gastrit (n,%)	60 (%100)	34 (%94,4)	94 (%97,9)	0,065
Gastrik ülser (n,%)	5 (%8,3)	0 (%0,0)	5 (%5,2)	0,075
Duodenal ülser (n,%)	2 (%3,3)	4 (%11,1)	6 (%6,3)	0,127
Bulbit (n,%)	4 (%6,7)	6 (%16,7)	10 (%10,4)	0,120
Alkalen reflü (n,%)	2 (%3,3)	0 (%0,0)	2 (%2,1)	0,268
Barret metaplazi (n,%)	2 (%3,3)	2 (%5,6)	4 (%4,2)	0,598
Atrofik gastrit (n,%)	2 (%3,3)	5 (%13,9)	7 (%7,3)	0,054
<i>H. pylori</i> (n,%)	47 (%78,3)	18 (%50,0)	65 (%67,7)	0,004

## Tartışma

*H. pylori* enfeksiyonu en sık mide belirtileri ile ilişkili olmasına rağmen, artan kanıtlar ekstra gastrik hastalıklardaki rolüne dikkat çekmiştir. *H. pylori* enfeksiyonunun gastrik patolojik durumlarla ilişkisi iyi bilinmesine rağmen, bu bakterinin konakçı organizma üzerindeki etkileri hala sorgulanmaktadır. Çünkü her ne kadar lokal kalan bir bakteri de olsa sistemik patolojik etkiler gösterebilir. *H. pylori* ile ilgili en büyük endişe, sadece mide dışı hastalıklardaki nedensel rolüyle ilgili değil, aynı zamanda hastalık fenotipini değiştirme yeteneğiyle de ilgilidir (15,16).

Göz kuruluğu ile *H. pylori* arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalara bakıldığında yapılan çalışmaların çoğunluğunun, ağız ve göz kuruluğu ile seyreden SS'li hastalarda yapıldığı görülmüştür (16,17). Vardhan ve ark. (18) tarafından yapılan ve 50 *H. pylori* pozitif ile 50 *H. pylori* negatif hastanın alındığı çalışmada *H. pylori* pozitif grupta 5 (%10), *H. pylori* negatif grupta 2(%4) hastada kuru göz olduğunu gözlemlenmiştir. Fakat kuru göz insidansı *H. pylori* grubunda daha yüksek bulunmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Lee ve ark. (19) tarafından yapılan ve toplamda 50 hastanın değerlendirildiği ve kuru göz hastalarında üre nefes testi ile *H. pylori*'yi test ettikleri çalışmalarında *H. pylori* pozitif grupta kuru göz anlamlı olarak daha fazla görülmekle birlikte, *H. pylori* pozitif hastalarda SS'ye ilerlemenin daha fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca *H. pylori* pozitif olan hastalarda *H. pylori* negatif olan hastalara göre oküler yüzey hastalığı indeksinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptamışlardır (39,7 ± 21,1 karşılık 28,5 ± 19,8). Meibomian bez kaybı oranının da benzer olarak *H. pylori* pozitif olanlarda daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle yazarlar tarafından kuru göz ile takip edilip *H. pylori* pozitif saptanan hastaların SS'ye ilerleme açısından takibinin yapılması gerektiği önerilmiştir (19). Blomberg ve ark. (20) tarafından yapılan ve 106 hastanın alındığı başka bir çalışmada da *H. pylori* pozitif olan hastalarda göz kuruluğunun anlamlı olarak daha yüksek olduğu raporlanmıştır. Bizim çalışmamızda da benzer olarak göz kuruluğu olan hastalarda *H. pylori* pozitifliğinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü. Bu bağlamda *H. pylori* pozitifliğine eşlik eden kuru göz varlığında, hastaların SS gelişimi açısından takip edilmesinin mantıklı bir görüş olduğu söylenebilir.

*H. pylori*, otoimmün reaksiyonları tetikleyen yaygın olarak

bilinen enfeksiyöz faktörlerden biridir. Bazı araştırmacılar, *H. pylori* tarafından üretilen 60 kDa'lık bir ısı şoku proteininin (HSP60), *H. pylori* antijenlerinin bir bileşeni olarak moleküler benzerlik yoluyla insan lenfositlerinin aktivasyonunu indüklediğini ve bu proteinin homolojisi nedeniyle insan vücudunun immünolojik toleransına zarar verebileceğini bulmuştur (21,22). Chen ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde SS'li hastalarda *H. pylori* pozitifliğinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür (16). Bilindiği gibi SS'li hastalarda lenfoma gelişme riski daha yüksektir. *H. pylori* enfeksiyonunun SS ile ilişkili MALT lenfoma için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (23). Benzer patofizyolojik mekanizmalarla *H. pylori*'nin göz kuruluşunun gelişiminde etkili olduğu da düşünülmektedir (21,22,24). Biz çalışmamızda SS hastalarını çalışma dışı bırakarak sağlıklı bireylerde *H. pylori*'nin göz kuruluşu üzerindeki etkisini araştırdık ve *H. pylori* ile göz kuruluşu arasında ilişki olduğunu gösterdik. Hem SS hastalarında hem de *H. pylori* pozitif hastalarda MALT lenfoma gelişme riskinin arttığı göz önünde bulundurulduğunda *H. pylori*'nin SS ve MALT lenfoma gelişimine yol açarak hastalığı nasıl agra ve ettiğini söylenebilir.

Çalışmamızın güçlü ve zayıf yönleri mevcuttur. Hasta sayımızın az olması ve retrospektif olarak dizayn edilmiş olması çalışmamızın zayıf yönleridir. Çalışmaya alınan tüm hastalarımıza endoskopik ve histopatolojik inceleme yapılması, *H. pylori* varlığının endoskopi ile belirlenmesi, göz kuruluşu olan ve olmayan gruplar arasında endoskopik ve histolojik verilerle kıyaslama yapılması çalışmamızın güçlü yönlerindedir.

## Sonuç

*H. pylori*, bakteriyel virulans faktörü ile konak ve çevresel faktörler arasındaki etkileşim sonucunda başta gastroduodenal hastalıklar olmakla birlikte, birçok ektragastrik tutulum ile de ilişkilidir. Gastroduodenal hastalıkların yanında immuntrombositopeni, nedeni bilinmeyen demir eksikliği anemisi ve B12 eksikliğinde de *H. pylori* enfeksiyonunun tedavi edilmesi önerilmektedir. Çalışmamız sonucunda *H. pylori* enfeksiyonunun göz kuruluşu için bir risk faktörü olduğu söylenebilir. Bu nedenle göz kuruluşu olan hastalarda *H. pylori* eradikasyonunu önermekteyiz. Ancak bu alanda yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

**Etik Kurul Kararı:** Bu çalışma için etik onay Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Onay no: 07/01/2021/2021-01).

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

**Finansal Destek:** Yoktur.

**Yazarların Katkıları:** A.O. (0000-0003-1820-6026): Veri toplama, işleme, uygulama, analiz, literatür taraması, yazma. O.D. (0009-0009-7397-1055): Veri toplama, işleme, uygulama, analiz, literatür taraması, yazma. M.A.B. (0000-0001-8950-2629): Veri toplama, işleme, uygulama, analiz, literatür taraması, yazma. N.B.K. (0009-0004-4738-749X): Veri toplama, işleme, uygulama, analiz, literatür taraması, yazma. O.B. (0000-0002-0175-5574): Veri toplama, işleme, uygulama, analiz, literatür taraması, yazma. Y.K. (0000-0001-8798-8354): Tasarım, işleme, analiz, yazım, eleştirel inceleme. M.K. (0000-0002-9727-5128): Tasarım, işleme, analiz, yazım, eleştirel inceleme.

## KAYNAKLAR

1. Leclerc H. Epidemiological aspects of *Helicobacter pylori* infection. Bull Acad Natl Med. 2006;190(4-5):949-62.
2. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. Gastroenterol. 2017;153:420-9
3. Baudron C, Franceschi F, Salles N, Gasbarrini A. Extragastric diseases and *Helicobacter pylori*

infection. Helicobacter. 2013;18:44-51.

4. Wang C, Yuan Y, Hunt RH, et al. The association between *Helicobacter pylori* infection and early gastric cancer: a meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2007 Aug;102(8):1789-98.
5. Leja M, Grinberga Derica I, Bilgiler C, Steininger C. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter. 2019;24:12635-7.
6. Franceschi F, Gasbarrini A. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2007;21(2):325-34.
7. Roubaud-Baudron C, Krolak-Salmon P, Quadrio I, Mégraud F, Salles N. Impact of chronic *Helicobacter pylori* infection on Alzheimer's disease: Preliminary results. Neurobiol Aging. 2012;33(5):11-9.
8. Venerito M, Selgrad M, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori*: Gastric cancer and extragastric malignancies: Clinical aspects. Helicobacter. 2013;18:39-43.
9. Otasevic L, Zlatanovic G, Paovic AS, et al. *Helicobacter pylori*: An underestimated factor in acute anterior uveitis and spondyloarthropathies? Ophthalmol. 2007;221(1):6-13.
10. He Y, Hu L, Qiu W, Zhu L, Zhu X, Hong M. Clinical characteristics and risk factors of *Helicobacter pylori* infection-associated Sjogren's syndrome. Immun Inflamm Dis. 2023;11(10):994.
11. Chen Q, Zhou X, Tan W, Zhang M. Association between *Helicobacter pylori* infection and Sjogren syndrome: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2018;97(49):13528.
12. Zeng J, Liu H, Liu X, Ding C. The relationship between *Helicobacter pylori* infection and open-angle glaucoma: A meta-analysis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015;56(9):5238-45.
13. Casella AMB, Berbel RF, Bressanim GL, Malaguido MR, Cardillo JA. *Helicobacter pylori* is a potential target for the treatment of central serous chorioretinopathy. Clinics. 2012;67:1047-52.
14. Sacca SC, Pascotto A, Venturino GM, et al. Prevalence and treatment of *Helicobacter pylori* in patients with blepharitis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006;47(2):501-8.
15. Malfertheiner P, Megraud F, O'morain C, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection the maastricht v/fluorence consensus report. Gut. 2017;66(1):6-30.
16. Chen Q, Zhou X, Tan W, Zhang M. Association between *Helicobacter pylori* infection and sjogren syndrome: a meta-analysis. Medicine. 2018;97(49):13528-31
17. Aragona P, Magazzu G, Macchia G, et al. Presence of antibodies against *Helicobacter pylori* and its heat-shock protein 60 in the serum of patients with sjogren's syndrome. J Rheumatol. 1999;26(6):1306-11.
18. Vardhan N, Chaudhary KP, Sharma V, Kumar SS, Brij S. *Helicobacter pylori* positive dyspepsia in relation to ocular manifestations and primary open angle glaucoma. The Delhi Ophthalmol Society. 2015;24(4):237-40.
19. Lee S, Nam S, Lew H. Clinical Aspects of Patients with Dry Eye Disease according to *Helicobacter pylori* Infection. J Ophthalmol Res. 2021;4(2):104-113.
20. Blomberg L, Hauschild S, Gockeln R, Brewitt H. The "dry eye" syndrome and the gastric *Helicobacter pylori* infection: Pilot study about a possible existing epidemiological relationship. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004;45:3903-5.
21. Smyk DS, Koutsoumpas AL, Mytilinaiou MG, et al. *Helicobacter pylori* and autoimmune disease: cause or bystander. World J Gastroenterol. 2014;20(3):613-15.
22. Giannouli S, Voulgarelis M. Predicting progression to lymphoma in sjogren's syndrome patients. Expert Rev Clin Immunol. 2014;10(4):501-12.
23. Pereira MI, Medeiros JA. Role of *Helicobacter pylori* in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. World J Gastroenterol. 2014;20(3):684-5.
24. Laorungroj C, Habermann TM, Wang Y, et al. Long-term clinical outcomes of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in real-world experience. JCO Oncol Pract. 2024;20(8):1103-8.

# Revision results in recurrent chronic dacryocystitis who previously underwent external DCR or diode laser DCR

## Daha önce eksternal DSR veya diod lazer DSR yapılan nüks kronik dakriyosistitlerde revizyon sonuçları

Betül Dertsiz Kozan<sup>1\*</sup>, Bahadır Ufllu<sup>2</sup>, Günay Kozan<sup>3</sup>, Gönül Karataş Durusoy<sup>4</sup>

### ABSTRACT

**Aim:** We aimed to evaluate our external dacryocystorhinostomy (DCR) results performed by the same surgeon using a silicone tube in patients with recurrent chronic dacryocystitis who had previously undergone external DCR or transcanalicular diode DCR and to compare them with the literature.

**Material and Methods:** Patients who underwent external DCR due to recurrent dacryocystitis between 2019-2022. They were divided into two groups. The first group who had previously undergone external DCR and the second group who had previously undergone transcanalicular diode laser DCR. Patients who were followed for at least 12 months in the postoperative period and who came to regular follow-up at 0, 1, 6 and 12 months were included in the study. At each examination, lavage was performed, and the passage was open. Its openness was considered as success.

**Results:** 40 eyes of 40 patients were included in the study. 28 of the patients were female (70%) and 12 were male (30%). The average follow-up period was 12±2 months. Nasolacrimal lavage was normal in 5 cases (25%) in the first group and 16 cases (80%) in the second group and surgical success was achieved. When the groups were compared among themselves, a statistically significant difference was found in terms of surgical success between the two groups (p<0,05).

**Conclusion:** The reason for the different success rates as a result of revision in DCR performed externally with diode laser is due to the better protection of the anatomical tissue after the first surgery with diode laser and less scar tissue.

Key words: Diode laser DCR, external DCR, revision DCR

### Öz

**Amaç:** Daha önce eksternal dakriosistorinostomi (DSR) veya transkanaliküler diod lazer DSR yapılan nüks kronik dakriyosistitli hastalarda aynı cerrah tarafından silikon tüp kullanılarak yapılan eksternal DSR sonuçlarımızın değerlendirilmesi ve literatürle kıyaslanması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** 2019-2022 yılları arasında nüks dakriyosistit nedeniyle eksternal DSR yapılan hastalar incelendi. İki gruba ayrıldı. 1. grup daha önce eksternal DSR yapılan 2. grup daha önce transkanaliküler diod lazer DSR uygulanan olarak ayrıldı. Postoperatif dönemde en az 12 ay boyunca takip edilmiş olup 0., 1., 6. ve 12. ayda düzenli takibe gelen hastalar çalışmaya dahil edildi. Her kontrolde lavaj yapılarak pasajın açık olması başarı olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya 40 hastanın 40 gözü dahil edildi. Hastaların 28'i kadın (%70), 12'si erkekti (%30). Takip süresi ortalama 12±2 ay idi. 1. grupta 5 olguda (%25), 2. grupta 16 olguda (%80) nazolakrimal lavaj açık olup cerrahi başarı elde edildi. Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında her iki grup arasında cerrahi başarı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,05).

**Sonuç:** Diod lazer ile eksternal olarak yapılan DSR de revizyon sonucu başarı oranlarının farklı olmasının nedeni ilk cerrahi sonrası anatomik dokunun diod lazerle daha iyi korunmasına ve skar dokusunun az olmasına bağlıdır.

Anahtar Kelimeler: Diod lazer DSR, eksternal DSR, revizyon DSR

1. Gazi Yasargil Training and Research Hospital, Diyarbakır, Türkiye

2. Erzurum City Hospital, Erzurum, Türkiye

3. Department of Ear Nose Throat, Dicle University Faculty of Medicine, Diyarbakır, Türkiye

4. Gaziantep City Hospital, Gaziantep, Türkiye

Gönderilme Tarihi: 06/06/2024

Kabul Tarihi: 10/10/2024

Yayınlanma Tarihi: 30/10/2024

\*Sorumlu Yazar

Betül Dertsiz Kozan

Gazi Yasargil Training and Research Hospital, Diyarbakır, Türkiye

E mail: dr.dertsiz@hotmail.com

ORCID ID: 0000-0002-0667-2866

Cite this article: Dertsiz Kozan B, Ufllu B, Kozan G, Karataş Durusoy G. Revision results in recurrent chronic dacryocystitis who previously underwent external DCR or diode laser DCR. Ağrı Med J. 2024; 2(3): 109-112

## Giriş

Gözde sulanma ve iltihabi akıntının önemli nedenlerinden biri olan nazolakrimal kanal tıkanıklığının tedavisi olan dakriyosistorinostomi(DSR) ilk olarak 1904'de Toti tarafından ciltten lakrimal keseye ulaşmak şeklinde tarif edilmiştir (1). Kronik dakriyosistit ve nazolakrimal kanal tıkanıklıkları ile ilgili bilgi arttıkça eksternal girişim geliştirilmiştir. Bourguet ve Dupuy-Dutemps ise 1921'de lakrimal keseyi nazal mukozaya ağzlaştırmıştır (2). Ohm tarafından ise 1926'da nazal mukozal posterior ve anterior fleplerin lakrimal keseye sütürasyonu tariflenmiştir (3). Daha sonra eksternal DSR'de silikon tüp uygulaması gerçekleştirmiştir (4). Yapılan çalışmalarda eksternal yaklaşım ile %90-95 oranında başarı bildirilmiştir (5,6). Teknolojinin gelişmesi ile endonazal endoskopik ve transkanaliküler diod DSR gibi yeni yaklaşımlar geliştirilmiş ancak başarı eksternal yöntemin başarısına ulaşamamıştır (7). Başarısız bir DSR ameliyatının ardından hastanın şikayetlerinin devam etmesi hasta ve hekim için istenmeyen bir durumdur. Nüks vakalarda tekrar ameliyata karar vermek ve uygulanacak yöntemi seçmek cerrah açısından zorlayıcı bir durumdur. Primer vakalarda olduğu gibi nüks vakalarda da eksternal DSR ile %80-90 başarı bildirilmiştir (6,8). Bu çalışmada farklı yöntemlerle DSR yapılmış ve başarısız olmuş nüks kronik dakriyosistitli olgularda revizyon eksternal DSR'nin başarısının değerlendirilmesi, ayrıca gruplar arasındaki başarı oranı kıyaslanarak ve ilk yapılan cerrahi yöntemin revizyon başarısı üzerine etkisinin incelenmesi hedeflenmiştir.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmanın etik kurul onayı SBÜ Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesinden (09.09.2022/168) alındı. 2019-2022 yılları arasında Göz Hastalıkları polikliniğine epifora şikayetiyle başvuran, daha önce dış merkezlerde DSR ameliyatı olan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. İlk ameliyatları sonrasında tekrarlayan epifora şikayeti olan hastalardan anamnez alındı, nazolakrimal lavaj gri kanül ve izotonik solüsyon ile alt punktumdan yapıldı, biyomikroskopik muayene yapıldı, Jones'un boya testi yapıldı, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları uzman hekim tarafından anterior rinoskopi yapılarak obstrüksiyon saptandı ve revizyon cerrahi işlemi olarak eksternal DSR yapılan hastalar çalışma kapsamına alındı. Postoperatif dönemde en az 12 ay takip edilmiş olup 0., 1., 6. ve 12. ayda takibe gelen hastalar çalışmaya dahil edildi. Düzenli olarak takibe gelmeyen, 12 aydan daha az takip edilen olgular, daha önce birden fazla DSR ameliyatı olan, punktal ektropiyonu, lakrimal kesede tümör belirlenmiş veya kanaliküler ve ortak kanaliküler obstrüksiyon olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Olgular daha önce yapılan ameliyata göre iki gruba ayrıldı. Hastalara 0., 1., 6. ve 12. aylarda alt punktumdan gri kanül ve izotonik solüsyon ile lavaj yapılarak nazolakrimal kanal açıklığı kontrol edildi. Hastaların tümünde silikon tüpleri 6. ay kontrolünde alındı. Cerrahi başarı nazolakrimal lavajın açık olması ve hastanın epifora şikayetinin kaybolması olarak kabul edildi.

## Cerrahi Teknik

Tüm olgulara genel anestezi altında eksternal DSR ameliyatı ve silikon tüp entübasyonu uygulandı. İlk olarak hemostaza amacıyla birkaç bölgeye %1'lik lidokain ve epinefrin subkutan olarak yapıldı. Cilt insizyonu önceki ameliyatın nedbe yerinden ya da iç kantal ligamentin yapışma yerinin üst kısmından başlayarak 10-15 mm cilt ve cilt altı olarak yapıldı. Orbikularis kası kesi hattına paralel kesilerek ekarte edildi. Künt disseksiyonla yapışıklıklar açılarak önceden eksternal DSR olanlarda açılmış kemik pencere ve periosta ulaşıldı, diod lazerle DSR yapılanlarda Kerrison punch yardımıyla yaklaşık 1x1 cm ebatında kemik pencere açıldı. Burun mukozası ve kese mukozası ayrımı yapıldı ve çevre dokulardan ayrıldı. Ortak kanaliküle yakın ya da önceki anastomoz alanından

genişleterek osteotominin flebine uyan biçimde nazal mukoza ve keseden "H" şeklindeki kesi ile flepler oluşturuldu. Alt flep eksize edildi. Alt kanalikülden 0 numara Bowman kanülüyle kese boşluğu kontrol edildi. Lavajla sıvı pasajı izlendikten sonra üst ve alt kanaliküllerden silikon tüp geçirilerek burun içinde 8 kez düğüm yapılarak bağlandı. Daha sonra üst flepler 6/0 vikril sütür ile kenarlardan birleştirildi. Oluşan flep orbikularis kasına sütüre edilerek asıldı. Cilt altı ve cilt sütürasyonu ile ameliyata son verildi. Bütün hastalara ameliyat sonra oral antibiyotik, topikal antibiyotik ve steroid, intranazal steroid, insizyon yerine epidermal antibiyotik verildi. Hastalar, ameliyat sonrası ilk gün nazolakrimal lavaj yapılmasının ardından taburcu edildi. Hastalara 1. hafta, 1., 6., 12. ay takiplerinde nazolakrimal lavaj yapıldı. 6. ay kontrolünde silikon tüpleri alındı.

## İstatistiksel Değerlendirme

IBM SPSS Statistics 24 paket programı kullanıldı. Verilerin özeti, ortalama±standart sapma şeklinde gösterildi. Gruplara göre yaşların dağılımı ve cinsiyet tanımlayıcı analiz ile değerlendirildi ve p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İki grubun başarı oranlarını kıyaslamada Student t -testi kullanıldı ve p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmamızda, 40 hastanın 40 gözü retrospektif olarak incelendi. Olgular daha önce yapılan ameliyata göre iki gruba ayrıldı. Grup 1; daha önce eksternal DSR uygulanan 20 olgu, grup 2; transkanaliküler diod lazer DSR uygulanan 20 olgu olarak değerlendirildi. Olguların 28'i (%70) kadın, 12'si (%30) erkekti. Hastaların ortalama yaşı 48±20 yıl idi (Tablo 1). Olguların primer cerrahi ile revizyon cerrahisi arasında geçen süre grup 1'de 17,3±9,4(11-48) grup 2'de ise 16,8±8,8(11-48) aydı. Revizyon DSR'nin önceki cerrahi çeşitlerindeki uzun dönemde başarıları araştırıldı. Gruplar arasında demografik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p> 0,05). Olguların revizyon cerrahisinden sonra takip süresi grup 1'de 12±2,3(12-18), grup 2'de ise 12±2,7(12-24) aydı (Tablo 1). Her iki gruptaki hastaların tümünden 6. ayda silikon tüpler alındı. Grup 1'de 5 (%25) hastada, grup 2' de 16 (%80) hastada 12. ayda nazolakrimal lavajları açıldı, epifora şikayeti yoktu. Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında her iki grup arasında cerrahi başarı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (p<0,05). Ayrıca başarılı ve başarısız olan grubun cinsiyet, yaş ve iki cerrahi arasındaki süre özellikleri incelendi. Başarılı olan grubun 15 (%71,4)'i kadın, 6(%28,6)'sı erkek idi, yaş ortalaması 50±5,1(41-62) yıl idi, iki cerrahi arasında geçen süre ise 15,9±8,4(11-48) aydı (Tablo 2). Başarısız olan grubun ise 13(%68,4)'ü kadın, 6(%31,6)'si erkek, yaş ortalaması 45±4,3(28-68) yıl idi, iki cerrahi arasındaki süre ise 18,8±6,8(11-48) aydı (Tablo 2). Başarılı ve başarısız grup arasında yaş, cinsiyet ve iki cerrahi arasındaki süre açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p > 0,05).

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri ve gruplardaki başarı sayıları

	Başarılı grup	Başarısız grup
<b>Kadın</b>	15 (%71,4)	13 (%68,4)
<b>Erkek</b>	6 (%28,6)	6 (%31,6)
<b>Yaş</b>	50±5,1(41-62)	45±4,3(28-68)
<b>İki cerrahi arasındaki süre</b>	15,9±8,4(11-48)	18,8±6,8(11-48)
<b>Toplam</b>	21	19

Tablo 2: Başarılı ve başarısız grup cinsiyet, yaş ve iki cerrahi arasındaki süre özellikleri

	Grup 1	Grup 2
Hasta sayısı	20	20
Kadın	15 (%75)	13 (%65)
Erkek	5 (%25)	7 (%35)
Hasta yaşları	54±13,2 (41-67)	42±7,5 (28-68)
Kadın	55±7,3(42-67)	38±4,5 (28-45)
Erkek	53±6,5 (41-58)	46±2,5 (32-68)
Başarı sayısı	5 (%25)	16 (%80)

## Tartışma

DSR ameliyatından sonra en sık görülen komplikasyonlardan birisi nüksür (9). Septum deviasyonu, küçük kemik pencere açılması, granülasyon doku oluşumu, burun mukozasıyla lakrimal kese arasında sütü-rasyonun yapılamaması sonucu osteotomi ye-rinde skar veya membran oluşumu, etmoid hücre-lerin anastomoz bölgesine ilerlemesi DSR ameli-yatı başarısızlığın en önemli nedenleridir (9,10). Eksternal DSR'de cerrahi zamanının uzun olması, genel anesteziye ihtiyaç duyulması, perioperatif ve postoperatif hemoraji oluşması, insizyon yerinde skar oluşması gibi dezavantajlarının olmasına rağmen, dakriyostenoz tedavisinde yüksek başarı oranı ile hala altın standarttır (11). Nüks va-ralarda eksternal DSR ile başarı oranı diğer yöntemlerle kıyaslandığında başarı oranı daha yüksek bulunmuştur. Nüks vakalarında eksternal DSR'de El-Guindy %97, Korkut %84, Tsirbas ise %84 başarı bildirmişlerdir (12-14). DSR ameliyatlarında osteotomi yerinin kapan-masını engellemek için kullanılan yöntemlerden biri de silikon tüp yerleştirmektir. Rekürren dakriyostenozda silikon tüp implantasyonu ile birlikte yapılan eksternal DSR ame-liyatlarında, başarı %60-80 arasında bildirilmiştir (15,16). Çalışmamızda tüm olgularda yanlış pasaj oluşumunu önleyerek ameliyatın başarı şansını artırdığından dolayı sili-kon tüp yerleştirdik (17,18). Ayrıca eksternal DSR'de çift flep ile tek flebin cerrahi başarı oranı arasında fark olmadığından biz de tüm vakalarda tek flep yöntemini uyguladık (19). İlk cerrahinin revizyon cerrahisinin başarısı üzerine farklı görüşler bildirilse de transkanaliküler diod lazer DSR sonrası anatomik yapının korunduğu ve buna bağlı revizyon cerrahisinin daha kolay uygulanıp başarı şansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (20-22). Bizim çalışmamızda eksternal DSR ameliyatının cerrahi başarısı, eksternal DSR sonrası nüks vakala-rında %25, transkanaliküler diod lazer DSR sonrası nüks vakalarınca %80 idi. Sonuçlarımızda transkanaliküler diod lazer DSR sonrası nüks vakalarında başarı daha yüksekti ve istatistiksel açıdan grup-lar arasında anlamlı bir fark bulundu ( $p<0,05$ ). Transkanaliküler diod lazer DSR ameliyatlarında nüks sonrası başarı oranının yüksek olması eksternal DSR ameliyatlarına göre orbikularis okuli, medial kant tendon ve lakrimal kese gibi çevre dokulara zararın daha az olmasından ve anatomik dokunun korunmasından buna bağlı skarın az olmasından kaynaklanabilir (23,24).

## Sonuç

Daha önceki geçirilmiş cerrahi yöntemde ameliyat yeri genişledikçe skar dokusu artmaktadır ve revizyon cerrahisinde başarıyı etkilemektedir. Diod lazer ile skar gelişimi az olduğu için revizyon cerrahisinde eksternal DSR yapılanlara göre başarı şansı daha yüksektir. Nüks olgularda eksternal DSR başarı oranı yüksek, ekstra ekipman kullanımı gerektirmeyen, kolay uygulanabilen bir cerrahi yöntemdir.

## Çalışmanın Kısıtlılıkları

Aynı vaka gruplarında skar oluşumunu azaltan ajanlar (Mitomisin-C, 5-FU) kullanılması, daha önce endoskopik DSR yapılan hasta grubunun eklenmesi ve hasta sayısının daha fazla olması çalışmayı daha anlamlı hale getirebilir.

**Etik Kurul Kararı:** Çalışmanın etik kurul onayı SBÜ Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesinden (09.09.2022/168) alındı. Helsinki 2013 deklarasyon prensipleri uygulandı.

**Çıkar Çatışması:** Herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını yazarlar beyan etmektedirler.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından herhangi bir finansman desteği kullanılmamıştır.

**Yazar Katkıları:** Konsept ve dizayn: Betül Dertsiz Kozan, Bahadır Utlu, Günay Kozan, Gönül Karataş Durusoy. Analiz: Betül Dertsiz Kozan, Bahadır Utlu, Günay Kozan, Gönül Karataş Durusoy. Veri toplama: Betül Dertsiz Kozan. Yazma: Betül Dertsiz Kozan, Bahadır Utlu, Günay Kozan, Gönül Karataş Durusoy. Revizyon: Betül Dertsiz Kozan, Bahadır Utlu, Günay Kozan, Gönül Karataş Durusoy

## KAYNAKLAR

- Keerl R, Weber R. Dacryocystorhinostomy-state of the art, indications, results. Laryngorhinotologie. 2004;83(1):40-50.
- Harish V, Benger RS. Origins of lacrimal surgery, and evolution of dacryocystorhinostomy to the present. Clin Exp Ophthalmol. 2014;42(3):284-7.
- Busse H, Promesberger A, Promesberger H. Short and long-term results after external Dacryocystorhinostomy by Kaleff-Hollwich's method. Klin Monbl Augenheilkd. 1977;171(6):986-9.
- Şimşek İ, Yabaş Kızıloğlu O, Ziyen Ş. External Dacryocystorhinostomy for the Treatment of Functional Nasolacrimal Drainage Obstruction. Turk J Ophthalmol. 2015;45(5):208-212.
- Rajabi MT, Shahraki K, Nozare A, Moravej Z, Tavakolizadeh S, Salim RE, Hosseinzadeh F, Mohammadi S, Farahi A, Shahraki K. External versus Endoscopic Dacryocystorhinostomy for Primary Acquired Nasolacrimal Duct Obstruction. Middle East Afr J Ophthalmol. 2022;29(1):1-6.
- Sobel RK, Aakalu VK, Wladis EJ, Bilyk JR, Yen MT, Mawn LA. A Comparison of Endonasal Dacryocystorhinostomy and External Dacryocystorhinostomy: A Report by the American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology. 2019;126(11):1580-1585.
- Lee DW, Chai CH, Loon SC. Primary external dacryocystorhinostomy versus primary endonasal dacryocystorhinostomy: a review. Clin Exp Ophthalmol. 2010;38(4):418-26.
- Dolman PJ. Comparison of external dacryocystorhinostomy with nonlaser endonasal dacryocystorhinostomy. Ophthalmology. 2003;110(1):78-84.
- Sullivan L, Fearnley T, Al-Maskari A, El-Hindy N, Kalantzis G, Chang BY. External dacryocystorhinostomy in consultants and fellows - a comparison of the causes of failure. Hippokratia. 2015;19(3):216-8.
- Kao SC, Liao CL, Tseng JH, Chen MS, Hou PK. Dacryocystorhinostomy with intraoperative mitomycin C. Ophthalmology. 1997;104(1):86-91.
- Ghasemi H, Asghari Asl S, Yarmohammadi ME, Jafari F, Izadi P. External Dacryocystorhinostomy; Success Rate and Causes of Failure in Endoscopic and Pathologic Evaluations. Iran J Pathol. 2017;12(3):189-194.
- El-Guindy A, Dorgham A, Ghoraba M. Endoscopic revision surgery for recurrent epiphora occurring after external dacryocystorhinostomy. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2000;109(4):425-30.
- Korkut AY, Teke AM, Ozsutcu M, Askiner O, Gedikli O. A comparison of endonasal with external dacryocystorhinostomy in revision cases. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2011;268(3):377-81.
- Tsirbas A, Davis G, Wormald PJ. Revision dacryocystorhinostomy: a comparison of endoscopic and external techniques. Am J Rhinol. 2005;19(3):322-5.
- Onerci M. Dacryocystorhinostomy. Diagnosis and treatment of nasolacrimal canal obstructions. Rhinology. 2002;40(2):49-65.
- Ari S, Kürşat Cingü A, Sahin A, Gün R, Kınış V, Çaça I. Outcomes of revision external dacryocystorhinostomy and nasal intubation by bicanalicular silicone tubing under endonasal endoscopic guidance. Int J Ophthalmol. 2012;5(2):238-41.
- Sodhi PK, Pandey RM, Malik KP. Experience with bicanalicular intubation of the lacrimal drainage apparatus combined with conventional external dacryocystorhinostomy. J Craniomaxillofac Surg. 2003;31:187-190.
- Orhan M, Şener C, Çakıkan S, Dayanır V, Bilgiç S. Silicone tube intubation with dacryocystorhinostomy in the lacrimal system obstructions. T. Klin J Ophthalmol. 1994;3:172-174.
- Konuk O, Kurtulmusoglu M, Knatova Z, Unal M. Unsuccessful lacrimal surgery: causative factors and results of surgical management in a tertiary referral center. Ophthalmologica. 2010;224:361-366.
- Van Swol JM, Myers WK, Nguyen SA, Eiseman AS. Revision dacryocystorhinostomy: systematic

review and meta-analysis. Orbit. 2023;42(1):1-10.

21. Go Y, Park J, Kim K, Lee S. Comparison of nonlaser endoscopic endonasal revision surgery and diode laser transcanalicular revision surgery for failed dacryocystorhinostomy. J Craniofac Surg. 2015;26(3):863-6.
22. Sullivan L, Fearnley T, Al-Maskari A, El-Hindy N, Kalantzis G, Chang BY. External dacryocystorhinostomy in consultants and fellows-a comparison of the causes of failure. Hippokratia. 2015;19(3):216-8.
23. Evereklioglu C, Horozoglu F, Polat OA, Sonmez HK, Sener H, Arda H. Modified external revision-DCR in previous failed endonasal, transcanalicular or external-DCR: technical strategy and teaching Pearls for success. Rom J Ophthalmol. 2023;67(1):14-19.
24. Deosthale N, Garikapati P, Choudhary S, Khadakkar S, Deshpande A, Mangade S, Dhote K. Surgical Outcome of Endoscopic Dacryocystorhinostomy with and Without Prolene Stent in Chronic Dacryocystitis: A Randomized Controlled Trial. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2023;75(4):3443-3448.

# Comparison of non-invasive biochemical fibrosis markers according to obesity-based metabolic profile in chronic liver disease with chronic hepatitis B etiology

Kronik hepatit B etyolojili kronik karaciğer hastalığında obezite bazlı metabolik profile göre non-invaziv biyokimyasal fibrozis belirteçlerinin karşılaştırılması

Sedat Çiftel<sup>1\*</sup>

## ABSTRACT

**Aim:** The aim of this study is to investigate the impact of obesity on fibrosis by comparing fibrosis markers between obese and non-obese patients with Chronic Hepatitis B (CHB).

**Material and Method:** A total of 172 CHB (50.6±9.4 mean aged) patients were included in this retrospective study. The patients were divided into two groups: Obese (n=72) and Non-obese (n=100). Inclusion criteria were those diagnosed with chronic hepatitis B and  $\leq 50$  IU/mL or undetectable HBV-DNA, and exclusion criteria were other chronic diseases other than CHB and pregnancy. The height, body weight, and waist circumferences were measured. BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> was classified as the obese group. Alanine Aminotransferase (ALT), Aspartate Aminotransferase (AST), Gamma-glutamyl transferase, albumin, bilirubin, and prothrombin time were analyzed. Fibrosis-4 score (FIB-4) was calculated with the formula Age x AST / platelet count x  $\sqrt{ALT}$ , and AST-Platelet Ratio Index (APRI) was calculated with the formula [AST/AST (upper limit of normal)] / platelet count.

**Results:** AST levels were significantly higher in obese patients ( $p<0.001$ ). FIB-4 ( $p=0.002$ ) and APRI ( $p=0.007$ ) scores were higher in the obese group. The length of the right lobe of the liver was also significantly enlarged in the obese group ( $p=0.035$ ).

**Conclusion:** Obesity is associated with increased fibrosis progression in CHB patients. These findings suggest that obesity may exacerbate liver damage in CHB patients and highlight the importance of managing obesity in this population to slow fibrosis progression. Further research is warranted to manage therapeutic strategies to mitigate the impact of obesity on fibrosis in CHB.

Key Words: Chronic Hepatitis B, Obesity, APRI, FIB-4

## Öz

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, obez ve obez olmayan Kronik Hepatit B (KHB) hastalarında fibrozis belirteçlerini karşılaştırarak obezitenin fibrozis üzerindeki etkisini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmaya toplam 172 KHB'li (ortalama yaşı 50,6 ± 9,4 olan) hasta dahil edildi. Hastalar iki gruba ayrıldı: Obez (n=72) ve Obez Olmayan (n=100). Dahil etme kriterlerini kronik hepatit B tanısı almış ve  $\leq 50$  IU/mL veya saptanamayan HBV-DNA'sı olanlar, dışlama kriterlerini ise CHB dışında diğer kronik hastalık ve gebelik oluşturmaktaydı. Boy, vücut ağırlığı ve bel çevreleri ölçüldü. BKİ  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> obez olarak sınıflandırıldı. Alanin Aminotransferaz (ALT), Aspartat Aminotransferaz (AST), Gama glutamil transferaz, albümin, bilirubin ve protrombin zamanı analiz edildi. Fibrozis-4 skoru (FIB-4), Yaş x AST / trombosit sayısı x  $\sqrt{ALT}$  formülüyle hesaplandı ve AST-Trombosit Oranı İndeksi (APRI), [AST/AST (normalin üst sınırı)]/trombosit sayısı formülüyle hesaplandı.

**Bulgular:** AST obez hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0.001$ ). FIB-4 ( $p=0.002$ ) ve APRI ( $p=0.007$ ) skorları obez grupta daha yüksekti. Karaciğerin sağ lobunun uzunluğu obez grupta anlamlı şekilde fazlaydı ( $p=0.035$ ).

**Sonuç:** Obezite, KHB hastalarında artmış fibrozis progresyonuyla ilişkilidir. Bu bulgular, obezitenin KHB hastalarında karaciğer hasarını şiddetlendirebileceğini ve fibrozis ilerlemesini yavaşlatmak için bu popülasyonda obezitenin tedavisinin önemini vurgulamaktadır. Obezitenin fibrozis üzerindeki etkisini hafifletmeye yönelik tedavi stratejilerini yönetmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Kronik Hepatit B, Obezite, APRI, FIB-4

1.Department of Gastroenterology, Erzurum Training and Research Hospital

Gönderilme Tarihi: 06/10/2024

Kabul Tarihi: 25/10/2024

Yayınlanma Tarihi: 30/10/2024

\*Sorumlu Yazar

Sedat Çiftel

Department of Gastroenterology, Erzurum Training and Research Hospital

E-mail: sedat-cif@hotmail.com

ORCID: 0000-0003-4905-1944

Cite this article: Çiftel S. Comparison of non-invasive biochemical fibrosis markers according to obesity-based metabolic profile in chronic liver disease with chronic hepatitis B etiology. Ağrı Med J. 2024; 2(3): 113-116

## Introduction

Chronic Hepatitis B (CHB) is a persistent viral infection that affects approximately 4.1% of the global population and is a public health problem leading to high morbidity and mortality rates (1). Hepatitis B virus (HBV) infection can lead to severe consequences such as liver cirrhosis, hepatocellular cancer, and liver failure in the long term (2). The course of liver diseases resulting from HBV infection is affected by various factors (3), the most important of which is obesity. It is of great importance to evaluate the effects of obesity in these patients because of the possibility that fibrosis progression may be more rapid and severe in the presence of CHB and obesity.

Obesity, a growing epidemic, is defined as abnormal and excessive fat accumulation with a body mass index (BMI) over 30 kg/m<sup>2</sup>. It is estimated that 1.02 billion adults will be obese by 2030 (4). Beyond being an aesthetic problem, obesity is a detrimental risk factor for many chronic diseases such as hyperlipidemia, type 2 diabetes mellitus, metabolic dysfunction associated fatty liver disease (MAFLD), and atherosclerotic cardiovascular disease. In addition to the metabolic consequences of obesity, it is also being investigated that it increases the risk of fibrosis development and progression in the liver. It has been shown to accelerate liver fibrosis progression in various chronic liver diseases (5). Studies have shown that chronic liver diseases such as MAFLD progress more rapidly in obese individuals. The relationship between obesity and fibrosis markers plays an essential role in the management of chronic liver diseases due to the more significant fat accumulation and increased oxidative stress in the liver tissue of obese individuals.

Fibrosis markers such as FIB-4 (Fibrosis-4 score) and APRI (Aspartate Aminotransferase-Platelet Ratio Index) are frequently used non-invasive methods to evaluate liver fibrosis without resorting to liver biopsy (6). The FIB-4 score is calculated based on age, AST (Aspartate Aminotransferase), ALT (Alanine Aminotransferase), and platelet count parameters, while the APRI score is calculated based on AST level and platelet ratio. These markers are considered reliable tools in the first step in determining the presence of fibrosis, especially in patients with chronic hepatitis B. They can identify individuals who need a biopsy, lowering the need for liver biopsy in the first step (7). However, the effect of obesity on these markers is a subject that has not been sufficiently investigated in the literature.

This study aims to compare fibrosis markers (FIB-4 and APRI) in obese and non-obese CHB patients and to investigate the effect of obesity on fibrosis progression. In addition, differences in liver function tests and biochemical parameters were also evaluated to reveal the impact of obesity on liver health. A better understanding of the relationship between obesity and fibrosis markers may help develop potential strategies to improve the clinical management of obesity and slow down fibrosis progression in CHB patients.

## Material and Method

A total of 172 patients (50.6±9.4 mean age), 80 female and 92 male, with CHB diagnosis who applied to the gastroenterology clinic in the last six months, were included in our retrospective single-center study. Height, weight, waist, hip circumferences, and HBV durations of the patients were measured, and ALT, AST, bilirubin, albumin, International Normalized Ratio (INR), and hemogram tests were studied. BMI was calculated as follows: BMI= Weight (kg)/ Height squared (m<sup>2</sup>). BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup> was classified as the obese group. The vertical length of the spleen and right liver lobe were measured. The presence and grade of hepatic steatosis were determined through Liver ultrasonography (US) according to the criteria in Table 1.

Table 1. Hepatosteatosi grades according to ultrasonographic signs (8)

Hepatosteatosi Grade	Ultrasonographic Signs
Grade 0	Liver echogenicity is normal, and the diaphragm and vascular structures are clearly visible.
Grade 1	Echogenicity is slightly increased, but the diaphragm and intrahepatic vascular structures can still be distinguished.
Grade 2	Echogenicity is increased further, intrahepatic vascular structures and diaphragm are blurred.
Grade 3	Echogenicity has increased significantly and the diaphragm and intrahepatic vascular structures have become indistinguishable.

The FIB-4 score and APRI were calculated according to the following formulas:

FIB-4 index: Age (year) X AST (IU/L) / platelet count (10<sup>9</sup>/L) X √(ALT(IU/L))

APRI= [AST (IU/L)/AST (upper limit of normal)(IU/L)/ platelet count (10<sup>9</sup>/L) (9).

Inclusion criteria were male and female patients aged 18-65 years with chronic hepatitis B diagnosis and ≤ 50 IU/mL or nondetectable HBV-DNA.

Exclusion criteria: History of diabetes mellitus or other chronic disease except CHB, pregnancy.

The study was approved by the Erzurum Health Science University local Ethics Committee (Decision KAEK 2024/08-152, 14.08.2024). It was performed in accordance with the Declaration of Helsinki.

## Statistical analysis

The Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) was used for all statistical analyses. The Kolmogorov-Smirnov test was applied to check whether the measured variables conformed to a normal distribution. Since the continuous variables did not follow a normal distribution, they were reported as medians with minimum and maximum values. The Kruskal-Wallis test was employed to compare continuous variables across groups, while the Pearson chi-square test was used to analyze categorical variables. A p-value of less than 0.05 was deemed statistically significant. Spearman Correlation Analysis was used for correlations.

## Results

A total of 172 patients with CHB were included in the study. Of these, 100 (58.1%) were non-obese, and 72 (41.9%) were obese. 64% of the non-obese individuals were overweight, and 36% had normal BMI levels. The mean age of the obese patients was 52.2±9.9, while it was 49.4±8.8 in the non-obese patients (p=0.500), and there was no significant difference between groups. The female rate was 51.4%, and the male rate was 48.6% in the obese group, while the female rate was 43.0% and the male rate was 57.0% in the non-obese group (p=0.277), and there was no significant difference in terms of gender distribution. No differences were found in terms of HBV durations (p=650). The mean weight in the obese group was 92.0±13.5 kg, while it was 73.5±10.2 kg in the non-obese group (p<0.001). The mean BMI was 34.4±4.4 kg/m<sup>2</sup>, and the waist circumference was 109±12.5 cm in the obese group. No significant difference was found between the groups in ALT levels (p=0.498); AST levels were significantly higher in the obese group (p<0.001). No significant difference was found between the groups in GGT and albumin values (p=0.937 and p=0.493). Direct bilirubin levels were statistically significantly lower in obese patients (p<0.001). No significant difference was found in indirect bilirubin levels



( $p=0.487$ ). No significant difference was found in platelet count between the groups ( $p=0.249$ ). PT (Prothrombin Time) values were lower in the obese group ( $p=0.009$ ). Both FIB-4 ( $p=0.002$ ) and APRI ( $p=0.007$ ) values were significantly higher in obese patients. Liver diameters were more enlarged in obese patients ( $p=0.035$ ), but no significant difference was found between spleen diameters ( $p=0.268$ ) (Table 2).

Table 2. Demographic and Laboratory Parameters in Chronic Hepatitis B Patients in terms of Obesity

	Nonobese (n=100)	Obese (72)	Total (n=172)	P values
Age	49.4±8.8	52.2±9.9	50.6±9.4	0.500*
Gender n(%)				0.277
Female	43(43.0)	37(51.4)	80(46.5)	
Male	57(57.0)	35(48.6)	92(53.5)	
HBV duration (year)	6.6±2.3	6.2±2.7	6.4±2.4	0.650*
Weight (kg)	73.5±10.2	92.0±13.5	81±14.8)	<0.001*
Height (cm)	168±7.7	163±10.5	166±9.3	0.001*
Waist (cm)	93.2±12.2	109±12.5	99.8±14.6	<0.001*
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.7±2.9	34.4±4.4	29.4±5.6	<0.001*
ALT (IU/L)	27(8-146)	28(9-574)	27.5(8-574)	0.498**
AST (IU/L)	19(5-64)	25(10-607)	21(5-607)	<0.001**
GGT (IU/L)	23(7-250)	24(4-1233)	23(4-1233)	0.937**
Albumine (mg/dl)	43(30-50)	44(26-55)	44(26-55)	0.493**
D.BIL (mg/dl)	0.20(0.05-0.7)	0.13(0.05-2.4)	0.19(0.05-2.4)	<0.001**
ID.BIL (mg/dl)	0.5(0.1-2.25)	0.5(0.15-1.96)	0.5(0.1-2.25)	0.487*
PLT (10 <sup>9</sup> /L)	241±60	227±90	235±74.5)	0.249*
PT (sec)	13(11-18)	12(10-18)	12(10-18)	0.009**
INR	1.00(0.80-1.4)	1.01(0.90-1.5)	1.00(0.80-1.50)	0.638**
FIB4	0.88±0.45	1.78±2.34	1.2±1.6	0.002*
APRI	0.26±0.11	0.63±0.5	0.41±0.757	0.007*
Spleen (mm)	127(100-195)	130(106-180)	128(100-195)	0.268**
Liver (mm)	160(120-200)	160(135-230)	160(120-230)	0.035**

Values are expressed as Median (Q1-Q3) in Mann Whitney U test (\*\*), and mean±SD in Student's T test (\*). Abbreviations: HBV: Hepatitis B virus, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, PLT: platelet, DBIL: Direct Bilirubin, ID.BIL: Indirect Bilirubin, TG: triglyceride, GGT: gamma-glutamyl transpeptidase, PT: Prothrombin time, INR: International Normalized Ratio, FIB-4: Fibrosis-4 score and APRI Aspartate Aminotransferase-Platelet Ratio Index

While the frequency of Hepatosteatosis (HS) in nonobese individuals was 87.0%, the frequency of HS in obese individuals was found to be 81.9%. The prevalence of HS in our CHB population was 84.8%. Low-grade steatosis was found to be less common in obese individuals, while high-grade steatosis was found to be more common (grade 2: 36.1%, grade 3: 23.6%) (Table 3).

A positive correlation was found between BMI and AST, APRI and FIB-4, and a negative correlation was found between direct bilirubin and BMI (Table 4).

Table 3. Categorical Distribution of BMI in Patients with Chronic Hepatitis B.

Patient Groups	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	n (%)	Hepatosteatosis n(%) Grade			
			0	1	2	3
<b>Nonobese</b>		100 (58.1)				
Normal weight	18.5-24.9	36 (20.9)	13(13)	43(43)	25(25)	19(19)
Overweight	25-29.9	64 (37.2)				
<b>Obese</b>	≥30	72 (41.9)	13(18.1)	16(22.2)	26(36.1)	17(23.6)
<b>Total</b>		172(100)	26(15.2)	59(34.3)	51(29.6)	36(20.9)

BMI: Body Mass Index

Table 4. Spearman's Correlation Analyses with Body Mass Index

	r	R	p
AST	0.316	0.022	<0.001
D.BIL	-0.310	0.016	<0.001
APRI	0.291	0.035	<0.001
FIB-4	0.341	0.054	<0.001

AST: Aspartate Aminotransferase, D.BIL: Direct Bilirubin, APRI: Aspartate Aminotransferase-Platelet Ratio Index, FIB-4: Fibrosis-4 score,

## Discussion

In this study, fibrosis markers (FIB-4 and APRI) and liver function tests were compared in obese and non-obese patients with CHB. The findings show that fibrosis markers are significantly higher in obese CHB patients and reveal the potential effect of obesity on liver fibrosis. The fact that FIB-4 and APRI scores, used as fibrosis predictors in clinical practice (10), are significantly higher in CHB accompanied by obesity suggests that obesity may accelerate fibrosis progression in CHB. There are findings in the literature that obesity is a significant risk factor for the progression of liver diseases, and this study supports these findings. In a recent study conducted on CHB patients, it was reported that abdominal obesity, in particular, increased the level of fibrosis measured by the Fibroscan method (11).

There are higher HS rates in CHB patients compared to the general healthy population. In our study, the prevalence of HS in CHB patients was determined to be 84.8% with US imaging, and this rate was higher than that of the literature studies in our country (12). In addition, the fact that HS grade 1 was detected less frequently in obese individuals than in nonobese HS grade 1 patients suggests that the presence of only Hepatitis B causes more low-grade steatosis. In contrast, the presence of obesity is associated with higher steatosis grades. This finding supports the idea that obesity increases the severity of HS. Increased oxidative stress in obese patients is an essential factor that causes liver damage to reach more progressive levels (13).

The mechanisms that increase liver fibrosis due to obesity are associated with various factors. The most critical factors are increased hepatocyte fat accumulation, insulin resistance, and oxidative stress. It is known that liver steatosis in obese individuals damages liver cells and accelerates the formation of fibrotic changes. In this study, the higher FIB-4 and APRI scores in obese patients suggest that obesity seen together with CHB may have a more pronounced effect on fibrosis. In particular, the FIB-4 score was used as a reliable indicator to determine the degree of fibrosis in obese patients.

The AST level, known to increase more significantly than ALT

as fibrosis progresses (14), was considerably higher in the obese group in our study, which is, therefore, a finding supporting fibrosis. This finding suggests that obesity may increase the damage and inflammatory effects on the liver. In addition, the fact that direct bilirubin levels are lower in obese patients indicates that further studies are needed to investigate the possible relationship between obesity and bile metabolism. Indeed, some studies in the literature have shown an inverse relationship between metabolic syndrome and obesity and bilirubin (15). The antioxidant and anti-inflammatory activity of bilirubin may be an essential factor underlying this relationship (16). While FIB-4 and APRI scores were higher in the obese group, the fact that there was no difference in components such as age, INR, albumin, and platelets, except for AST, suggests that evaluating these parameters as a whole rather than individually is a more rational approach in clinical practice.

Our findings are in line with previous research in the literature. Previous studies have shown that obesity increases liver fibrosis and inflammation in CHB patients. For example, in the study by Younossi et al. (17), it was reported that obesity is associated with liver fibrosis and may accelerate fibrotic progression in CHB patients. Similarly, in this study, it was observed that liver fibrosis was at more advanced grades in obese patients.

One of the most significant contributions of our research is that it demonstrates the effect of obesity on fibrosis development in CHB patients using noninvasive methods. These findings suggest that obese CHB patients should be monitored more closely in terms of fibrosis progression in clinical practice and that early interventions may be necessary in this patient group. It can be suggested that obesity management, in particular, may slow down liver damage and reduce the risk of fibrosis in CHB patients.

Some limitations of this study should also be noted. First, our study has a retrospective design and a limited patient sample. In addition, a liver biopsy was not performed in our study, which does not allow a direct assessment of the degree of fibrosis. However, the fact that noninvasive markers of fibrosis, such as FIB-4 and APRI, can be easily applied to clinical practice increases the importance of this study.

## Conclusion

This study showed that obesity may increase liver fibrosis in CHB patients, and fibrosis markers are higher in obese patients. In clinical practice, more rigorous follow-up of obese CHB patients in the early period and control of obesity may be essential to slow down disease progression and develop effective treatment strategies.

## Data availability statement

The corresponding author may provide the data sets used in this work upon reasonable request.

## Conflict of Interest

There is no conflict of interest.

## REFERENCES

1. Sheena BS, Hiebert L, Han H, et al. Global, regional, and national burden of hepatitis B, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(9):796–829.
2. Trépo C, Chan HL, Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet.* 2014; 6;384(9959):2053–63.
3. Huang SC, Liu CJ. Chronic hepatitis B with concurrent metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: Challenges and perspectives. *Clin Mol Hepatol.* 2023;29(2):320–31.
4. Lingvay I, Cohen RV, Roux CWL, Sumithran P. Obesity in adults. *The Lancet.* 2024;404(10456):972–87.
5. Wong GL -H., Chan HL -Y., Yu Z, et al. Coincidental metabolic syndrome increases the risk of

6. liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis B – a prospective cohort study with paired transient elastography examinations. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(8):883–93.
6. Lee J, Vali Y, Boursier J, et al. Prognostic accuracy of FIB-4, NAFLD fibrosis score and APRI for NAFLD-related events: A systematic review. *Liver Int.*2021;41(2):261–70.
7. Blanco-Grau A, Gabriel-Medina P, Rodriguez-Algarra F, et al. Assessing Liver Fibrosis Using the FIB4 Index in the Community Setting. *Diagnostics.* 2021;11(12):2236.
8. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM et. al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology,* 2002; 123(3):745–750.
9. Petersen JR, Stevenson HL, Kasturi KS, et al. Evaluation of the aspartate aminotransferase/platelet ratio index and enhanced liver fibrosis tests to detect significant fibrosis due to chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48(4):370–376.
10. Medhioub M. Performance des scores FIB4 et APRI dans l'évaluation de la fibrose au cours de l'infection virale B chronique Performance of FIB4 and APRI scores for the prediction of fibrosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Tunis Med.* 2020;98.
11. Sun J, Li Y, Sun X, Liu Y, Zheng D, Fan L. Association between abdominal obesity and liver steatosis and fibrosis among patients with chronic hepatitis B measured by Fibroscan. *Exp Ther Med.* 2019;18(3):1891–98.
12. Sefa Sayar M, Bulut D, Acar A. Evaluation of hepatosteatosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Arab J Gastroenterol.* 2023;24(1):11–15.
13. Cichoż-Lach H. Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases. *World J Gastroenterol.* 2014;20(25):8082–91.
14. Woreta TA, Alqahtani SA. Evaluation of Abnormal Liver Tests. *Med Clin North Am.* 2014;98(1):1–16.
15. Kawamoto R, Kikuchi A, Akase T, et al. Total bilirubin independently predicts incident metabolic syndrome among community-dwelling women. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2019;13(2):1329–34.
16. Kang SJ, Lee C, Kruzliak P. Effects of serum bilirubin on atherosclerotic processes. *Ann Med.* 2014;46(3):138–47.
17. Younossi ZM, Golabi P, De Avila L, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2019;71(4):793–801.

1.

# Tuberculous meningitis in an intravenous drug user: A case report

## Damar içi madde kullanan bir hastada tüberküloz menenjitisi: Olgu sunumu

Haticenur Yıldırım<sup>1</sup>, Baycan Kuş<sup>1</sup>, Gözde Yılmaz<sup>1</sup>, Necmi Baykan<sup>1\*</sup>, Ömer Salt<sup>1</sup>

### ABSTRACT

Tubercle bacilli can cause tuberculous meningitis by hematogenous spread from a primary focus.

A 49-year-old foreign national male patient was admitted to the emergency department with complaints of joint pains, fever, cough and malaise. He was diagnosed with a viral upper respiratory tract infection and discharged after treatment was organised. The patient was admitted again the next day with the complaint of inability to urinate, and suprapubic tenderness was also present on physical examination. The patient's laboratory values, different from the previous day, were determined as WBC:16000/ $\mu$ L CRP:115 mg/L, and he was discharged again after oral treatment. On his 3rd admission to the emergency department, he had complaints of weakness and numbness in the legs and spasm in the neck. It was learned that the patient had a history of intravenous substance use. Following the tests, the patient was initially diagnosed with atypical meningitis and was taken to the intensive care unit. As a result of advanced examinations performed here, the patient was diagnosed with tuberculous meningitis and treated.

Patients who experience repeated hospitalisations and exhibit abnormal neurological symptoms should have a thorough physical examination, deeper anamnesis, and considered in the diagnosis that takes uncommon illnesses like atypical meningitis into account.

Key Words: Tuberculosis, Central nervous system infection, Case report

### Öz

Tüberküloz basili, primer bir odaktan hematogen yayılım yoluyla tüberküloz menenjitise neden olabilir.

49 yaşında yabancı uyruklu erkek hasta eklem ağrıları, ateş, öksürük ve halsizlik şikayetleri ile acil servise başvurdu. Hastaya viral üst solunum yolu enfeksiyonu tanısı konmuş ve tedavisi düzenlendikten sonra taburcu edilmiştir. Hasta ertesi gün idrar yapamama şikayeti ile tekrar başvurdu ve fizik muayenede suprapubik hassasiyet de mevcuttu. Hastanın laboratuvar değerleri bir önceki günden farklı olarak WBC:16000/ $\mu$ L CRP:115 mg/L olarak belirlendi ve oral tedavi sonrası tekrar taburcu edildi. Acil servise 3. başvurusunda bacaklarda güçsüzlük ve uyuşma, boyunda spazm şikayetleri vardı. Hastanın intravenöz madde kullanım öyküsü olduğu öğrenildi. Yapılan tetkiklerin ardından hastaya ilk olarak atipik menenjit tanısı konuldu ve yoğun bakım ünitesine alındı. Burada yapılan ileri tetkikler sonucunda hastaya tüberküloz menenjit tanısı konularak tedavi altına alındı.

Tekrarlayan hastane yatışları yaşayan ve anormal nörolojik semptomlar sergileyen hastalar kapsamlı bir fizik muayene, daha derin bir anamnez ve atipik menenjit gibi nadir görülen hastalıkları dikkate alan bir taniya tabi tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Tüberküloz, Merkezi sinir sistemi enfeksiyonu, Olgu sunumu

1.Department of Emergency Medicine, Kayseri City Hospital, Kayseri-Turkey

Gönderilme Tarihi: 23/03/2024

Kabul Tarihi: 19/08/2024

Yayınlanma Tarihi: 30/10/2024

\*Corresponder author

Necmi Baykan

Department of Emergency Medicine, Kayseri City Hospital, Kayseri-Turkey

E-mail: drnecmibaykan@gmail.com

ORCID: 0000-0002-6845-9550

Cite this article: Ağrı Med J. 2023;1(3): Yıldırım H, Kuş B, Yılmaz G, Baykan N, Salt Ö. Tuberculous meningitis in an intravenous drug user: A case report. Ağrı Med J. 2024; 2(3): 117-119.

## Introduction

Tuberculosis bacilli may cause tuberculous meningitis due to hematogenous spread from the primary focus, which is usually located in the lung, peribronchial and peritracheal regions. In the non-immune host, small emboli carrying mycobacteria usually spread from primary pulmonary foci to the meninges and other organs (1). Tuberculous meningitis (TBM) may also develop by hematogenous spread from a primary focus. Microorganisms may reach the central nervous system (CNS) via a hematogenous route from an extracerebral focus and may settle insidiously (2). Once microorganisms enter the CNS, they usually start to multiply in areas where the immune system is weak, such as the meninges or the brain tissue itself (3,4). Three basic conditions must be met for bacilli to reach the meninges via hematogenous route. These conditions are the opening of the blood-cerebrospinal fluid (CSF) barrier due to infections, brain trauma, secondary to certain drugs, sensitivity of the meninges to the bacilli and low immunity of the host (2).

Adult TBM classically begins with subclinical nonspecific symptoms. Fatigue, weakness, abdominal pain, diarrhea, headache, mild fever and personality changes may be present within approximately 2-3 weeks. In stage-I, consciousness is clear and there is no neurologic deficit while nonspecific symptoms are present. In stage-II, the state of consciousness is confused and lethargic. There may be mild to severe focal signs and symptoms such as cranial nerve palsies or hemiparesis. In stage-III, signs and symptoms representing advanced disease such as delirium, stupor, coma, convulsions, multiple cranial nerve palsies and/or severe hemiplegia may be encountered.

This case report aimed to remind readers of the necessity of detailed physical examination with a thorough anamnesis in a patient presenting with atypical neurologic symptoms and the possibility of atypical meningitis in the differential diagnosis.

Written informed consent was obtained from the patient for this case report.

## Case Report

A 49-year-old Afghan national coming from abroad male patient presented to the emergency department with complaints of joint pains, fever and malaise. The patient described a mild dry cough. He had no known history of disease or surgery and was a scrap dealer by occupation. On physical examination, oropharynx was hyperemic, respiratory sounds were normal, Glasgow coma scale (GCS):15 and neurologic examination was normal. As no laboratory and radiologic pathologic findings were detected in the tests performed, the patient was evaluated as upper respiratory tract infection, relieved with symptomatic treatment and discharged from the emergency department after medical treatment was arranged.

The patient re-presented to the emergency department the next day with the complaint of inability to urinate. On physical examination, no acute pathologic findings were detected except hyperemic oropharynx and suprapubic tenderness. Current blood parameters and urinalysis are ordered. Abdominal ultrasonography (USG) revealed grade 1 pelvical-axial ectasia which was thought to be secondary to distension in both kidneys and the bladder contained echogenicities compatible with debris and had a globe appearance. Thoracic computed tomography was performed because the patient had a chest radiography from the previous day, and no pathologic finding was detected except for bilateral minimal pleural fluid. While the patient's blood tests of the previous day were within normal limits, WBC: 16000/ $\mu$ L CRP: 115 mg/L was measured in the current blood parameters. No pathology is detected in urinalysis. Consultation

is requested from the relevant branches for the patient. The patient is discharged from the emergency department after the relevant specialties make medical recommendations and refer the patient to the outpatient clinic for outpatient follow-up.

Two days after the patient was discharged from the emergency department for the second time, he presented to the emergency department with complaints of weakness and numbness in the legs, spasm in the neck, headache and fever. In his anamnesis, it was known that he had a recent upper respiratory tract infection on physical examination, there was loss of sensation starting from the lower chest and loss of strength and sensation in the legs. There was no sensory and motor deficit in the upper extremities. There were multiple wounds and many linear abrasions on his arms which were thought to be needle marks. With these findings, the possibility of drug abuse was also considered. On neurologic examination, GCS:15, oriented, cooperative and nuchal rigidity was suspicious. Upper extremity deep tendon reflexes were normoactive and hypoesthesia was present below T6 level. Bilateral patella reflexes were not obtained. Guillain-Barre syndrome, tetanus, encephalitis and myelitis were considered as prediagnosis. Extensive blood parameters and radiologic examinations were ordered. Blood parameters included Na (Sodium): 129 mmol/l, Ca (Calcium): 8 mmol/l Alb (Albumin): 28 g/l CRP (C-Reactive Protein): 68 mg/l, CK (Creatine Kinase): 1385 U/l, while no pathologic values were detected in other parameters. In the drug panel obtained from the patient, amphetamine and benzodiazepine levels were positive. Antibody titers for human immunodeficiency virus and hepatitis C virus were negative. The patient undergoes lumbar puncture (LP). CSF albumin value was 198.2 mg/dl, CSF glucose was 39 mg/dl (fingertip blood glucose checked during the LP procedure: 105 mg/dl), CSF microprotein was 491 mg/dl.

The patient was consulted to infectious diseases and transferred to the intensive care unit with a prediagnosis of atypical meningitis. During the intensive care unit follow-up, the patient was diagnosed with tuberculous meningitis and discharged with a cure.

## Discussion

Tuberculous meningitis is a severe infection with a very low incidence of 2% in the general population. This infection affects the meninges and can cause severe neurological damage. Central nervous system (CNS) tuberculosis accounts for only 1% of all tuberculosis cases. This indicates that it is a rare condition (6). In recent years, there has been a marked increase in the incidence of tuberculosis worldwide. In addition to this increase, there has also been an increase in extrapulmonary tuberculosis cases. There are many factors contributing to the recent increase in tuberculosis cases. The most important of these are the increase in the number of immunosuppressed people, the development of drug-resistant mycobacterium tuberculosis strains, and the increasing proportion of the elderly population (7).

Tuberculous meningitis presents with atypical symptoms. Patients are often undiagnosed at first presentation and diagnosed at a later presentation. The reasons for delayed diagnosis include non-specific findings and symptoms present at presentation in cases of tuberculous meningitis, TBM being a rare disease and many physicians not having enough experience with this disease, diagnostic tests being difficult, and low awareness of tuberculosis (8). The most important reason is that tuberculous meningitis cases present with atypical symptoms. Generally, the infective values of the patients are either normal or slightly above normal at the first presentation. Abnormal increase in infective values in recurrent presentations directs us to look for a focus of infection.

Risk factors include being immunocompromised and IV drug addiction. IV drug addicts usually do not tell themselves, detailed physical examination and attention should be paid to needle marks on the arms, especially in young patients. Taking a detailed anamnesis and performing a detailed physical examination is very important at this point. Recently, increased migration, the HIV epidemic, organ transplants and nutritional disorders have led to weakening of the immune system and many problems. Each of these problems impairs the immune system (7,8). Atypical meningitis should be kept in mind in patients presenting with atypical neurologic symptoms.

The most serious clinical form of extrapulmonary tuberculosis is tuberculous meningitis. Adult TBM is a very serious disease and leads to high morbidity and mortality rates due to its rapid progression and neurological sequelae. It is an important health problem due to the difficulties in diagnosis and treatment and serious complications. Direct demonstration of CSF asido-resistant bacilli or the production of mycobacterium tuberculosis are the most ideal methods for definitive diagnosis. However, it may not always be possible to make a diagnosis with these methods. Exclusion of other foci of infection and late results of lumbar puncture are among the factors that further delay the diagnosis. Many studies are showing that delay in diagnosis increases the risk of mortality and complications (9,10). Although there are various studies on the relationship between prognosis and the stage of the disease, it has not been fully proven (10).

## Conclusion

Patients presenting with atypical neurologic symptoms, as in our case, should be examined in detail, including IV drug use in case of recurrent admissions, and atypical meningitis should be considered in the differential diagnosis.

**Ethics Committee Decision:** Since it is a case report, ethics committee approval was not required, and written consent was obtained from the patient for the presentation of the case.

**Conflict of Interest:** None declared by the author.

**Funding Support:** None declared by the author.

**Author's Contributions:** H.Y. (ORCID: 0009-0003-9990-6928): Data collection, processing. B.K. (ORCID: 0009-0007-5925-4311): Design, processing. G.Y. (ORCID: 0009-0003-0032-4398): Writing. N.B. (ORCID: 0000-0002-6845-9550): Analysis and writing. Ö.S. (ORCID: 0000-0002-5557-6627): Design and critical review.

**Note:** This case report was presented as an abstract text at The International Emergency Academic Medicine Congress (17-19 February 2024, Konya/Türkiye)

## REFERENCES

1. Kasik JE. Central Nervous System Tuberculosis. In: Schlossberg, D. Eds. Tuberculosis. Springer, New York, NY. 1988.
2. Roca B. Intradural extramedullary tuberculoma of the spinal cord: a review of reported cases. J Infect. 2005;50(5):425-431.
3. Sheller JR, Des Prez RM. CNS tuberculosis. Neurol Clin. 1986;4:143-158.
4. Bharucha NE. Infections of the nervous system. Neurology in Clinical Practice. 1996;1181-1306.
5. Bernardino R. Intradural extramedullary tuberculoma of the spinal cord: a review of reported cases. J Infect. 2004;5:1-7.
6. Thwaites GE, Schoeman JF. Update on tuberculosis of the central nervous system: pathogenesis, diagnosis, and treatment. Clin Chest Med. 2009;30:745-754.
7. Burrill J, Williams CJ, Bain G, Conder G, Hine AL, Misra RR. Tuberculosis: a radiologic review. Radiographics. 2007;27(5):1255-1273.

8. Sünbül M. Tüberküloz menenjit. Alpay Azap. Klimik, Tüberküloz Kitapları. KLİMİK 2023.
9. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167(4):603-662.
10. Karaođlan I, Zer Y, Namıduru M, Erdem M. Tüberküloz menenjit: 36 olgunun klinik, laboratuvar, radyolojik bulgularının ve prognozlarının değerlendirilmesi. Klimik Derg. 2008;21(3):105-108.

# Tortuosed dilated ureter and urinary retention due to giant gartner duct cyst

## Dev gartner kanalı kistine bağlı kıvrımlı dilate üreter ve idrar retansiyonu

Engin Özbay<sup>1\*</sup>, Ferhat Çetin<sup>2</sup>, Mehmet Sertkaya<sup>3</sup>

### ABSTRACT

Gartner duct cyst (GDC) is a type of benign congenital vaginal cyst. It is rarely seen in girls and young women. It can also be observed in urological anomalies, and acquired urinary system diseases secondary to GDC have not been well defined. GDC is generally observed to be smaller than 2 cm and is asymptomatic. The larger GDC causes lower urinary tract complaints, sexual dysfunction and intestinal problems. GDC coming out of the vagina can also be perceived as vaginal organ prolapse. Pelvic Magnetic Resonance Imaging is the best radiological examination to identify GDC. Surgical treatment is applied to symptomatic due to GDC. There is no standardized surgical treatment method. In this study, we presented the case of a 74-year-old female patient who developed urinary retention and left tortuosed dilated ureter due to giant GDC. After the physical examination, abdominal ultrasonography and whole abdominal computerized tomography were performed to the patient. Then, cystoscopy, ureterorenoscopy and vaginal marsupialization were applied. Acquired urologic disease due to giant GDC can be seen in elderly woman. Vaginal marsupialization can be applied to giant GDC that mimic vaginal organ prolapse.

Key words: Gartner Duct Cyst, Tortuosed Dilated Ureter, Elderly Woman, Marsupialization

### Öz

Gartner kanal kisti (GKK), iyi huylu bir konjenital vajinal kist türüdür. Nadiren kız çocuklarında ve genç kadınlarda görülür. Ürolojik anomaliler de görülebilmektedir ve GKK'ye sekonder edinilmiş üriner sistem hastalıkları iyi tanımlanmamıştır. GKK'nin genellikle 20 mm'den küçük olduğu gözlenir ve asemptomatiktir. Daha büyük GKK, alt üriner sistem şikayetlerine, cinsel işlev bozukluğuna ve bağırsak sorunlarına neden olur. Vajinadan çıkan GKK aynı zamanda vajinal organ sarkması olarak da algılanabilir. Pelvik Manyetik Rezonans Görüntüleme GKK'yi tanımlamak için en iyi radyolojik incelemedir. GKK nedeniyle semptomatik olanlara cerrahi tedavi uygulanır. Standartlaştırılmış bir cerrahi tedavi yöntemi yoktur. Bu çalışmada dev GKK nedeniyle idrar retansiyonu gelişen ve beraberinde sol kıvrımlı dilate üreteri olan 74 yaşında kadın hasta olgusunu sunduk. Hastanın fiziki muayenesi yapıldıktan sonra abdominal ultrasonografive tüm batin bilgisayarlı tomografi uygulandı. Daha sonra sistoskopi, üreterorenoskopi ve vajinal marsupializasyon uygulandı. Dev GKK'ye bağlı kazanılmış ürolojik hastalık yaşlı kadınlarda görülebilmektedir. Vajinal organ prolapsusunu taklit eden dev GKK'ye vajinal marsupializasyon uygulanabilir.

Anahtar kelimeler: Gartner Kanal Kisti, Kıvrımlı Dilate Üreter, Yaşlı Kadın, Marsupializasyon

- 1.Department of Urology, Libyan Turkish Hospital
- 2.Department of Gynecology and Obstetrician, Private Osmaniye Park Hospital
- 3.Department of General Surgery, Libyan Turkish Hospital

Gönderilme Tarihi: 02/04/2024  
Kabul Tarihi: 22/10/2024  
Yayınlanma Tarihi: 30/10/2024

\*Corresponder author

Engin Özbay

e-mail: enozbay63@gmail.com

Mobile phone: +90542 5676799

ORCID ID:0000-0001-7102-3064

Cite this article: Özbay E, Çetin F, Sertkaya M. Tortuosed dilated ureter and urinary retention due to giant gartner duct cyst. Agri Med J. 2024; 2(3): 120-122

## Introduction

GDC develops from the embryological remnant of the mesonephric duct and is benign. It is within the congenital vaginal cyst group (1). Its incidence is seen as 0.1-0.2% (2). GDC is diagnosed during routine gynecological examination in young women and its size does not exceed 2 cm (3). They generally progress asymptomatic. When the GDC reaches a sufficient size due to mucus secretion, it causes sexual, urinary and intestinal complaints (4). It is important not to palpate a solid structure during physical examination for the diagnosis of GDC and radiological imaging methods are also used. Differential diagnosis includes urethral cyst, urethral diverticulum, bladder diverticulum, ureterocele, benign/malignant vaginal cysts and vaginal organ prolapse (3). Asymptomatic patients with GDC are followed but different surgical options are available for patients who become symptomatic (5). In this study, we presented the case of a 74-year-old female patient who developed urinary retention and left tortuosed dilated ureter due to giant GDC. She had both urinary and gynecological symptoms. Due to these symptoms the patient was operated.

## Case Report

A 74-year-old female patient applied to the urology polyclinic with complaints of inability to urinate, chronic pelvic pain, and left flank pain. She had a medical history of hypertension and right nephrectomy. A right nephrectomy was done for non-functional kidney with a chronic urinary infection. During the physical examination, a 35x20 mm cystic structure was observed bulging from the right vaginal wall and in close proximity to the urethra, and a globe vesicale was present. The patient was consulted to the gynecology department. By vaginal examination, it was determined that the cyst was advancing towards the peritoneal cavity and was not solid. Abdominal Ultrasonography (USG) revealed increased bladder dimensions, left hydronephrosis, left ureterocele, and a giant cystic mass at the base of the bladder extending towards the peritoneum. On the whole abdomen computerized tomography (CT), the size of the cyst was observed to be 120x90x50 mm. The cyst was in close proximity to the bladder and intestines. There was suspicion of left hydronephrosis, stricture/thickening of the left ureter, and left ureterocele (Figure 1, Figure 2, Figure 3 and Figure 4). Cystourethroscopy and left ureterorenoscopy were performed. No urethral pathology was observed. It was observed that there was compression on the bladder from the posterior. The left ureter lumen and left renal pelvis were observed to be dilated and tortuosed. Tortuosed dilated widespread ureteral lumen were observed from the left distal ureter to the middle ureter then we decided to apply vaginal cystectomy. After vaginal dissection, marsupialization was performed because the cyst wall was observed to be adherent to the surrounding organs (bladder and rectum). The pathology result was reported as GDC. In the third and sixth month follow-up the patient had no postoperative complaints, Abdominal USG was also performed in controls. It reported that vaginal cyst was not observed and left hydronephrosis was observed to have regressed.

## Discussion

GDC is included in the congenital vaginal cyst group. However, international classifications of congenital anomalies do not describe vaginal cysts in detail and it is generally seen in girls and young women by the literature (5).

The clinical complaints of symptomatic patients are determined by the size, localization and infection status of the GDC (5). Vaginal fullness, dyspareunia and dysuria are the most common complaints. Depending on the large size of the GDC,

stranguria, urinary retention, bowel complaints, and palpable cystic mass complaints outside the vagina may also be observed (6,7).

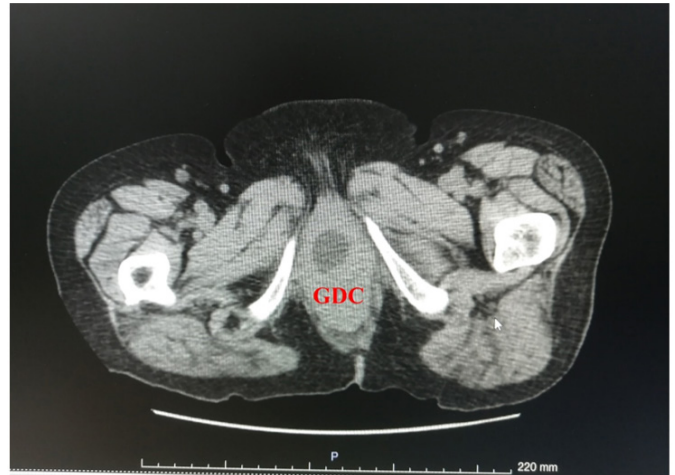


Figure 1. The end of GDC in vagina



Figure 2. GDC elevated the bladder's left floor side with left dilated ureter

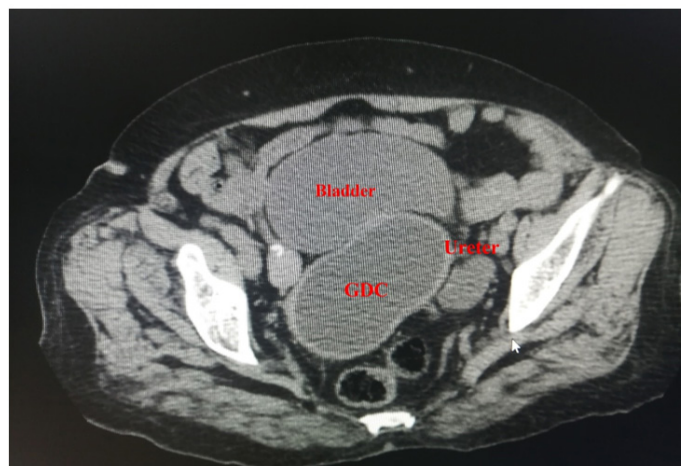


Figure 3. The largest transvers diameter of GDC between bladder, ureter and bowels

Small-sized GDC and periurethral cysts are monitored with transvaginal ultrasound(2). Since GDC can be seen together with urological anomalies (ectopic ureter, unilateral renal dysgenesis and renal hypoplasia), it will be useful to evaluate the urinary system with USG, abdominal CT and pelvic MRI (8,9). We see

that whole abdominal CT is also used in the literature. But Pelvic MRI is the best imaging method for evaluation of GDC in the preoperative period. It is used to determine the anatomical location of GDC, its number, benign/malignant distinction, and differential diagnosis due to vaginal organ prolapse (10,11).

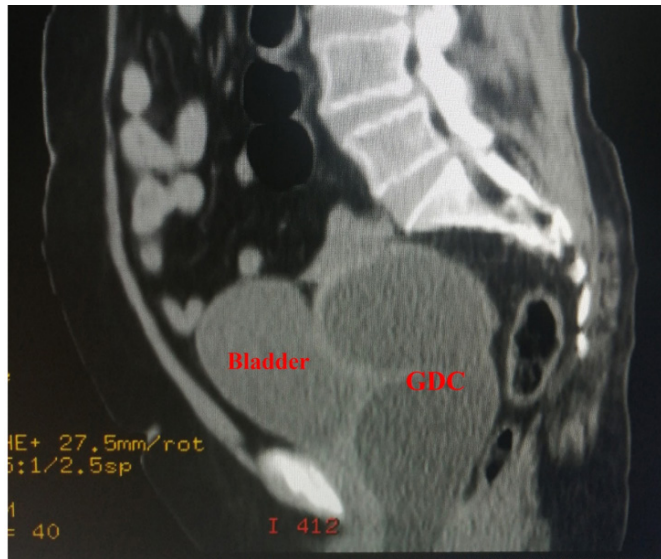


Figure 4. The sagittal plane of GDC

Among the causes of urinary retention in female patients, neurogenic bladder disease, urethral diseases (urethral stricture, urethral stone and urethral cancer) and cystic/solid masses that may cause external pressure on the urethra or bladder can be observed (12). The etiology of ureteral dilatation is due to urinary system infection, ureteral stones, vesicoureteral reflux disease, ureterovesical junction stenosis, uro-genital system cancers and intra-abdominal vascular compression. Although very rare, ureteral dilatation may be observed due to a pathology in the ureteral wall without any cause (13,14). Tortuosed dilated ureter is mostly observed in grade 4-5 stages of vesicoureteral reflux disease (15).

It is important to evaluate the relationship between the cyst and the urethra in vaginal and periurethral cysts located close to the urethra, and the relationship between the cyst and the bladder in large cysts close to the bladder, and cystourethroscopy can be used for this (16). It can provide information about urethral diverticulum, bladder diverticulum, ureterocele and ectopic ureter (16). Ureterorenoscopy is also used for differential diagnosis of hydroureteronephrosis (ureterovesical stenosis, upper urinary tract tumor/stone, ureteral dilatation), ureterocele and ureteral strictures (17).

Asymptomatic patients are followed for GDC treatment. There were patients with a follow-up period of up to 17 years in the literature (2). There is no standard method in the surgical treatment of GDC. Available methods are cyst excision, tetracycline injection followed by aspiration, marsupialization, unroofing/partial excision, and puncture/evacuation (18). Marsupialization may be preferred in deep-seated cysts to avoid bleeding (10). The recurrence rate after cyst excision for the GDC series of 50 cases was observed to be 8% (18). In the literature, the recurrent GDC originated from multiloculated and large cysts. In recurrent cases, it is recommended to completely excise the cyst capsule (10).

## Conclusion

GDC can be seen in elderly women. The urinary system of the patient with a large GDC should be carefully evaluated.

Acquired urological diseases may be seen due to large GDC. Vaginal marsupialization can be applied in the surgical treatment of a patient with a large GDC that is perceived as vaginal organ prolapse.

**Ethics Committee Decision:** Since it is a case report, ethics committee approval was not required, and written consent was obtained from the patient for the presentation of the case.

**Conflict of Interest:** None declared by the author.

**Funding Support:** None declared by the author.

**Authors' Contributions:** EO involved in substantial contributions to the conception of the case report (0000-0001-7102-3064); Acquisition of data; drafting of the manuscript; critical revision for important intellectual content; and approval of final version. FÇ involved in substantial contributions to critical revision and approval of final version (0000-0002-8613-2711). MS read and approved the final manuscript (0000-0001-8966-0619).

## REFERENCES

1. Hoogendam JP, Smink M. Gartner's Duct Cyst. *N Engl J Med.* 2017;376(14):e27.
2. Rios SS, Pereira LC, Santos CB, et al. Conservative treatment and follow-up of vaginal Gartner's duct cysts: a case series. *J Med Case Rep.* 2016;10(1):147.
3. Karakaya BK, Çelik HK, Keçecioglu M, Evliyaoğlu Ö, Sarıkaya E, Erkaya S. Benign Vajinal Kistlerin Retrospektif Analizi. *JGON.* 2016;13(4):168-169.
4. Memon SI, Acharya N. A Rare Case of Posterior Vaginal Wall Gartner's Duct Cyst Mimicking as Genital Prolapse. *Cureus.* 2022;14(11): e31507
5. Genovese F, Distefano REC, Piana M, Palumbo M. Large Gartner cyst of the posterior vaginal fornix. *BMJ Case Rep.* 2022;15(7):e249458.
6. Letizia MJ, Kelly DO, Joseph VM. Case report: Gartner's Duct Cyst. *Emerg. Med. News.* 2011;33(5):35.
7. Fan EW, Cheng TC, Chlu AW, Lin H. Pyonephrosis and urinary retention secondary to a large Gartner's duct cyst associated with a single ectopic ureter in a pregnant woman. *BJU Int.* 2002;89(1):136-137.
8. Siegelman ES, Outwater EK, Banner MP, Ramchandani P, Anderson TL, Schnall MD. High-resolution MR imaging of the vagina. *Radiographics.* 1997;17(5):1183-1203.
9. Ohya T, Tsunoda S, Arai S, Iwai T. Diagnosis and treatment for persistent Gartner duct cyst in an infant: A case report. *J Pediatr Surg.* 2002;37(4):E4.
10. Emmons SL, Petty WM. Recurrent giant Gartner's duct cysts. A report of two cases. *J Reprod Med.* 2001;46(8):773-775.
11. Davidson ERW, Barber MD. A Gartner Duct Cyst Masquerading as Anterior Vaginal Prolapse. *Obstet Gynecol.* 2017;130(5):1039-1041.
12. Mevcha A, Drake MJ. Etiology and management of urinary retention in women. *Indian J Urol.* 2010;26(2):230-235.
13. Rathi V, Agrawal S, Bhatt S, Sharma N. Ureteral Dilatation with No Apparent Cause on Intravenous Urography: Normal or Abnormal? A Pilot Study. *Adv Urol.* 2015;2015:681836.
14. Siegel J, Simhan J, Tausch TJ, Morey AF. Ureteral strictures and reconstruction in the cancer survivor. *Curr Opin Urol.* 2014;24(4):421-426.
15. Poudel A, Afshan S, Dixit M. Congenital Anomalies of the Urinary Tract. *Neoreviews.* 2016;17(1): e18-e27.
16. Özcan M, Gök B, Akbulut Z, Özdemir A, Atmaca A. Asymptomatik periüretral kistte tanı ve tedavi. *Ankara Med J.* 2012;12(1):46-47.
17. Whitehurst LA, Somani BK. Semi-rigid ureteroscopy: indications, tips, and tricks. *Urolithiasis.* 2018;46(1):39-45.
18. Niu S, Didde RD, Schuchmann JK, Zoorob D. Gartner's duct cysts: a review of surgical management and a new technique using fluorescein dye. *Int Urogynecol J.* 2020;31(1):55-61.



# CMV hepatitis related portal vein thrombosis "case report"

## CMV hepatiti ilişkili portal ven trombozu "olgu sunumu"

Merve Kılıç Tekin<sup>1</sup>, Enes Erbağcı<sup>1\*</sup>

### ABSTRACT

Cytomegalovirus infection is an uncommon etiology of portal vein thrombosis, particularly highlighted by recent cases in immunocompetent individuals. A 31-year-old male who, during routine employment screening, was found to have elevated alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase levels, despite being asymptomatic. Doppler ultrasound revealed echogenic thrombus partially occluding the right portal vein. Laboratory tests indicated positive anti-CMV IgM and IgG, with low avidity for anti-CMV IgG, and a CMV PCR level of 137 copies/mL, suggesting portal vein thrombosis due to acute Cytomegalovirus hepatitis. The patient was treated with anticoagulation, resulting in normalization of transaminase levels, while antiviral therapy was unnecessary. Follow-up Doppler imaging confirmed thrombus resolution. When investigating portal vein thrombosis, Cytomegalovirus infection should be considered, even in asymptomatic patients. In cases of Cytomegalovirus hepatitis, it is advisable to evaluate for portal vein thrombosis, including in asymptomatic individuals.

Keywords: Cytomegalovirus, portal vein thrombosis, transaminase, virology

### Öz

Sitomegalovirüs enfeksiyonu nadiren portal ven trombozuna yol açabilir. Vakamızda sunduğumuz gibi, son yıllarda bağışıklığı yeterli bireylerde Sitomegalovirüs ilişkili tromboz vakaları dikkat çekmektedir. 31 yaşında erkek hastanın iş başvurusu öncesi rutin taramalarında alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz düzeylerinde yükseklik tespit edildi. Aktif yakınması yoktu. Portal venöz doppler incelemesinde sağ portal ven içerisinde lümeni subtotal oklüde eden ekojen trombüs materyalleri tespit edildi. Anti-CMV IgM ve IgG pozitif, trombozu açıklayacak diğer tetkikler normaldi. Anti-CMV IgG düşük avidite, CMV PCR 137 kopya/mL idi ve akut Sitomegalovirüs hepatitine sekonder portal ven trombozu olarak değerlendirildi. Antiviral tedavi uygulanmaksızın, antikoagülan tedavi ile transaminazlar normal düzeye geriledi. Kontrol portal venöz doppler incelemesinde trombüsün çözüldüğü tespit edildi. Portal ven trombozu nedeni araştırılırken hasta asemptomatik olsa da Sitomegalovirüs enfeksiyonu akla gelmelidir. Sitomegalovirüs hepatiti varlığında asemptomatik vakalarda portal ven trombozu yönünden inceleme gerekebilir.

Anahtar Kelimeler: Portal ven trombozu, Sitomegalovirüs, transaminaz, viroloji

1.Ağrı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Ağrı

Gönderilme Tarihi: 11/09/2024

Kabul Tarihi: 22/10/2024

Yayınlanma Tarihi: 30/10/2024

\*Sorumlu Yazar

Enes ERBAĞCI

Ağrı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Ağrı

E-mail: enes\_erbagci@hotmail.com

ORCID ID: 0000-0001-9853-5772

Cite this article: Kılıç Tekin M, Erbağcı E. CMV hepatitis related portal vein thrombosis "case report". Ağrı Med J. 2024; 2(3): 123-125.

## Giriş

Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu yaygın görülen, immünkompetan kişilerde genellikle asemptomatik seyreden ve tedavi gerektirmeyen bir enfeksiyondur. Ciddi tutulum olan vakalarda gastrointestinal sistem, santral sinir sistemi, göz ve deri tutulumu görülebilir. Nadiren arteriyel ve venöz sistemi etkileyerek derin ven trombozu, portal ven trombozu ve pulmoner emboli ile sonuçlanabilir (1). CMV ilişkili trombotik olaylar literatürde sıklıkla bağışıklığı baskılanmış hastalarda görülmekle birlikte son yıllarda immünkompetan bireylerde de görülebildiğine dair vaka sunumları dikkati çekmektedir (1,2). Sunduğumuz vaka immünkompetan bir bireyde asemptomatik seyirli CMV hepatiti ve eşlik eden portal ven trombozu olgusudur.

## Olgu Sunumu

31 yaşında, ek hastalığı olmayan erkek hastada, iş başvurusu öncesi istenilen rutin kan tetkiklerinde transaminaz yüksekliği tespit edildi. Hastanın geçmişinde ilaç kullanımı, keyif verici madde kullanımı, mantar tüketimi, alkol ve sigara kullanımı yoktu. Aktif şikayeti olmayan hastanın genel durumu iyi, vital bulguları normaldi. Fizik muayenede ense sertliği tespit edilmedi, her iki akciğer sesleri doğal, ral, ronküs ve ek ses duyulmadı, kalp oskültasyonunda üfürüm duyulmadı. Periferik lenfadenopati yoktu. Batın muayenesinde hassasiyet yoktu. Defans veya rebound tespit edilmedi. Derin inspiryumda sağ midklavikuler hasta karaciğer kısmen ele gelmekteydi.

Hastanın başvurusunda bakılan alanin aminotransferaz (ALT) 120 U/L, aspartat aminotransferaz (AST) 77 U/L idi. Hemogramda lökosit 4570/ $\mu$ L, nötrofil 1490/ $\mu$ L, lenfosit 2680/ $\mu$ L, monosit 280/ $\mu$ L olup lenfomonositoz eşlik etmiyordu. Etiyolojiyi aydınlatmak amacıyla çekilen abdomen ultrasonografide hepatomegali (160 cm) ve karaciğer parankimi eko paterni grade 2 artmış olarak tespit edildi. Portal venöz doppler incelemesinde sağ portal ven içerisinde, sağ posterior portal dal içerisinde periferden akım geçisine izin veren lümeni subtotal oklüde eden ekojen trombüs materyalleri tespit edildi.

Portal ven trombozunun etiyojisini aydınlatmak amacıyla serolojik, romatolojik ve hematolojik tetkikler istendi (Tablo 1). Serolojik tetkikler arasında CMV IgM (20.12 AI) ve CMV IgG (121.6 AI) pozitif tespit edildi. CMV IgG aviditesi (17) düşük olarak tespit edildi. Tek serum örneğinden gönderilen CMV PCR 137 kopya/mL olarak sonuçlandı. Hiperkoagülabilite açısından değerlendirilen testlerde mevcut durumu açıklayacak anlamlı sonuç tespit edilmedi. Benzer şekilde romatolojik açıdan istenen tetkiklerle de mevcut durum açıklanamadı. Diğer hepatit etkenlerinin de serolojik olarak ekarte edilmesi üzerine CMV hepatitine bağlı portal ven trombozu tanısı konuldu.

Hasta mevcut hastalığı ile ilgili bilgilendirildi. İmmünkompetan olması ve ciddi organ tutulumu olmaması nedeniyle antiviral tedavi verilmedi. 70 kg olan hastaya portal ven trombozu nedeniyle tedavi dozunda 2x0,8 ml enoksaparin subkutan tedavisi verildi.

Hematoloji tarafından antikoagülan tedavisi yönetilen hastanın tedaviye uyumu tamdı. Antiviral tedavi almayan hastanın tanı aldıktan sonraki 1. ayında transaminaz değerleri normal değerlerine (ALT 17 U/L, AST 18 U/L) geriledi. Antikoagülan tedavisinin 3. ayında bakılan portal venöz dopplerde bahsi geçen trombüsün çözüldüğü tespit edildi. Bu süreçte advers olay yaşamayan hastanın antikoagülan tedavisi tamamlanarak tedavisi sonlandırıldı.

## Tartışma

Sunmuş olduğumuz vakada son yıllarda dikkati çeken CMV enfeksiyonu ile venöz tromboz arasındaki ilişkiyi vurgulamak ve

bu konuda bilimsel literatüre katkı sağlamak istedik.

Tablo 1: Portal ven trombozu ilişkili laboratuvar tetkikleri sonuçları

Tetiklik	Sonuç	Normal Değer
<b>Serolojik Tetkikler</b>		
HbsAg	0.23 (Negatif)	0.0-1.0 S/CO
Anti Hbc IgG	0.19 (Negatif)	0.0-1.02 S/CO
Anti HCV	0.07 (Negatif)	0.0-1.0 S/CO
Anti HIV	0.11 (Negatif)	0.0-1.0 S/CO
Anti HAV IgM	0.09 (Negatif)	0.0-0.1 S/CO
Anti HAV IgG	0.34 (Pozitif)	0.0-0.1 S/CO
Anti CMV IgM	20.12 (Pozitif)	0.0-1.0 AI
Anti CMV IgG	121.6 (Pozitif)	0.0-1.0 AI
CMV IgG Avidite	17 (Düşük avidite)	50-60 H
EBV VCA IgM	0.02 (Negatif)	0-10 arb U/mL
EBV VCA IgG	0.08 (Negatif)	0-5 arb U/mL
EBV EBNA IgG	0.1 (Negatif)	5-10 arb U/mL
Anti Toxoplasma IgM	0.08 (Negatif)	0.0-0.6 AI
Anti Toxoplasma IgG	0.1 (Negatif)	0.0-3.0 AI
Anti Rubella IgM	0.35 (Negatif)	0.0-1.0 AI
Anti Rubella IgG	117.1 (Pozitif)	0.0-1.0 AI
HSV-1 IgM	Negatif	
HSV-1 IgG	Negatif	
HSV-2 IgM	Negatif	
HSV-2 IgG	Negatif	
Brucella Rose Bengal	Negatif	
VDRL	Negatif	
CMV PCR	137 kopya/ml	
<b>Hiperkoagülabilite tetkikleri</b>		
PAI 4G/5G	Negatif	
MTHFR c.677C>T	Negatif	
MTHFR c.1298A>C	Negatif	
FXIII p.V34L	Negatif	
Protrombin g.20210G>A	Negatif	
FV Leiden c.1691G>A	Negatif	
<b>Romatolojik tetkikler</b>		
ANA	Negatif	
ASMA	Negatif	
Sedimantasyon	17 (Pozitif)	0.0-15 mm/saat

S/CO: sinyal/cut off, AI: Antikor indeks, H: Yüksek, U/mL: Unite/mililitre

CMV, Herpesvirüs ailesinde yer alan ve latent olarak konakçıda yaşayabilen bir virüsdür. CMV enfeksiyonu bağışıklığı baskılanmış bireylerde fazlasıyla tanımlanmış ve biliniyor olmasına rağmen, sağlıklı yetişkinlerde çoğunlukla asemptomatik geçirilmesi nedeniyle daha az ilgi çekmiştir (3). Semptomatik seyrinde ise sıklıkla enfeksiyöz mononükleoz benzeri sendrom ve döküntüye sebep olmaktadır (4). Daha ciddi seyrettiği ve organ tutulumlarının olduğu klinik tablolar sıklıkla bağışıklığı baskılanmış

bireylerde görülmekte olup immünkompetan bireylerde nadiren görülmektedir (5). Ancak son yıllarda immünkompetan hastalarda ciddi organ tutulumunun olduğu CMV enfeksiyonu bildirimleri artmıştır. Şiddetli CMV enfeksiyonu olan 290 immünkompetan bireyin incelendiği bir çalışmada organ tutulumları sıklık sırasına göre; Gastrointestinal (kolit), merkezi sinir sistemi (menenjit, ensefalit, transvers miyelit), hematolojik (hemolitik anemi, trombositopeni), göz (üveit ve retinit), karaciğer (hepatit), akciğer (pnömonit) ve arteriovenöz sistemde tromboz olarak tespit edilmiştir (6).

CMV enfeksiyonu da dahil viral hepatitler özellikle portal ven trombozu olmak üzere venöz tromboembolizme neden olabilmektedir (7). CMV enfeksiyonu son zamanlarda tromboz etiolojisinde daha yaygın bir sebep olarak gündeme gelmektedir (8). Dan justo ve ark.'larının yapmış olduğu meta analizde akut CMV enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda tromboz insidansı %6,4; tromboz nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda akut CMV enfeksiyonu insidansı %1,9-9,1 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmaya dahil edilen vakaların çoğunluğu n=64 (%65,9) immünkompetan kişiler olup, en sık tromboz bölgeleri derin ven trombozu, pulmoner emboli, splanknik ven ve dalak enfarktüsü olarak tespit edilmiştir. İmmünkompetanların %38'i, bağışıklık yetersizliği olanların ise %3'ü splanknik ven trombozu ile başvurmuş olup, tromboz için diğer predispozan faktör ise kalıtsal bozukluk olarak tespit edilmiştir (9).

CMV'nin koagülasyon sistemine direk müdahale ettiği düşünülmektedir. CMV ile enfekte endotel hücrelerinde membran değişiklikleri ve adezyon moleküllerindeki artış sonucu trombosit ve lökosit adezyonu artar. Sonuç olarak gelişen lokal inflamasyon yanıtı ve kana salınan doku faktörü trombin oluşumunu indükler. Ayrıca bu süreçte von Willebrand faktör ve faktör 8 seviyelerinde artış gözlenir. CMV zarf yapısının da prokoagülan özelliği olup bahsi geçen tüm mekanizmalarla tromboza yatkınlık gelişmiştir (10). Sunduğumuz vakada von Willebrand faktör ya da faktör 8 düzeylerine bakılamamıştır.

Portal ven trombozu olan hastalar incelendiğinde en sık semptomlar ateş ve karın ağrısı olarak tespit edilmiştir. Literatür incelendiğinde birçok olgu sunumunda semptomatik vakalar sunulmuştur (1,2). Sunduğumuz vaka hastamızın asemptomatik olması açısından farklılık içermektedir.

CMV tanısı için idrar, tükürük, boğaz sürüntüsü veya doku örneklerinden bakılan polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), viral kültür ya da serolojik tetkikler kullanılır. Serolojik tanı için pozitif IgM ya da 2 hafta arayla 4 kat titre artışı olan bir IgG testi gerekir. IgM ve IgG aynı anda pozitif ise avidite testi yapılarak düşük aviditeyi akut enfeksiyon kabul etmek gerekir (11). Vakamızda düşük avidite ve CMV PCR pozitifliği tanıda yardımcı olmuştur.

Trombozu tanımak için doppler ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ya da ventilasyon perfüzyon sintigrafisi gerekir. Tanısal süreçte sigara öyküsü, geçirilmiş ameliyat öyküsü, oral kontraseptif kullanımı, gebelik durumu, genetik trombofili paneli, romatolojik faktörlerin değerlendirilmesi gerekir (12). Vakamızda doppler USG ile trombüsün tespiti, trombofili paneli ve romatolojik faktörlerin ekartasyonu tanıda yardımcı olmuştur.

Literatürde sıklıkla trombozun eşlik ettiği bu hastalara antikoagülasyon uygulandığı dikkat çekmektedir. CMV primer enfeksiyonunun kendisi geçici ve geri döndürülebilir bir risk faktörü olması nedeniyle hastalara üç ay boyunca antikoagülasyon uygun görülmüştür (13).

İmmün sistemi sağlam hastalarda CMV enfeksiyonu genellikle hafiftir ve antiviral tedavi gerektirmez (6). Antiviral tedavi venöz tromboemboli tanılı her CMV primer enfeksiyonunda endike değildir. Şiddetli venöz tromboembolide, antikoagülasyona rağmen trombozun devam ettiği olgularda, ciddi organ

tutulunda veya yoğun bakım ünitesinde tedavi edilen hastalarda antiviral tedavi düşünülebilir. Antiviral tedavi için gansiklovir ya da valgansiklovir önerilmektedir (12). Sunduğumuz vaka immünkompetan olup şiddetli tromboz kliniği olmadığı için antiviral tedavi verilmemiştir. Antikoagülan ilaçlar ile tedavi edilmiştir.

## Sonuç

Sunduğumuz vaka CMV enfeksiyonunun immünkompetan bireylerde asemptomatik seyredebileceği ve diğer trombofilik faktörlerin yokluğunda bile tromboza neden olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle CMV hepatiti tanılı hasta asemptomatik olsa dahi portal sistem trombozu açısından görüntüleme ile değerlendirilmelidir. Yine aynı şekilde venöz tromboemboli vakalarında etiolojide CMV enfeksiyonu akla gelmelidir. Bu sayede tromboz gibi önemli bir komplikasyon tanınabilir ve erken tedaviye erişim sağlanabilir. Bu da mortalite ve morbidite üzerinde olumlu etki gösterebilir. Asemptomatik CMV hepatitinde bile gözlenebilen bu ciddi komplikasyonu tanıma ve tedavi etmek adına ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Bilgilendirilmiş Onam

Olgu sunumlarında etik kurul başvurusu gerekmemekte olup hastanın bilgilendirilmiş onamı alınmıştır.

## Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

## Finansal Destek

Finansman desteği alınmamıştır.

## KAYNAKLAR

1. Puccia F, Lombardo V, Giannitrapani L, Licata A, Mazzola G, Soresi M. Case report: acute portal vein thrombosis associated with acute cytomegalovirus infection in an immunocompetent adult. *J Ultrasound*. 2017;20(2):161-5.
2. Burkey C, Teng C, Hussein KI, Sabetta J. Cytomegalovirus (CMV)-associated portal vein thrombosis in a healthy, immunocompetent man. *BMJ Case Rep*. 2020;13(12):e238645.
3. Studahl M, Bergström T, Ekland-Sjöberg K, Ricksten A. Detection of cytomegalovirus DNA in cerebrospinal fluid in immunocompetent patients as a sign of active infection. *J Med Virol*. 1995;46(3):274-80.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). About Cytomegalovirus. Erişim tarihi: 23 Eylül 2024. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/cmV/clinical/overview.html>
5. Gugliesi F, Coscia A, Griffante G, Galitska G, Pasquero S, Albano C, vd. Where do we Stand after Decades of Studying Human Cytomegalovirus? *Microorganisms*. 08 Mayıs 2020;8(5):685.
6. Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Varbobitis IC, Falagas ME. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virology*. 2008;47:547.
7. Galli L, Gerdes VEA, Guasti L, Squizzato A. Thrombosis Associated with Viral Hepatitis. *J Clin Transl Hepatol*. 2014;2(4):234-9.
8. Tichelaar VYIG, Sprenger HG, Mäkelburg ABU, Niesters BGM, Kluijn-Nelemans HC, Lijfering WM. Active cytomegalovirus infection in patients with acute venous thrombosis: a case-control study. *Am J Hematol*. 2011;86(6):510-2.
9. Justo D, Finn T, Atzmony L, Guy N, Steinvil A. Thrombosis associated with acute cytomegalovirus infection: a meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2011;22(2):195-9.
10. Squizzato A, Gerdes VEA, Büller HR. Effects of human cytomegalovirus infection on the coagulation system. *Thromb Haemost*. 2005;93(3):403-10.
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Laboratory Testing for CMV and Congenital CMV. Erişim tarihi: 23 Eylül 2024. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/cytomegalovirus/php/laboratories/index.html>
12. Deconinck L, Flateau C, Pichenot M, Morell-Dubois S, Maillard H, Hatron PY, et al. Antiviral therapy of primary cytomegalovirus infection with vascular thrombosis in immunocompetent adults. *Med Mal Infect*. 2016;46(2):87-92.
13. Pichenot M, Morell-Dubois S, Flateau C, Deconinck L, Hatron PY, Lambert M. Acute cytomegalovirus infection as a transient risk factor for thrombosis: report of three cases and focus on specific coagulation pathways. *Thromb Res*. 2013;132(1):145-7.

# Metal poisoning and chelation therapy

## Metal zehirlenmeleri ve şelasyon tedavisi

Pınar Buluz<sup>1\*</sup>, Nuri Başpınar<sup>1</sup>

### ABSTRACT

### Öz

Despite more than half a century of clinical experience, chelation for toxic heavy metals remains one of the most controversial and misapplied interventions in clinical toxicology. There is sufficient evidence that the proper use of specific chelates, when combined with general supportive care, reduces the morbidity and mortality associated with serious poisonings. In this review, we provide an update on available chelation agents and treatment strategies for the treatment of five heavy metal (mercury, lead, arsenic, cadmium, copper) intoxications.

Key Words: Chelation, metal poisoning, mercury, lead, cadmium, arsenic, copper

Yarım yüzyıldan fazla süren klinik deneyime rağmen, toksik ağır metallerle yönelik şelasyon, klinik toksikolojide en tartışmalı ve yanlış uygulanan müdahalelerden biridir. Spesifik şelatların doğru kullanımının genel destekleyici bakımla birleştirildiğinde ciddi zehirlenmelerle ilişkili morbidite ve mortaliteyi azalttığına dair yeterli kanıt vardır. Bu derlemede, beş ağır metal (civa, kurşun, arsenik, kadmiyum, bakır) intoksikasyonunun tedavisi için mevcut şelasyon ajanları ve tedavi stratejileri hakkında bir güncelleme sunuyoruz.

Anahtar Kelimeler: Şelasyon, metal zehirlenmesi, civa, kurşun, kadmiyum, arsenik, bakır

<sup>1</sup>Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Konya

Gönderilme Tarihi: 22/06/2024

Kabul Tarihi: 07/10/2024

Yayınlanma Tarihi: 30/10/2024

\*Sorumlu Yazar

Pınar BULUZ

Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Konya

ORCID ID: 0009-0007-9110-4428

E-mail: pinarbuluz42@gmail.com

Cite this article: Buluz P, Başpınar N. Metal poisoning and chelation therapy. Ağrı Med J. 2024; 2(3): 126-131.

## 1. Giriş

Metaller vücutta biriktiğinde serbest radikaller üreterek ve antioksidan seviyelerini azaltarak oksidatif stresi indükler, proteinlerin, DNA'nın yapısını değiştirir ve işlevlerini bozar (1). Biyolojik sistemlerde metal iyonları biyolojik makromoleküllerle (örneğin hemoglobin, klorofil ve enzimlerde) birlikte bulunur (2). Civa, kurşun, kadmiyum, arsenik, demir, bakır gibi metaller vücutta birikerek çeşitli hastalıklara yol açarlar (3). İnsan vücudu metal fazlalığını gidermek için fizyolojik bir mekanizmaya sahip değildir. Bu yüzden vücudun farklı bölgelerinde biriken metaller, büyük ölçüde şelatlama ajanları kullanılarak vücut dışına atılır. Şelatlama ajanlarının kullanımı 1941'de metal iyonlarına maruz kalmayı hafifletmek üzere kurşun zehirlenmesi için sitrat kullanımıyla başlamıştır (4). Her metal için özel bir şelasyon ajanı gereklidir. Şelat oluşturucu maddeler toksik metal iyonlarına bağlanarak suda veya yağda çözünen bir kompleks oluştururlar ve bunların vücuttan ve hücre içi veya hücre dışı boşluklardan kolayca uzaklaştırılmasını sağlarlar (1). Ağır metal zehirlenmeleri madencilik, endüstri, tarım ve kanalizasyon atıkları nedeniyle yaygın bir sağlık sorunudur. Civa, kurşun, arsenik, kadmiyum, bakır gibi metallerin toksikasyonu, bunları vücuttan uzaklaştırmak için kullanılan şelatların avantajları ve dezavantajlarını ele alarak bu konuya dikkat çekmek yeni araştırmalara ışık tutacaktır.

## 2. Metal zehirlenmeleri ve şelasyon tedavisi

### 2.1. Civa (Hg) zehirlenmesi ve şelasyon tedavisi

Yer kabuğunda doğal olarak oluşan Hg, çeşitli kimyasal ve fiziksel formlarda bulunur. Temel (metalik) formu oda sıcaklığında sıvı iken, standart sıcaklık (0°C) ve basınçta (1 atm) kolayca buharlaşarak Hg buharları oluşturur. Yapılan çalışmalar, elementer Hg'nin çocuklarda potansiyel bir toksikoz kaynağı olduğu kanıtlanmıştır (5). İnsanlar ve hayvanlar çevresel olarak elementer civa buharı (Hg), inorganik civa [Hg (I)], civa [Hg (II)] ve organik Hg bileşikleri dahil olmak üzere çok sayıda kimyasal Hg formuna maruz kalırlar. Hg ve Hg iyonları toksikolojik etkilerini GSH (Glutatyon), metalotiyonein (MT) ve albümin gibi çeşitli moleküller üzerindeki sülfidril gruplarıyla moleküler etkileşimler yoluyla verirler (6).

Hg zehirlenmesinin en önemli bulaşma yollarından biri gıdalardır. Derin dip balıkları ve diş amalgamı, metil Hg maruziyetinin kaynaklarıdır. Balık tüketimi yüksek olan kişilerde metil Hg maruziyeti riski artar. Fetüste KBB (Kan Beyin Bariyeri) yetişkinlere göre daha geçirgendir ve bu nedenle anne kanında dolaşan metil-Hg fetüsün beynine girebilir. Bu nedenle hamileler, kirli suların alınması bu tür balıkları tüketmekten kaçınılmalıdır (7). Hg toksisitesi; baş ağrısı, hipertansiyon, titreme, uykusuzluk, sinir yanıtında değişiklik, bozulmuş bilişsel işlev, kas atrofisi ve zayıflığı, kalp ve böbrek işlevlerinde bozulmaya neden olur (8). Kronik inorganik Hg maruziyeti, nörotoksitesite, nefrotoksitesite ve gastrointestinal toksitesiteyle ilişkili sistemik birikime yol açar. Sinsi başlangıcı, hemen göze çarpmayan belirtileri ve çoklu organ tutulumu olsa bile geleneksel muayenelerdeki algılama eksikliği nedeniyle tanı gözden kaçırılabilir veya gecikebilir (9).

Dimerkaprol (BAL) ve D-penisilamin (DPA), inorganik ve elementer Hg zehirlenmesine karşı kullanılan şelasyon ajanlarıdır. Önerilen tedavi, yüksek düzeyde semptomatik hastalar için 5 mg/kg doz intramüsküler (i.m.) BAL ve asemptomatik hastalar için veya düşük düzeyde maruziyet durumunda oral yoldan 250 mg/kg DPA içerir (3).

Dimerkaptosüksinik asit (DMSA, süksimer) ve Dimerkaptopropansülfat (DMPS) gibi şelatlayıcı ajanlar, böbrek yoluyla Hg'yi verimli bir şekilde uzaklaştırır. Bu ilaçlar ağızdan alınabilir ve BAL'dan nispeten daha az yan etkiye sahiptir. Ek olarak, DMSA, beyin bölgesi de dahil olmak üzere metil Hg'yi

uzaklaştırılmasında daha başarılıdır. DMPS, beyindeki metil Hg seviyelerini istenen seviyeye düşüremese de böbrekten verimli bir şekilde uzaklaştırır (7,8).

### 2.2. Kurşun (Pb) zehirlenmesi ve şelasyon tedavisi

Otomotiv ve pil üretimi gibi endüstriler nedeniyle Pb'ye ve bileşiklerine maruz kalınmaktadır. Pb sinir sistemi, kalp, böbrekler ve mide-bağırsak sistemi için tehlikelidir. Çocukların beyin gelişimini bozarak bilişsel bozukluklara neden olur. Kan beyin bariyerinin gastrointestinal sistemdeki yüksek absorpsiyonu ve geçirgenliği nedeniyle, çocuklar düşük seviyelerde bile Pb maruziyetine duyarlıdır. Pb, eksitotoksitesiteye yol açan kalsiyum (Ca<sup>2+</sup>) ilişkili aktiviteyi değiştirerek nörotransmisyonu etkiler (10, 11). Ayrıca glial hücre (astrozit ve oligodendrosit) aktivitesini etkileyerek miyelin kılıfın hasarına neden olur (12). Pb toksisitesinin belirtileri; baş ağrısı, anemi, abdominal sorunlar ve şiddetli durumlarda, konvülsiyonlar, koma ve ölümdür (8, 13).

Pb şelasyonu için DMSA (Süksimer), BAL ve kalsiyum disodyum etilendiamintetraasetat (CaNa<sub>2</sub>EDTA) kullanılır. CaNa<sub>2</sub>EDTA sadece hücre dışı Pb'yi uzaklaştırır ve etkinliği BAL ile kullanıldığında artar. CaNa<sub>2</sub>EDTA ve DMSA ile tedavi, sıçan modelinde monoterapi kazanımlarından daha iyi biyokimyasal ve klinik sonuç göstermiştir. Bir atiolşelatör ile α-lipoik asit kombinasyonu ile tedavi, sıçanda oksidatif stresi ve beyin Pb konsantrasyonunu azaltır (8, 12, 13).

DMSA ağızdan uygulanarak Pb zehirlenmesinin tedavisinde Etilediamintetraasetat (EDTA)'dan daha iyi şelasyon tedavisi etkinliği sağlar. Pb zehirlenmesi semptomlarını etkili bir şekilde hafifletir ve kandaki Pb seviyelerini EDTA' dan daha iyi azaltır (14).

### 2.3. Kadmiyum (Cd) zehirlenmesi ve şelasyon tedavisi

Cd, Çinko (Zn) ile benzer kimyasal davranışları olan, periyodik tabloda Hg ve Zn arasında yer alan doğal olarak bulunan bir metaldir. Genellikle iki değerlikli bir katyon olarak bulunur ve diğer elementlerle bileşik oluşturur. Cd, yer kabuğunda milyonda 0.1 parça olarak bulunur. Genellikle Pb ve Zn kaynaklarında karışık olarak bulunur. Bu nedenle Pb ve Zn elde edilirken yan ürün olarak çıkar (15).

Ticari olarak Cd, televizyon ekranlarında, lazerlerde, piller, boya pigmentleri, kozmetikler ve galvanizli çelik, nükleer fisyonunda bir bariyer olarak ve 1960'lardan önce Pb su borularında Zn'li kaynak mühürleri ile kullanılmıştır. İnsanların Cd'ye maruz kalma esas olarak solunuma veya sindirim yoluyla gerçekleşir. Parçacık boyutu küçüldükçe solunumla alınan Cd'nin emilimi %10'dan %50'ye sindirim yoluyla alınan Cd'nin emilimi ise % 5'den % 10'a kadar çıkar. Deri yoluyla emilim ihmal edilebilir. Demir (Fe), kalsiyum (Ca) ya da Zn eksikliği olan insanlarda Cd'nin bağırsak emilimi daha fazladır. Kan ve böbrek Cd seviyeleri sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre daha yüksektir. Endüstriyel maruziyet nedeniyle solunuma, mesleki ortamlarda önemli olabilir. Örneğin kaynak ya da lehimleme çeşitli kimyasal pnömonilere neden olabilir (16). Cd maruziyeti kontamine olmuş yiyecek (örneğin, kabuklular, sakatatlar, yapraklı sebzeler, Japonya ve Çin'in belirli bölgelerinden gelen pirinç) ya da su (eski Zn/Cd mühürlü su boruları ya da endüstriyel kirlilik) ile de oluşur ve uzun vadede sağlık sorunlarına yol açabilir (17).

Absorpsiyondan sonra, Cd vücutta taşınır, genellikle protein benzeri metalotiyonein (MT) içeren bir sülfidril grubuna bağlanır. Çoğunlukla karaciğere, böbreklere, çok azı ise tüm vücuda dağılır ve yarılanma ömrü ortalama yirmi beş yıldır (18). Birikim uzun yıllar sürdüğünden, kan, saç ve idrar Cd seviyeleri, diğer ağır metallerde olduğu gibi, vücut birikimi için yetersiz verilerdir ve çoğunlukla maruziyetin son aşamasını yansıtır (8).

Cd, taşıyıcılarda demirle rekabet eder, hücrel demir havuzunu azaltarak hem sentezini bozar ve proteinlere bağlanarak

fiziksel ve ruhsal bozukluklara yol açar (19). Cd toksisitesinin klinik belirtileri, izlediği yola, miktara ve maruz kalma oranına bağlıdır. İnsanda toksik etkinin baş organı, tübüler hücrelerin apoptozunu indükleyebilen taşıma proteinleri ve mitokondride Cd ile indüklenen oksidatif hasardan kaynaklanan protein, aminoasit, glikoz, bikarbonat ve fosfat yeniden emiliminde (Fanconi sendromu) klinik olarak gözlemlenebilir kusurlarla, Cd birikiminin ana hedefi olan proksimal tübülün S1 segmentinin bulunduğu böbrektir (20).

Cd'nin kemik üzerindeki toksik etkisinin, böbrek etkilerine ikincil olarak D vitamininin bozulmuş aktivasyonu yoluyla ortaya çıktığı ileri sürülmüştür. Ca'nın bağırsak emilimindeki doğrudan Cd bozukluğu ve kollajen metabolizmasındaki düzensizlikle birleşen bu etki, osteomalazi ve osteoporozu neden olur (16).

Cd oksidatif stresi doğrudan indükler, lipid peroksidasyonunu artırır ve sülfhidril gruplarına bağlanmasından dolayı glutatyonu tüketir. Cd'ye maruz kalma, kardiyovasküler hastalık riskinin artırır. Literatür biraz çelişkilidir fakat çoğu Cd'nin vasküler endotelyumdaki gen transkripsiyonunda görünen direkt toksik etkiyle, hipertansiyon ve diyabet indükleyici rolünü destekler. Cd ani kardiyak ölüm, periferik arter hastalığı, artmış vasküler intima-media kalınlığı ve miyokard enfarktüsü ile de ilişkilidir. Abdominal aort anevrizması sigaraya bağlı bir hastalıktır. Sigaradan solunan Cd, aortta birikebilir ve düz kas hücresi metabolizması üzerindeki olumsuz etkiler yoluyla aortun zayıflamasını kolaylaştırabilir. Cd, karaciğere, böbreklere ve kemiğe zarar vermesinin yanı sıra Fe metabolizmasındaki değişikliklerle birlikte hemoliz, Fe eksikliği ve yetersiz eritropoietin (EPO) üretimi (böbrek anemisi) yoluyla anemiye neden olur. Hematopoezis (kan yapımı), eritropoietin üretiminin baskılanması sonucunda olumsuz etkilenir. İtai-itai hastalığı, Japonya'nın Toyama ili sakinlerinin Cd toksisitesine uzun süre maruz kalmasından kaynaklanan bir durumdur. Bu hastalığın karakteristik klinik özellikleri arasında renal tübüler fonksiyon bozukluğu, osteomalazi ve anemi yer alır (21-25).

Metaloöstrojenler östrojen reseptörlerine bağlanan ve bunları aktive eden inorganik metal iyonlarıdır. Endometriozisin yanı sıra meme ve endometrium kanserleri gibi östrojene bağımlı hastalıkların etiolojisinde rol oynarlar. Cd en çok çalışılan metaloöstrojenlerden biridir. Cd'nin rahim içinde östrojenin etkilerini taklit ettiği rapor edilmiştir ve son epidemiyolojik bulgular, Cd'ye maruz kalma sonrasında hormona bağımlı kanser riskinin arttığını göstermektedir (26).

Sıçanlarda Cd maruziyetinden kaynaklanan erkek kısırlığı, kan testis bariyerinde hasara neden olur, germ hücre yapışmasını azaltır, bu da germ hücre kaybına, düşük sperm sayısına, düşük veya kısırlığa yol açar. Rat çalışmaları Cd'nin erkeklerde salgı ve testesteron sentezini baskıladığını ve kavernoza vazokonstriksiyona neden olduğunu, ek olarak dişilerde fetüs ve korpus luteum tahribi yapan prostaglandin F2 alfa üretimini artırdığını ileri sürer. Bunlar stereogenesisin hız sınırlama adımından sorumlu olan Steroijenik Akut Düzenleyici protein (StAR)'in baskılanması yoluyla olur (27).

Cd maruziyeti, insülin direncinin gelişmesi için bilinen bir risk faktörüdür. Kan Cd ve metabolik sendrom gelişimi arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. Mekanizmaları henüz açıklığa kavuşturulmamış, ancak insülin reseptörünün mekanik distorsiyonunu içerir. İnsülin direnci üzerine Cd etkisi Fe, Ca, Mg ve Zn'nin eklenmesiyle en aza indirilebilir, bu da kanser, kırık, damar hastalıkları ve toplam ölüme ilgili Cd ile ilişkili riskleri azaltır (28,29).

Cd, oksidatif stres belirteçlerini artırarak, glutatyon, süperoksit dismutaz 2, katalaz, glutatyon -S transferaz, asetilkolinesteraz aktivitelerini azaltarak oksidatif strese yol açar ve merkezi sinir sisteminde belirgin zar bozukluklarına neden olur. Bu sonuçlar

Ca/kalmodüline bağımlı proteinkinaz II' nin fosforilasyonuna bağlı olarak merkezi sinir sisteminde kortikal hücrelerin apoptozisine yol açar. Yüksek kan veya idrar Cd'si olan insanlarda dikkat dağınıklığı, hafıza zayıflığı, düşük frekanslı işitmede önemli ölçüde azalma görülür. Benzer olarak idrar Cd'si yüksek olan sıçanlarda öğrenme yeteneği düşer. Burun içine kadmiyum klorür damlatılarak Cd'ye maruz kalan farelerde, koku alma sinir fonksiyonu bozulur (30-32).

EDTA, DMPS ve DMSA idrarla Cd atılımını artırır. Ancak DMSA'nın Cd'nin genel vücut yükü üzerinde çok az etkisi vardır. İn-vitro ve in-vivo çalışmalar, EDTA'nın hücre içi Cd'yi mobilize eden DMSA'dan üstün olduğunu göstermektedir. Klinikte EDTA, romatoid artrit hafifletmesi, oksidatif stresi ve genel metal toksisitesini azaltması ile tanınır. EDTA'nın etkinliği, aynı zamanda nefrotoksiteye karşı da koruyan glutatyon ile kullanımı belirgin şekilde artmıştır; etkinlik, aynı zamanda, tiamin, Zn, mannitol ve antioksidanların birlikte kullanımıyla da geliştirilebilir. Cd, sauna sırasında terde de önemli ölçüde bulunur. Her ne kadar EDTA ile intravenöz şelasyondan daha yavaş olsa da bu, tübüler hasar riski olmaksızın Cd'nin vücut yükünü azaltmak için orta derecede başarılı bir yöntem gibi görünmektedir (33-36).

Cd kaynaklı karaciğer hasarı, antioksidan enzimlerin inaktivasyonu, glutatyon konsantrasyonunun azalması ve mitokondri kaynaklı reaktif oksijen türlerinin üretimindeki artış yoluyla oksidatif stresle çok yakından ilişkilidir. Cd kaynaklı hepatotoksiteyi iyileştirmede EDTA, DMSA VE DMPS kullanılır (37).

#### 2.4. Arsenik (As) zehirlenmesi ve şelasyon tedavisi

Arsenik, atom numarası 33 olan ve kimyasal sembolü As olan kimyasal bir elementtir. Saf element kristali veya metaller ve kükürt ile kombinasyon halinde oluşur. Yutulan arseniğin yaklaşık %90'ı gastrointestinal sistem tarafından emilir. İnsanların bu ağır metale maruz kalması ağız yoluyla, solumayla ve deri temasıyla gerçekleşebilir. As, öncelikle hücrelerin sülfidril grubunu etkileyerek hücre enzimlerinin bütünlüğünü bozar ve hücre selülünü tehlikeye atar (38).

Kanda emilen As'nin %95 ila 99'u hemoglobin globinine bağlanır ve daha sonra akciğerler, karaciğer, böbrek ve deri dahil olmak üzere çeşitli organlara dağılır. As'nin yaklaşık %70'i idrarla atılır (39).

As maruziyetinin ana kaynakları yiyecek ve içme suyudur. Kronik maruziyet, hiperkeratoz ve pigmentasyon değişiklikleri gibi dermal lezyonların yanı sıra cilt ve diğer kanser risklerinin artmasına, nöropati, periferik vasküler hastalığına neden olur (8).

DMSA, DMPS ve penisillamin gibi şelatlama ajanları, kronik As toksisitesinde yaygın olarak kullanılır. DMSA'nın monosikloheksil ve monoizozamil DMSA gibi uzun karbon zincirli analogu ile birlikte kullanımı, tek başına DMSA ile karşılaştırıldığında As yükünü azaltmada daha etkilidir (9, 12).

Tiyol içeren antioksidan ilaç N-Asetilsistein (NAC), As saldırısına (arsenikozis) maruz kalan insan vücudundaki tiyol içeren proteinler/biyomoleküllerdeki As toksisitesini azaltma yeteneğine sahiptir. Çünkü arseniğe karşı güçlü bir afiniteye sahiptir ve stabil bir suda çözünür NAC+As kompleksi oluşturur (40).

#### 2.5. Bakır (Cu) zehirlenmesi ve şelasyon tedavisi

Cu, katalitik ve yapısal bir kofaktör olarak hareket eder ve sonuç olarak çeşitli biyolojik yollarla bu yola müdahale eder. Normal metabolizmada yer alan bu enzimlerin aktivitesi için Cu gerekli olduğundan ve herhangi bir biyokimyasal işlemle sentezlenmediğinden, diyet bileşeni olarak dahil edilmesi esastır. Bu nedenlerle, absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve atılım mekanizmalarının araştırılmasına çok dikkat edilmiştir.

Kanser ve diğer hastalıkların gelişimindeki işlevinin açıklığa kavuşturulmasına da dikkat edilmiştir. Cu'nun biyoyararlanımı temel olarak değişen faktörlere bağlıdır:

- Gastrointestinal sistemde Cu emilimi.
- Cu'nun kan dolaşımına taşınması.
- Hepatositler tarafından kan dolaşımından ekstraksiyonu.
- Cu'nun periferik dokular ve merkezi sinir sistemi tarafından alınması.

Cu kimyası ve biyokimyasının temel yönleri, Cu'nun tıptaki rolü, Menken ve Wilson hastalıklarının patolojisi, tedavisi ve bunların birikimini içeren nörodejeneratif bozukluklarda şelasyon tedavisi, son incelemelerde ayrıntılı olarak ele alınmıştır (41).

Sırasıyla Cu'nun aşırı yüklenmesi, eksikliği ve yanlış dağılımı ile karakterize edilen Wilson, Menkes ve Alzheimer hastalığında (AH) Cu metabolizması bozulur. Wilson ve Menkes hastalığı sırasıyla Cu şelatörleri ve takviyeleri ile tedavi edilebilir; ancak AH' de Cu metabolizmasının düzeltilmesi için etkili moleküler araçlara yönelik bir araştırma devam etmektedir. Doğal bir Cu bağlayıcı ligand olan  $\alpha$ -lipoik asit, AH'nin hücrel ve meyve sineği modellerinde pozitif sonuçlar göstermiştir.  $\alpha$ -lipoik asit, AH durumunda Cu metabolizmasının düzenlenmesi için umut verici bir aday olarak hizmet etmektedir (42).

Cu toksitesinde hayvanlarda depresyon, anoreksi, sarılık, hemoglobüri, nefes almada hızlanma, sarılık, akciğer ödemi, sarı ila turuncu renkli karaciğer ve metal böbrek görülür. Histopatolojik lezyonlar arasında akciğer ödemi, sentrilobüler hepatik nekroz, safra stazi, renal tübüler nekroz ve tübüler döküntü oluşumu yer alır. DPA ile tedavi olumlu sonuçlar verir (43).

Serbest Cu iyonları, potansiyel olarak zararlı olduğundan, insan vücudundaki Cu konsantrasyonu hücreler, organlar ve vücut düzeyinde düzenlenir. Cu, mide ve ince bağırsakta emildiğinde, kan dolaşımındaki dağılımı seruloplazmin ve albümin tarafından karaciğerde düzenlenir. Karmaşık kontrol mekanizmaları, Cu'yu daha sonra hücre zarlarından, temel olarak alım sırasında Cu taşıyıcı protein (CTR1) ve atılım sırasında Cu ATP7A/B yoluyla taşır. Tüm bu proteinlerin Cu'nun koordine edildiği birçok kalıntısı (esas olarak metionin, histidin ve sistein) vardır.

Özellikle Cu kompleksleri, dikkat çekici aktif farmakolojik ajanlardır. Enfeksiyonlar, artrit, epilepsi ve kanser gibi hastalık durumlarına genel fizyolojik tepkinin bir parçası olarak kan plazmasında, amino asitlerde ve albümin ve seruloplazmin komplekslerinde Cu içeren bileşiklerde bir artış gözlenir. Cu, meme kanserli hastaların serumunda 1,67 mg/L'lik bir konsantrasyona ulaşabilir, bu konsantrasyon normal referans olan 0,98 mg/L'den fazladır. Hastalık yenildiğinde Cu seviyeleri normale döner. Wilson hastalığı, yani hepatolitik dejenerasyon, farklı organlarda Cu birikmesi, karaciğer sirozu, nörolojik bozukluklar ve Cu'nun organizmada taşınması ve dağılımının uyumsuzluğuna bağlı karmaşık semptomlarla karakterize metabolik bir bozukluktur. Tedavide klinik uygulamada farklı şelatlayıcı ajanlar kullanılmıştır. Cu kompleksi oluşturma, tümör reversiyonu için kullanılabilir bir stratejidir; tümör hücreleri, bir antitümör ilacı için uygun, seçici bir hedef oluşturur. Bugün anjiyogenez, tümör büyümesi ve metastaz kontrolü, fazla Cu'nun şelatlanmasıyla sağlanabilir (44).

Cubağlamayeteneginesahip Trientin, DPA ve tetratiyomolibdat (TM) gibi şelatörler küçük moleküller olarak sentezlenmiş ve yapısal olarak manipüle edilmiştir. Cu şelatörlerinden bazı kanser türleri için potansiyel terapötik ajanlar olarak yararlanılmış olsa da klinik onayları genellikle ağır metal zehirlenmesi olan veya ciddi metal birikimi olan hastalıkları (Wilson hastalığı) olan hastalarla sınırlandırılmıştır. Son zamanlarda, ditiyokarbamatlar (DTC) veya klionik (CQ) ile Cu tuzlarının karışımlarının, bir

proteozom inhibitörü ve bir apoptoz indükleyicisi oluşturan hücre tümörü bakırına kendiliğinden bağlandığı gösterilmiştir. Cu (II) ile penisilamin kompleksleri (benzilpenisilin, fenoksimetilen-penisilin, ampisilin, amoksisilin ve karbanisilin), 1:1, 1:2 ve 1:3 tip stokiometri gösterir. Bileşiklerin yapısı, karboksil grupları aracılığıyla Cu (II) iyonu tarafından koordine edilen iki dışı ligandlar gibi davranır (45,46).

### 3. Şelasyon tedavilerinin yan etkileri

#### 3.1. BAL' in yan etkileri

BAL, uzun zamandır Pb veya As zehirlenmelerinde şelasyon tedavisinin başlıca maddesi olmuştur. Ancak toksinlerin vücuttan tam olarak atılamayarak beyinde birikmesi ve kas içi (i.m.) uygulamanın ağrılı olması gibi yan etkileri; daha az yan etkili analoglarının geliştirilmesine ve onun yerini almasına yol açmıştır (47).

BAL'ın Fe ve Se ile toksik bir şelat oluşturduğu bu nedenle Fe ve Se takviyesi BAL tedavisi sırasında uygulanmamalıdır. Metilciva zehirlenmesinde BAL tedavisi nörolojik semptomları şiddetlendirir. Hayvanlarda BAL, böbrekler tarafından Cd'nin emilimini kolaylaştırır ve bu da ölümcül böbrek hasarına yol açar (3). Ağır metal zehirlenmesinin tedavisinde dimerkaprol kullanımı, kullanılan doza ve dozlar arasındaki zamana bağlı olarak çok sayıda yan etkiyle ilişkilendirilebilir. En yaygın yan etkiler mide bulantısı ve kusma, hipertansiyon ve taşikardidir. Bunların yanı sıra enjeksiyon bölgesinde ağrı, baş ağrısı, halsizlik, yaygın miyalji, göz yaşarması, tükürük salgısı, gözlerde, ağızda, burunda, bazen ekstremitelerde yanma hissi, burun iltihabı, ateş, terleme veya huzursuzluk görülebilir. Semptomlar enjeksiyondan kısa bir süre sonra ortaya çıkar ve genellikle iki saat içinde çözülür. Genellikle, enjeksiyon bölgesinde hematomlar ve apseler veya alerjik reaksiyon da meydana gelebilir (48,49). BAL'dan kaynaklanan olumsuz etkiler idrar pH'ına da bağlıdır. Asidik idrar, BAL-metal şelatinin ayrışmasına yol açar ve bu nedenle hipertonic NaHCO<sub>3</sub> ile pH'ı 7,5-8,0'a alkalize edilmelidir. BAL'ın istem dışı intravenöz infüzyonu; yağ embolisi, lipoid pnömoni ve kilotoraksa da neden olabilir (49).

#### 3.2. DMSA ve DMPS' nin yan etkileri

BAL, düşük terapötik indeksi, ağır metallerin beyne veya testislere yeniden dağılıma eğilimi, ağrılı enjeksiyon uygulaması ve hoş olmayan koku gibi dezavantajları nedeniyle artık yerini DMPS ve DMSA almıştır. Bunlar oral yoldan uygulanabilen suda çözünen ilaçlardır, bu nedenle hastaya iğne batırmaya gerek yoktur ve daha az yan etkiye sahiptirler. Ancak, daha yavaş etki ederler ve ağır metalleri vücuttan uzaklaştırmada BAL'dan daha az etkilidirler, bu da dimerkaprolün akut ağır metal zehirlenmesinin tedavisinde hala kullanılabilceğini gösterir (48).

BAL lipofilik olduğundan, beyindeki organik ve inorganik civa ve arseniğin birikimini ve kurşunun toksitesini artırır. DMSA ve DMPS, hidrofiliktir ve toksik metalleri beyne yeniden dağıtmazlar. DMPS genellikle iyi tolere edilen bir şelatlayıcı ilaçtır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda dozaj ayarlamaları yapılmalıdır ve DMPS' ye alerji durumunda kontrendikedir. En sık görülen yan etkiler arasında baş ağrısı, yorgunluk, mide bulantısı, tat bozukluğu, hafif nöropeni, yükselmiş karaciğer enzimleri, kaşıntı ve döküntü bulunur (3,8).

DMSA, genellikle iyi tolere edilir ve herhangi bir ciddi yan etkiye sahip görünmemektedir. Yaygın sorunlar mide bulantısı, kusma, gaz, ishal ve metalik tat gibi gastrointestinal niteliktedir. Nadiren titreme, ateş, ürtiker, döküntü, geri dönüşümlü nöropeni ve eozinofili görülebilir (49).

#### 3.3. CaNa<sub>2</sub>EDTA'nın yan etkileri

CaNa<sub>2</sub>EDTA tedavisinin kontrendikasyonları anüri veya aktif

böbrek hastalığı, hepatit ve edetat ürünlerine karşı aşırı duyarlılıktır. Başlıca toksik yan etki, genellikle tedavinin kesilmesinden sonra geri dönüşümlü olan nefrotoksitesidir. Ancak böbrek tübüler hasarı dozla ilişkilidir ve önerilen maksimum günlük doz (75 mg/kg) aşılsa ölümcül olabilir. Baş ağrısı, yorgunluk, ateş, miyalji, idrar sıklığında artış, hepatotoksitesite, elektrokardiyogram (EKG) değişiklikleri ve gastrointestinal semptomlar gibi diğer yan etkiler de tanımlanmaktadır. Daha önce kurşuna maruz kalmış sıçanlarda CaNa2EDTA tedavisinin kemik ve böbrekteki kurşunu harekete geçirdiği ve beyin ve karaciğerdeki kurşunu artırdığı gözlemlenmiştir (3). Diğer, daha az yaygın yan etkiler arasında halsizlik, iştahsızlık, titreme, ateş, miyalji, dermatit, baş ağrısı, idrar sıklığında artış, burun akıntısı, gözyaşı, glikozüri ve anemi bulunur. Ekstravazasyon, enjeksiyon bölgesinde ağırlı kalsinozis gelişimine neden olabilir. Kronik tedaviden, özellikle Zn, Fe ve manganez olmak üzere endojen metallere tükenmesi meydana gelebilir (49).

### 3.4. DPA'nın yan etkileri

DPA'nın toksisitesi nispeten düşüktür. Ancak trombositopeni gibi hematolojik bozukluklar ve nadiren aplastik anemi, lenfositopeni, agranülositoz ve lökopeni gibi ciddi yan etkilere neden olabilir. Diğer yan etkiler arasında gastrointestinal bozukluklar, hepatotoksitesite, nefropati, optik nörit ve nöbetler gibi nörolojik bozukluklar ve bronkospazm, pemfigus, döküntü, polimiyozit, miyastenia gravis ve lupus benzeri sendrom gibi aşırı duyarlılık ve otoimmün bozukluklar yer alır. DPA, penisilin alerjisi olan hastalarda kontrendikedir. Orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan yatan hastalarda DPA kullanımından kaçınılması önerilir (3).

### 3.5. Trientin' in yan etkileri

Trientin tedavisinin kontrendikasyonu bu ilaca karşı aşırı duyarlılıktır. İlaç düşük bir toksisiteye sahiptir. Ancak primer biliyer sirozlu hastalarda, trientin tedavisi rabdomiyoliz (iskelet kaslarının tahribatı) ve epigastrik ağrı, dispepsi, gastrit ve melena gibi gastrointestinal yan etkiler gibi ciddi komplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, bu hastalarda trientin kullanımı önerilmemektedir (3). Wilson hastalığı hastalarında trientinin uzun süreli kullanımıyla ilgili deneyime dayanarak, bu şelatörün DPA ile karşılaştırıldığında yan etkileri nispeten azdır. Trientin, Wilson hastalığında genellikle ikinci basamak tedavi olarak sınıflandırılır, ancak penisilamin gibi, vakaların yaklaşık %25'inde başlangıçta nörolojik kötüleşmeye neden olabilir (8).

## 4. Sonuçlar

Metaller bir yandan hücrenin temel bileşenleri olarak görev yaparken diğer yandan ciddi toksik belirtilere neden olabilmektedir. Ayrıca bu metallere uzun süre maruz kalmak apoptoz yoluyla hücre ölümüyle sonuçlanabilmektedir. Ağır metaller ayrıca sinyal yollarını etkileyerek DNA, lipidler, proteinler, enzimler ile Ca ve sodyum iyonları homeostazisinde değişikliklere neden olmaktadır. İlerleyen yaşlarda metal birikimi arttığından nörodejeneratif hastalıklarda artış gözlenmektedir. Şelasyon tedavisi metal toksisitesine karşı temel tedavi yöntemidir. Şelasyon tedavisi metali kompleksleştirir ve fazla veya toksik metalin sistemden uzaklaştırılmasına olanak tanır ve onu hemen toksik olmayan hale getirir ve geç etkileri azaltır. Toksik metal şelasyonu için artık çeşitli metal şelatörleri mevcut olmasına rağmen, ideal bir şelatör hala geliştirilememiştir. Şelatörlerin çoğu, çok sayıda yan etki, spesifik olmayan bağlanma ve uygulama zorluğu gibi dezavantajlara sahiptir. Artan metal maruziyeti dünyasında şelasyon tedavisi, metal depolama bozukluklarıyla mücadelede önemli bir araç olmaya devam edecektir.

## KAYNAKLAR

- Kim JJ, Kim YS, Kumar V. Heavy metal toxicity: An update of chelating therapeutic strategies. *J Trace Elem Med Biol.* 2019;54:226-231.
- Gürtunca Ş. Metal Şelatları. *Ankara Üniv Vet Fak Derg.* 1968;15(02):271-279.
- Blanusa M, Varnai VM, Piasek M, Kostial K. Chelators as antidotes of metal toxicity: therapeutic and experimental aspects. *Curr Med Chem.* 2005;12(23):2771-2794.
- Martín J, Alés M, Asuero A. An overview on ligands of therapeutically interest. *Pharm Pharmacol Int J.* 2018;6(3):198-214.
- Risher JF, Nickle RA, Amler SN. Elemental mercury poisoning in occupational and residential settings: two case studies. *Int J Hyg Environ Health.* 2003;206:371-379.
- Hultberg B, Andersson A, Isaksson A. Interaction of metals and thiols in cell damage and glutathione distribution: potentiation of mercury toxicity by dithiothreitol. *Toxicology.* 2001;156(2-3):93-100.
- Kozikowska I, Binkowski LJ, Szczepanska K, et al. Mercury concentrations in human placenta, umbilical cord, cord blood and amniotic fluid and their relations with body parameters of newborns. *Environ. Pollut.* 2013;182:256-262 (Barking, Essex:1987).
- Aaseth J, Skaug MA, Cao Y, Andersen O. Chelation in metal intoxication—Principles and paradigms. *J Trace Elem Med Biol.* 2015;31:260-266.
- Qin AB, Liu L, Gao BX, Su TA. Case of chronic mercury poisoning associated nephrotic syndrome, abdominal pain, and neuropsychiatric symptoms. *Ren Fail.* 2023;45(2):2261553.
- Devoto P, Flore G, Ibba, A, Fratta, W, Pani, L. Lead intoxication during intrauterine life and lactation but not during adulthood reduces nucleus accumbens dopamine release as studied by brain microdialysis. *Toxicol Lett.* 2001;121(3):199-206.
- Kalita J, Kumar V, Misra UK, Bora HK. Memory and learning dysfunction following copper toxicity: biochemical and immunohistochemical basis. *Mol Neurobiol.* 2018;55(5):3800-3811.
- Flora SJ, Flora G, Saxena G, Mishra M. Arsenic and lead induced free radical generation and their reversibility following chelation. *Cell Mol Biol (Noisy-le-Grand).* 2007;53(1):26-47.
- Gracia RC, Snodgrass WR. Lead toxicity and chelation therapy. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64(1):45-53.
- Alfares H, Rafsanjani RA, Mansyur M. Examining the Chelating Effectiveness of Dimercaptosuccinic Acid and Ethylenediaminetetraacetic acid Calcium Disodium in Patients with Lead Poisoning: An Evidence-Based Case Report. *Occup Environ Med J Indonesia.* 2023; 1(2): 6.
- Hans Wedepohl K. The composition of the continental crust. *GCA Acta.* 1995;59(7):1217-1232.
- Nordberg GF, Nogawa K, Nordberg M, Friberg L. Cadmium. In: Gunnar F. Nordberg, Bruce A. Fowler et al. eds. *Handbook of the Toxicology of Metals*, 3th ed. Elsevier; 2007:445-486.
- Abernethy DR, DeStefano AJ, Cecil TL, Zaidi K, Williams RL. Metal impurities in food and drugs. *Pharma Res.* 2010;27(5):750-755.
- Bernhof RA. Cadmium Toxicity and Treatment. Review Article. Los Angeles, CA 93023, USA. *Hind Publ's Corp Sci World J.* 2013; 7.
- Schauder A, Avital A, Malik Z. Regulation and gene expression of heme synthesis under heavy metal exposure—review. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 2010;29(2):137-158.
- Fujiwara Y, Lee JY, Tokumoto M. Cadmium renal toxicity via apoptotic pathways. *Biol Pharm Bull.* 2012;35(11):1892-1897.
- Abu-Hayyeh S, Sian M, Jones KG, Manuel A, Powell JT. Cadmium accumulation in aortas of smokers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(5):863-867.
- Edwards JR, Prozialek WC. Cadmium, diabetes and chronic kidney disease. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2009;238(3):289-293.
- Gallagher CM, Meliker JR. Blood and urine cadmium, blood pressure, and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect.* 2010;118(12):1676-1684.
- Horiguchi H, Oguma E, Kayama F. Cadmium induces anemia through interdependent progress of hemolysis, body iron accumulation, and insufficient erythropoietin production in rats. *Toxicol Sci.* 2011;122(1):198-210.
- Ferramola ML, Perez Diaz MF, Honore SM. Cadmium-induced oxidative stress and histological damage in the myocardium. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2012;265(3):380-389.
- Johnson MD, Kenney N, Stoica A. Cadmium mimics the in vivo effects of estrogen in the uterus and mammary gland. *Nat Med.* 2003;9(8):1081-1084.
- Cheng CY, Mruk DD. The blood-testis barrier and its implications for male contraception. *Pharmacol Rev.* 2012;64(1):16-64.
- McCarty MF. Zinc and multi-mineral supplementation should mitigate the pathogenic impact of cadmium exposure. *Med Hypotheses.* 2012;79(5):642-648.
- Satarug S, Moore MR. Emerging roles of cadmium and heme oxygenase in type-2 diabetes and cancer susceptibility. *Tohoku J Exp Med.* 2012;228(4):267-288.
- Shagirtha K, Muthumani M, and Prabu SM. Melatonin abrogates cadmium induced oxidative stress related neurotoxicity in rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011;15(9):1039-1050.
- Shargorodsky J, Curhan SG, Henderson E. Heavy metals exposure and hearing loss in US adolescents. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;137(12):1183-1189.
- Czarnecki LA, Moberly AH, Turkel DJ. Functional rehabilitation of cadmium-induced neurotoxicity despite persistent peripheral pathophysiology in the olfactory system. *Toxicol Sci.* 2012;126(2):534-544.
- Vasken Aposhian H. Biological chelation: 2,3-dimercaptoprop anesulfonicacid and meso-dimercaptosuccinic acid. *Adv Enzyme Regul.* 1982;20:301-319.
- Waters RS, Bryden NA, Patterson KY, Veillon C, and Anderson RA. EDTA chelation effects on urinary losses of cadmium, calcium, chromium, cobalt, copper, lead, magnesium, and zinc.



- Biol Trace Elem Res. 2001;83(3):207–221.
35. Bamonti F, Fulgenzi A, Novembrino C. Metal chelation therapy in rheumatoid arthritis: a case report. Successful management of rheumatoid arthritis by metal chelation therapy. *Biometals*. 2011;24(6):1093–1098.
  36. Gil HW, Kang EJ, Lee KH, Yang JO, Lee EY, Hong SY. Effect of glutathione on the cadmium chelation of EDTA in a patient with cadmium intoxication. *Hum Exp Toxicol*. 2011;30(1):79–83.
  37. Olaolu T, Jibulu F, Damilare R. Hepatotoxic effect of cadmium and available therapeutic options. *Thai J Pharm Sci*. 2023;46(6):631-637.
  38. Mohammed BA, Lawal B, Oshevire DB, et al. Arsenic poisoning: the risk, clinical features and treatment. *Bio J Sci Tec Res*. 2020;31(1):23884-23890.
  39. Prakash S, Verma AK. Arsenic: it's toxicity and impact on human health. *Int J Biol Inn, IJBI*. 2021;3(1):38-47.
  40. Das M, Singh KK, Khan E, et al. N-Acetylcysteine versus arsenic poisoning: A mechanistic study of complexation by molecular spectroscopy and density functional theory. *J mol liquids*. 2021; 340:117168.
  41. Hordyjewska A, Popiolek L, Kocot J. The many "faces" of copper in medicine and treatment. *Biometals*. 2014;27(4):611–621.
  42. Palumaa P. Metabolism of copper and possibilities for its regulation. *Proceedings Estonian Academy Sci*. 2023;72(4):382–392.
  43. Srinivasan P, Madheswaran R, Kumar RS, et al. Spontaneously Occurring Chronic Copper Toxicosis in Pattanam Breed of Sheep. *Ind J Animal Res*. 2024;58(2):253-258
  44. Santini C, Pellei M, Gandin V. Advances in copper complexes as anticancer agents. *Chem Rev*. 2014;114(1):815–862.
  45. Brown OC, Bagaña Torres J, Holt KB. Copper complexes with dissymmetrically substituted bis(thiosemicarbazone) ligands as a basis for PET radiopharmaceuticals: control of redox potential and lipophilicity. *Dalton Trans*. 2017;46(42):14612–14630.
  46. Djoko KY, Goytia MM, Donnelly PS. Copper(II)- bis(thiosemicarbazonato) complexes as antibacterial agents: insights into their mode of action and potential as therapeutics. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(10):6444–6453.
  47. Kostova I. Toxic metals and antidotes. *J Clin Images Med Case Rep*. 2023;4(1):2240.
  48. Kobylarz D, Noga M, Frydrych A, Milan J, Morawiec A, Glaca A, Jurowski K. Antidotes in Clinical Toxicology—Critical Review. *Toxics*. 2023;11(9):723.
  49. Pillay V. Current views on antidotal therapy in managing cases of poisoning and overdose. *JAPI*. 2008;56:881-892.

# A disease-based perspective of the relationship between neuroinflammation and impaired glucose metabolism

## Nöroinflamasyon ile bozulmuş glikoz metabolizması arasındaki ilişkiye hastalık temelli bakış

Mehmet Akif Ovalı<sup>1\*</sup>, Seval Perçin<sup>1</sup>

### ABSTRACT

Neuroinflammation is a significant contributor to the pathogenesis of several central nervous system disorders including Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, Huntington's Disease, and amyotrophic lateral sclerosis. Neuroinflammation is the immune response of the central nervous system against central or peripheral abnormalities disturbed by foreign agents, molecules, metabolic activities, or various diseases. Astrocytes and microglia activation are the main activators of neuroinflammation. The polarization changes of these defender cells have some key roles in bodily metabolism as much as neuronal behavior. The blood-brain barrier is known as the first defender of brain parenchyma. Neuroinflammation disrupts blood-brain barrier integrity and may cause blood-brain barrier breakdown. Glucose is the main energy source of brain and glucose uptake is achieved through the blood-brain barrier. Altered glucose metabolism may have detrimental effects on brain functions and may cause brain disorders. Also, it has been suggested that neuroinflammation may have crucial roles in glucose metabolism. The distribution of the blood-brain barrier in vascular endothelial cells of neurons, astrocytes, and microglia contributes to the transport of glucose to the cells of brain. Microglia and astrocyte polarization are suggested as the two main underlying mechanisms in neuroinflammation. It's obviously determined that neuroinflammation-caused neurodegenerative diseases are tightly linked with the brain insulin resistance and disrupted cerebral and peripheral glucose metabolism. However, there is lacking knowledge about glucose metabolism deficiencies and microglia/astrocyte polarization. Herein this review, we summarized the neuroinflammation and glucose metabolism with the most common neurological diseases and the possible effects of microglia/astrocyte polarization on glucose metabolism.

Keywords: Neuroinflammation, glucose metabolism, microglia, astrocyte, neurodegeneration, neurological disorders

### Öz

Nöroinflamasyon, Alzheimer Hastalığı, Parkinson Hastalığı, Huntington Hastalığı ve amiyotrofik lateral skleroz gibi birçok merkezi sinir sistemi bozukluğunun patogenezi için önemli bir katkıda bulunur. Nöroinflamasyon, merkezi sinir sisteminin yabancı ajanlar, moleküller, metabolik aktiviteler veya çeşitli hastalıklar tarafından bozulmuş merkezi veya periferik anormalliklere karşı verdiği bağışıklık tepkisidir. Astroglia ve mikroglia aktivasyonu, nöroinflamasyonun ana tetikleyicileridir. Bu savunucu hücrelerin polarizasyon değişiklikleri, sinirsel davranış kadar vücut metabolizmasında da önemli roller oynar. Kan-beyin bariyeri, beyin parankimasının ilk savunucusu olarak bilinir. Nöroinflamasyon, kan-beyin bariyerinin bütünlüğünü bozar ve kan-beyin bariyerinin yıkılmasına neden olabilir. Glikoz, beyin ana enerji kaynağıdır ve glikoz alımı kan-beyin bariyeri aracılığıyla sağlanır. Bozulmuş glikoz metabolizması, beyin fonksiyonları üzerinde zararlı etkilere sahip olabilir ve beyin bozukluklarına yol açabilir. Ayrıca, nöroinflamasyonun glikoz metabolizmasında önemli bir rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Kan-beyin bariyerinin nöronlar, astroglia ve mikrogliaların vasküler endotelial hücrelerindeki dağılımı, glikozun beyin hücrelerine taşınmasına katkıda bulunur. Mikroglia ve astroglia polarizasyonu, nöroinflamasyonun altında yatan iki ana mekanizma olarak öne sürülmüştür. Nöroinflamasyon kaynaklı nörodegeneratif hastalıkların beyin insülin direnci ve bozulmuş beyin ve periferik glikoz metabolizması ile yakından ilişkili olduğu açıkça belirlenmiştir. Bununla birlikte, glikoz metabolizması bozuklukları ve mikroglia/astroglia polarizasyonu hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bu derlemede, en yaygın nörolojik hastalıklarla birlikte nöroinflamasyon ve glikoz metabolizması ile mikroglia/astroglia polarizasyonunun glikoz metabolizması üzerindeki olası etkilerini özetledik.

Anahtar Kelimeler: Nöroinflamasyon, glikoz metabolizması, mikroglia, astrosit, nörodegenerasyon, nörolojik bozukluklar

1.Faculty of Medicine, Department of Physiology, Çanakkale Onsekiz Mart University, Türkiye

Gönderilme Tarihi: 05/08/2024

Kabul Tarihi: 18/10/2024

Yayınlanma Tarihi: 30/10/2024

\*Corresponder author

Mehmet Akif OVALI

Faculty of Medicine, Department of Physiology, Çanakkale Onsekiz Mart University, Türkiye

e-mail: maovali@comu.edu.tr

ORCID: 0000-0001-8740-6422

Cite this article: Ovalı MA, Perçin S. A disease-based perspective of the relationship between neuroinflammation and impaired glucose metabolism. Ağrı Med J. 2024; 2(3): 132-36.

Introduction

Neuroinflammation is directly related to neurons, microglia, and astrocytes in the central nervous system (CNS) and has a wide range of disorders, including impaired neuroinflammatory responses that can be seen in these structures (Figure 1). Microglial activity and complex neuroinflammatory pathways may develop depending on age as well as environmental and genetic factors (1). Cytokines, chemokines, reactive oxygen species and secondary messengers are of great importance in the development process of neuroinflammation. Any event that triggered the inflammation in the brain parenchyma might be the starter of inflammation. Moreover, systemic inflammation apart from CNS may also contribute to the inflammatory process in the brain. Based on systemic inflammation in astrocytes, microglia, and blood-brain barrier (BBB) endothelial cells and inflammatory agents release are some of the causes of BBB breakdown and neuroinflammation (2). Microglia and astrocytes are major components of inflammatory processes in the CNS. Their polarizations exerts inflammatory or proinflammatory activities such as microglia polarizations to M1 (pro-inflammatory) or M2 (anti-inflammatory) and A1 (pro-inflammatory) or A2 (anti-inflammatory) cells for astrocytes. Due to the different polarizations under various conditions, the balance between pro-inflammatory and inflammatory processes varies in almost different disorders. Microglia are a type of glial cells and are mostly related to brain inflammation and inflammatory neurodegenerative diseases. Derived from macrophages, microglia are the first indications of neuroinflammation (Figure 2). Depending on the polarization as mentioned above, pro-inflammatory cytokines such as IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, proteases, and other cytokines also have adverse effects on the integrity of the BBB have deleterious effects in neurodegenerative diseases. Inactivated microglia become activated in response to released cytokines. One of the most important activities of microglia is transferring nutrients to the CNS (3).

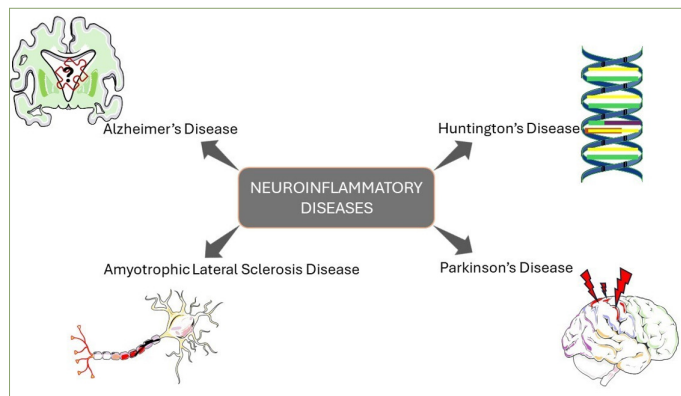


Figure 1. Common neuroinflammatory diseases. A $\beta$  accumulations lead to neuroinflammation in Alzheimer's Disease. In Huntington's Disease neuroinflammation triggers infiltration of peripheral immune cells to the CNS. Chronic neuroinflammation is one of the hallmarks of Parkinson's Disease localized in dopaminergic neurons. ALS is motor neuron disease. Neuroinflammation causes progressive degeneration of nerve cells in the CNS (The figures were prepared using the website <https://smart.servier.com> and Microsoft PowerPoint).

Neuroinflammation is a complexity of activity and triggers the release of many agents for the initiation of the inflammatory processes. Many responsible molecules of this pathway are released under inflammatory conditions (4). As it is well known NF- $\kappa$ B is the controller of inflammation, apoptosis, and cell survival and modulates expressions of the genes in the response of immune and inflammatory processes. Further, NF- $\kappa$ B promotes neuronal survival and plasticity, too. One of the activators of NF- $\kappa$ B during the inflammatory process is the toll-like receptor (TLR)

which initiates the inflammatory process, activating signaling molecules such as NF- $\kappa$ B to activate the release of cytokines. In addition, recent studies claimed that cyclooxygenase-1 (COX-1) and cyclooxygenase-2 (COX-2) pathways are tightly associated with neuroinflammation and neurodegeneration. Cytokine release directly interacts with these mentioned pathways whereas COX-1 has a strong involvement in neuroinflammation compared to COX-2 (1).

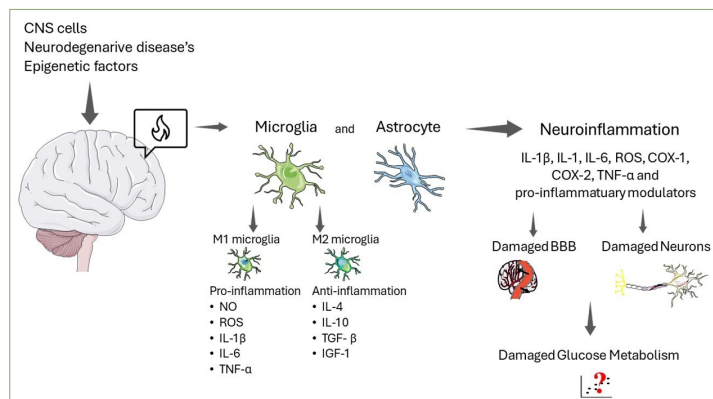


Figure 2. During neurodegenerative damage caused by infectious conditions and/or as a result of epigenetic factors of neurons in the central nervous system, the resting microglia gets activated. Activated microglia play a key role in pro-inflammatory (M1) and anti-inflammatory (M2) states. The cytokines present in these stages of neuroinflammatory responses. Resting astrocytes are activated through cellular crosstalk with microglia. Activation of microglia and astrocytes stimulates the neuroinflammatory response. Neuroinflammation can lead to neuronal damage, blood-brain barrier disruption, and impaired glucose metabolism (BBB: blood-brain barrier) (The figures were prepared using the website <https://smart.servier.com> and Microsoft PowerPoint).

Glucose is the most abundant energy source for CNS and the survival of microglia survival. Additionally, many glucose transporters are expressed on the microglia membrane to provide adequate glucose uptake (5). Similarly to microglia, astrocytes have several key roles in CNS functions. In addition to the development of the brain, astrocytes maintain the BBB structure. Astrocytes are one of the essential players of brain development provide synapse growth, modulate neuronal activity, synapse and neurotransmission regulation and are responsible for the maintenance of BBB structure. Astrocytes are key factors for metabolic events in the brain (3). Furthermore, astrocytes are the first structures for their metabolic support of neurons. The neurons could not store the glycogen, astrocytes provide the main energy stock for neurons by themselves. When the CNS gets damaged, astrocyte proliferation is activated and undergoes morphological changes. Astrocytes are not only triggering the inflammatory responses and worsening the tissue damage but also facilitating immunosuppression processes (6). Astrocytes are involved in transporting glucose and glucose metabolites from capillaries to the hypothalamus to distal neurons in the CNS (7). During neuroinflammation, the polarization of astrocytes may affect glucose metabolism and brain nutrition through astrocyte activities. Astrocytes behave as glucose sensors during food intake and regulate the energy balance. In a study, intra-arterial injection of glucose to the carotid artery indicated that, glucose transporter 2 (GLUT2) is the initial way of glucose and highly expressed in astrocytes. In addition, it is well known that the insulin receptor (IR) is indispensable for glucose uptake, and expressed astrocytes which is mainly required for the entry of glucose into the brain. In an in vitro study, downregulation of IR in astrocytes decrease the expression of GLUTs (8). Hence, the astrocyte end-feet covers the whole surface of the tissue capillary and tightly in collaboration with capillaries, GLUT1 expressed in this site facilitates the glucose uptake. So, it is clear from the

mentioned outcomes that the overall brain glucose metabolism is based on neuronal and astrocyte activities (9).

### Brain-Glucose metabolism

Glucose is one of the indispensable energy sources for cerebral functions. Glucose uptake provides adenosine triphosphate (ATP) production, avoids oxidative stress, regulates neuronal function and survival, and maintains brain structure neurotransmitter synthesis. The brain continuously needs glucose, and glucose must be supplied uninterruptedly. The brain gains ATP from glucose for energy supply and prevention of oxidative stress. The requirement for more glucose enhances cerebral blood flow and cerebral metabolic rates. While the brain's main energy source is glucose, lactate also can be counted as the source of energy supply. During glycolysis, glucose is transferred into lactate, and neurons use lactate for energy supply. Enhanced glycolysis in astrocytes contributes to lactate release to extracellular space for ATP production (10). Glucose is the most predominant fuel of brain functions through the production of ATP for neuronal maintenance and neurotransmitters. The growing brain consumes the more abundant amount of glucose from the body, and an adult brain uptake 20-25% of the total amount of glucose. The brain is the more expensive organ in terms of glucose usage for various neuronal activities including neuronal action potentials, and synaptic transmissions. Glucose uptake in the brain is modulated by specific family members of GLUTs. There are various GLUT members placed such as GLUT1 on BBB, GLUT3, 4, 6, 8 expressed on neurons, GLUT 1, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 12, and 13 on microglia (11). One of the main causes of neuroinflammatory and neurodegenerative disorders is altered glucose uptake and metabolism. The abnormality in the expression of vascular GLUT1, neuronal GLUT3, and GLUT4 is also associated with disrupted brain glucose metabolism (10). It is clear from the number of GLUTs expressed in CNS that glucose is essential for brain functions (Figure 3).

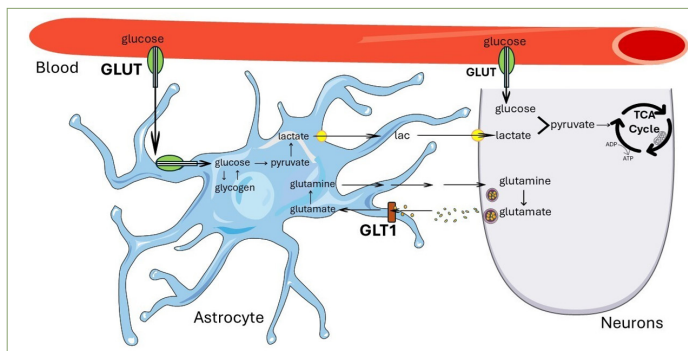


Figure 3. Astrocytes take glucose from blood capillaries via GLUTs. Following glucose uptake, astrocytes store as glucose or as in glycogen form or metabolized into pyruvate, which is then utilized in the tricarboxylic acid cycle (TCA) for aerobic energy production within mitochondria. Simultaneously glucose is also received by neurons directly from capillaries for energy source through glycolysis (The figures were prepared using the website <https://smart.servier.com> and Microsoft PowerPoint).

Alteration of glucose metabolism has many deleterious effects on brain functions and is related to pathologies in the brain including hypoglycemia, hyperglycemia, neurodegeneration, apoptosis, and cognitive dysfunction. Thus, it was previously proved that balanced serum glucose levels are indispensable for neuronal activity. Due to the heterogeneous cells of the brain and cell-specific glucose metabolism claims that metabolic events in the brain are driven in a complex manner. Specific pathways including Wnt, GSK-3 $\beta$ , PI3K-AKT, and AMPK; and hexokinase 2, acetyl-CoA, and enolase 2 enzymes seem to be responsible for this metabolic modulation. Blood glucose is mainly regulated by

the hypothalamus and the pituitary maintaining blood glucose balance, in collaboration with the cortex and striatum. The brain tissue has glucose-sensitive neurons itself. These neurons are in crosstalk with other glucose metabolism-related organs such as the kidney, liver, intestines, and pancreas. In addition, insulin receptors are widely distributed in the different regions of the brain. That means the brain has an important role in systemic glucose metabolism. Also, it was clarified that systemic glucose metabolism disorders decline brain glucose consumption through inhibition of GLUT activity. Glucose metabolism alteration is one of the early reasons for neurological disorders especially in stroke, Alzheimer's disease (AD), and Parkinson's disease (PD). In an experimental stroke model in mice, infarcted areas had increased glucose levels (11, 12). Additionally, it was observed that altered cerebral insulin activities worsen neuronal degeneration. It can be suggested that cell type specificities against glucose metabolism contribute to the pathogenesis of neuroinflammatory diseases (11).

### Astrocytes and glucose metabolism

Astrocytes are promoters of brain functions, and the number of astrocytes is higher than neurons. Astrocytes support neurons via regulation of glutamate homeostasis, storing glycogen, water imbalance, neurotransmission, synaptic activity and remodeling and tissue repair (13). During glucose uptake, astrocytes became more active to produce glycolytic enzymes for energy supply and provides glucose by glycolysis. Astrocytes act as a driving force for the use of lactate from the extracellular space. Moreover, astrocytes stimulate lactate transfer to pyruvate after being included in the tricarboxylic acid cycle (TCA) cycle (9).

### Neuroinflammatory diseases associated with glucose metabolism disorders

Brain and glucose metabolism-related brain or systemic glucose metabolism disorders may trigger together to the development of neurological dysfunction including neuroinflammation. The most widely seen neuroinflammatory diseases among the public are AD, PD, Huntington's Disease (HD), and amyotrophic lateral sclerosis (ALS) (14). Now, all the above-mentioned diseases will be discussed around glucose metabolism disorders extent.

### Alzheimer's Disease

AD is one of the worldwide common neurological disorders and is generally elucidated by the amyloid- $\beta$  ( $A\beta$ ) accumulation in the brain tissue hypothesis. The base of this hypothesis is increased extracellular deposition of misfolded  $A\beta$ . The neuroinflammation in response to AD is primarily triggered by microglia residing in the CNS.  $A\beta$  accumulation initiates cytokine release, microglial activation, inflammatory reaction, and reactive astrocytosis. Moreover,  $A\beta$  peptides cause a range of biochemical dysfunctions characterized by synapse/neuron loss, and cerebral atrophy (15-17). It is known that cognitive disorders in AD are directly related to glycolysis metabolism as well as the brain's inability to utilize glucose properly (18,19). It is common for AD patients to have structural defects in glucose transporter proteins and insulin resistance. For example, GLUT1 and GLUT3 protein levels are significantly reduced in the brain tissues of AD patients (20,21).

As the cerebral glucose metabolism changes is one of the pathological pathways of AD pathology the clinical symptoms of AD occur in earlier periods of pathology. In AD, altered glucose metabolism emerges from different pathways. The initial signal may be the impairment of glucose transport and uptake. Additionally, the expression changes of glucose transporters may

predict to neurological disorders as in AD. The gene expression levels of glucose transporters were found to be decreased in humans and rodents. It was indicated that upregulation of A $\beta$  due to GLUT1 downregulation could lead to BBB disruption and induce degenerative changes in neurons (22).

### Parkinson's Disease

PD is one of the most common neurodegenerative diseases in elderly people characterized by loss of muscle control. In the pathology of PD, loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta comes to the fore. It is reported that the imbalance in dopamine metabolism caused by oxidative stress significantly contributes to the development of this disease (23).

Previous studies claimed that there is a broad crosstalk between energy metabolism and PD. Altered glucose metabolism in PD patients was reported as high as 50%-80% (T2DM) (24). Particularly, hyperglycemia is the most seen manifestation in most PD patients. In the early stages of PD, patients exhibit different symptoms of glucose metabolism disorders such as weight loss or gain and decreased or no food intake. Glucose metabolism abnormality has been identified in PD. Brain neurons exhibit impaired glucose metabolism, even at early stages of PD (25).

Impaired glucose metabolism was also defined in PD pathophysiology as one of the non-motor symptoms. In humans, different brain regions showed altered glucose metabolism widely distributed in cerebral regions. In a study established on PD patients, while decreased glucose metabolic activity was observed that presented in temporal, and frontal focal areas, increased glucose metabolism was presented in the sensorimotor cortex, cerebellum, and deep regions of the brain. However, there is still not a consensus on glucose metabolism-related brain activity changes of PD pathophysiology. Further experimental studies are required to clarify this argumentative issue (10).

### Huntington's Disease

The inherited and progressive loss of brain functions disorder called as HD which is a devastating disease in which patients suffer from uncontrolled movements, and intellectual disabilities (23). Abnormalities in glucose homeostasis, acting as a metabolic stress factor due to energy deficiency, have been demonstrated in numerous studies on HD. It is also known that HD patients have a higher prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes (26,27). On the other hand, in 2008, Lalić and colleagues conducted the first detailed investigation into glycemic control in normoglycemic HD patients. This study primarily demonstrated reduced insulin sensitivity, increased insulin resistance, impaired insulin secretion, and the relationship of insulin response (28). HD was attributed directly to energy metabolism, body weight, glucose homeostasis, and organ-specific subcellular abnormalities (29). HD patients displayed desensitized insulin activity and abnormal insulin secretion. There is substantial evidence that the peripheral symptoms of HD are tightly linked to endocrine and metabolic impairments. Several studies suggest a high prevalence of glucose intolerance and diabetes mellitus in patients with HD (30). In HD pathogenesis, disrupted brain metabolic activity is still a challenge that must be mainly clarified (29). Studies about HD pathophysiology in humans and animals indicated that metabolic symptoms of HD such as weight loss and malnutrition may be linked to altered peripheral metabolic activity. Limited studies reported increased diabetes population among HD patients and suggested that it could be easily detected by biochemical analysis through measurement of blood micronutrients measurement (30). Mitochondrial oxidative stress was suggested as a crucial mechanism for glucose

metabolism impairment in the brain tissue of HD patients (19). As a result, critical determinants in the progression of the disease include energy deficit, oxidative stress, unexplained weight loss, increased insulin resistance, and a lack of essential metabolic substrates (31).

### Amyotrophic Lateral Sclerosis

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a motor neuron disease characterized by progressive degeneration of neurons and has high mortality rates (32). Most ALS patients experience metabolic disorders such as weight loss and malnutrition. The energy balance of ALS patients generally seemed to be altered mostly linked to hypermetabolism and disturbed nutrition (33). Further, neurons are highly vulnerable to energy imbalance and require high energy sources for axonal and neuronal networks. Disruption of the energy uptake mechanism may directly negatively affect the survival and activities of neurons (34). Hypermetabolism is considered one of the hallmarks of ALS which leads to glycogen accumulation (33). Glycogen is mainly stored in astrocytes and abnormal degradation of glycogen triggers the accumulation of glycogen. In addition, human familial ALS patients have gained reduced and limited energy from glycogen. It was previously suggested that glucose metabolism disorders may be an abnormality in ALS due to muscle wasting or physical inactivity (32). In vivo ALS models have shown that glucose uptake is significantly reduced in the spinal cord, including the motor, frontal, and occipital cortex (35). Inhibiting glycogen synthesis or promoting its breakdown in the spinal cord may offer therapeutic benefits for ALS patients. However, further research is needed to understand how astrocytic glycogen accumulation impacts energy availability and cytokine release. Glycogen-targeted therapeutic strategies have already demonstrated preclinical success in Lafora disease (LD) mouse models and could potentially be tested in ALS models (36). Multiple observations indicate that this heightened glycogen accumulation might play a role in the pathophysiology of ALS. Duran et al demonstrated that excessive glycogen buildup is pathological in both astrocytes and neurons (37). Astrocytic glycogen accumulation drives neuroinflammation in LD but not in epilepsy. Given that glycogen buildup in neurons and astrocytes contributes to the pathophysiology of LD, it is possible that similar glycogen accumulation could have pathological effects in other neurological disorders, such as ALS (38).

### Conclusion and future perspective

In this review, a disease-based approach to neuroinflammation and impaired glucose metabolism is presented. In this context, information is provided about the impaired glucose metabolism processes in many diseases closely associated with neuroinflammation. The information provided about the prevalence of high-glucose diets in our age and the potential development of neuroinflammatory diseases as a result is of great importance. Studies show that neuroinflammation is one of the main causes of the progression of various neurological disorders such as AD, PD and ALS. The fact that glucose is the main energy source of the brain reveals the importance of impaired glucose metabolism in the central nervous system in the treatment or diagnosis of these diseases. Therefore, it would not be a coincidence that brain functions are related to CNS and peripheral glucose metabolism. As mentioned in this review, BBB integrity is disrupted during neuroinflammation, and microglia and astrocyte activation triggers the inflammatory process. The devastating effects of neuroinflammation not only cause damage to brain functions, but also disrupt glucose uptake through the BBB, leading to further deterioration of the condition. Disturbances in glucose metabolism are clearly evident

in neuroinflammatory diseases, but detailed molecular studies are needed to define the underlying pathological mechanisms between neurodegeneration and glucose metabolism disorders. Therefore, revealing the pathological mechanisms of these diseases in detail will also guide researchers for treatment methods. It is clear that molecular-level and mechanism-focused studies are needed to elucidate the relationship between neuroinflammation and impaired glucose metabolism and to contribute to treatment processes. Through this review, we provide researchers interested in this field with fundamental information that serves as a concise overview.

### Conflict of Interest

There is no conflict of interest

### Funding

There is no funding support for this study

### REFERECES

- Shabab T, Khanabdali R, Moghadamtousi SZ, Kadir HA, Mohan G. Neuroinflammation pathways: a general review. *Int J Neurosci*. 2017;127(7):624-33.
- Aksöz E. The Role of Neuroinflammation in Epileptogenesis and Antiepileptogenic Therapy Targets Directed to Neuroinflammation. *SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2018;9(2):130-5.
- Avola R, Furnari AG, Graziano ACE, Russo A, Cardile V. Management of the Brain: Essential Oils as Promising Neuroinflammation Modulator in Neurodegenerative Diseases. *Antioxidants (Basel)*. 2024;13(2):178.
- Lyman M, Lloyd DG, Ji X, Vizcaychipi MP, Ma D. Neuroinflammation: the role and consequences. *Neurosci Res*. 2014;79:1-12.
- Kalsbeek MJ, Mulder L, YiCX. Microglia energy metabolism in metabolic disorder. *Mol Cell Endocrinol*. 2016;438:27-35.
- Yang R, Yang B, Liu W et al. Emerging role of non-coding RNAs in neuroinflammation mediated by microglia and astrocytes. *J Neuroinflammation*. 2023;20(1):173.
- García-Cáceres C, Balland E, Prevot V et al. Role of astrocytes, microglia, and tanycytes in brain control of systemic metabolism. *Nat Neurosci*. 2019;22(1):7-14.
- González-García I, García-Cáceres C. Hypothalamic Astrocytes as a Specialized and Responsive Cell Population in Obesity. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12):6176.
- Falkowska A, Gutowska I, Goschorska M et al. Energy Metabolism of the Brain, Including the Cooperation between Astrocytes and Neurons, Especially in the Context of Glycogen Metabolism. *Int J Mol Sci*. 2015;16(11):25959-81.
- Dai C, Tan C, Zhao L et al. Glucose metabolism impairment in Parkinson's disease. *Brain Res Bull*. 2023;199:110672.
- Zhang S, Lachance BB, Mattson MP, Jia X. Glucose metabolic crosstalk and regulation in brain function and diseases. *Prog Neurobiol*. 2021;204:102089.
- Khan MA, Schultz S, Othman A et al. Hyperglycemia in Stroke Impairs Polarization of Monocytes/Macrophages to a Protective Noninflammatory Cell Type. *J Neurosci*. 2016;36(36):9313-25.
- Ardanaz CG, Ramírez MJ, Solas M. Brain Metabolic Alterations in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7):3785.
- Bahçeli Ö, Şenol ŞP, Tunçtan B. Experimental Models in Neuroinflammatory Diseases: Systematic Review. *J Lit Pharm Sci*. 2021;10(2):153-65.
- Kurban MG, Şentürk M. The Role of Cholinesterase Inhibitors on the Alzheimer Treatment. *Ağrı Med J*. 2024;1(1):42-45.
- Miao J, Ma H, Yang Y, Liao Y, Lin C, Zheng J, Yu M, & Lan J. Microglia in Alzheimer's disease: pathogenesis, mechanisms, and therapeutic potentials. *Front Aging Neurosci*. 2023;15:1201982.
- Kim, S., Sharma, C., Jung, U. J., & Kim, S. R. Pathophysiological Role of Microglial Activation Induced by Blood-Borne Proteins in Alzheimer's Disease. *Biomedicines*, 2023;11(5):1383.
- Weise CM, Chen K, Chen Y et al. Left lateralized cerebral glucose metabolism declines in amyloid-β positive persons with mild cognitive impairment. *Neuroimage Clin*. 2018;20:286-96.
- Hsieh CF, Liu CK, Lee CT et al. Acute glucose fluctuation impacts microglial activity, leading to inflammatory activation or self-degradation. *Sci Rep*. 2019;9:840.
- Şędzikowska A, Szablewski L. Insulin and Insulin Resistance in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22(18):9987.
- Shah K, Desilva S, Abbruscato T. The role of glucose transporters in brain disease: diabetes and Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2012;13(10):12629-55.
- Xu XJ, Yang MS, Zhang B et al. Glucose metabolism: A link between traumatic brain injury and Alzheimer's disease. *Chin J Traumatol*. 2021;24(1):5-10.
- Manoharan S, Guillemin GJ, Abiramasundari RS et al. The Role of Reactive Oxygen Species in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, and Huntington's Disease: A Mini Review. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;8590578.
- Cheong, JLY, de Pablo-Fernandez, E, Foltynie, T, Noyce, AJ. The Association Between Type 2 Diabetes Mellitus and Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*. 2020;10(3):775-789.
- Liu M, Jiao Q, Du X et al. Potential Crosstalk Between Parkinson's Disease and Energy Metabolism. *Aging Dis*. 2021;12(8):2003-2015.
- Podolsky S, Leopold NA. Abnormal glucose tolerance and arginine tolerance tests in Huntington's disease. *Gerontology*. 1977;23:55-63.
- Farrer LA. Diabetes mellitus in Huntington disease. *Clin Genet*. 1985;27:62-67.
- Lalić NM, Marić J, Svetel M et al. Glucose homeostasis in Huntington disease: abnormalities in insulin sensitivity and early-phase insulin secretion. *Arch Neurol*. 2008;65:476-480.
- Singh A, Agrawal N. Metabolism in Huntington's disease: a major contributor to pathology. *Metab Brain Dis*. 2022;37(6):1757-1771.
- Nambron R, Silajdžić E, Kalliolia E et al. A Metabolic Study of Huntington's Disease. *PLoS one*. 2016;11(1):e0146480.
- Singh A, & Agrawal, N. Metabolism in Huntington's disease: a major contributor to pathology. *Metab Brain Dis*. 2022;37(6):1757-1771.
- Pradat PF, Bruneteau G, Gordon PH et al. Impaired glucose tolerance in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler*. 2010;11(1-2):166-71.
- Tefera TW, Steyn FJ, Ngo ST, Borges K. CNS glucose metabolism in Amyotrophic Lateral Sclerosis: a therapeutic target? *Cell Biosci*. 2021;11(1):14.
- Nelson AT, Trotti D. Altered Bioenergetics and Metabolic Homeostasis in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2022;19(4):1102-1118.
- Raghunathan R, Turajane K, Wong LC. Biomarkers in Neurodegenerative Diseases: Proteomics Spotlight on ALS and Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*. 2022;23(16):9299.
- Ahonen, S, Nitschke, S, Grossman, TR, Kordasiewicz, H, Wang, P, Zhao, X, Guisso, DR, Kasiri, S, Nitschke, F, Minassian, BA. Gys1 antisense therapy rescues neuropathological bases of murine Lafora disease. *Brain*. 2021;144(10):2985-2993.
- Duran, J, Tevy, MF, Garcia-Rocha, M, Calbó, J, Milán, M, Guinovart, JJ. Deleterious effects of neuronal accumulation of glycogen in flies and mice. *EMBO Mol Med*. 2012;4(8):719-729.
- Brewer, MK, Torres, P, Ayala, V, Portero-Otin, M, Pamplona, R, Andrés-Benito, P, Ferrer, I, Gentry, MS, Guinovart, JJ, Duran, J. Glycogen accumulation modulates life span in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurochem*. 2024;168(5):744-759.



Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Fırat Mahallesi Yeni Üniversite Caddesi 04100  
Ağrı, Türkiye  
agritipfakultesidergisi@gmail.com