

# MEVLANA TIP BİLİMLERİ

Mevlana Medical Sciences

eISSN: 2757-976X

Cilt: 2 Sayı: 1 Yıl: 2022

### Editör/Editor-in-Chief

#### Pembe OLTULU

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Konya

### Yardımcı Editörler/Associate Editors

#### Abdullah Arslan

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

#### Furkan Karabekmez

Al-Rayan College of Medicine , United Medinah Medical  
Center, department of Plastic Surgery, Medinah

#### Hatice Savaş

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

#### İlkay Özer

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

#### Gül Kanyılmaz

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

#### Mehmet Giray Sönmez

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi  
Üroloji AD, Konya

#### Mehmet Tuğrul Yılmaz

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi  
Anatomi AD, Konya

#### Mustafa Kaçmaz

Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Niğde

#### Mustafa Kürşat Evrenos

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

#### Ömer Faruk Akça

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi  
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, Konya

#### Özlem Şahin

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi  
Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Konya

#### Şevket Arslan

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları AD, Konya

### Yayın Kurulu/Editorial Board

#### Abdussamet Batur

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Radyoloji Anabilim Dalı, Konya

#### Ahmet Karakoyun

Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon anabilim Dalı, Aksaray

#### Ahmet Sami Güven

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya

#### Arif Aydın

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi  
Üroloji Anabilim Dalı, Konya

#### Hasan Hüseyin Kozak

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

#### Alper Kılıçaslan

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Konya

#### Berrin Okka

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi  
Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı, Konya

#### Doğan Akdoğan

Pursaklar Devlet Hastanesi,  
Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

#### Fatih Çölkesen

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Konya

#### Fatma Gökşin Cihan

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp  
Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Konya

#### Hasan Küçükendirci

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi  
Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Konya

#### Hasibe Vural

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi  
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Konya

#### İsmail Erşan

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi  
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Çanakkale

#### İbrahim Kılınc

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi  
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Konya

#### Mehmet Yanartaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura şehir  
Hastanesi, Kalp damar Cerrahisi Eğitim kliniği, İstanbul

#### M. Emin Cem Yıldırım

Bilecik Devlet Hastanesi  
Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi kliniği, Bilecik

#### Mehmet Fatih Karslı

Hatay Devlet Hastanesi,  
Kadın Hastalıkları ve doğum kliniği, Hatay

#### Mustafa Şentürk

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi  
Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Konya

#### Müslim Yurtçu

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

#### Necip Kara

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Gaziantep

#### Selin Uğraklı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Şehir Hastanesi  
Mikrobiyoloji Kliniği, Konya

#### Sinan Demircioğlu

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya

#### Şirin Küçük Özer

Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Uşak

#### Turgut Teke

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya

#### Zeynep Bayramoğlu

Meram Devlet hastanesi Patoloji Bölümü, Konya

#### Z. Işık Solak Görmüş

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp  
Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Konya

**Biyostatistik editörü/Statistical Editor**

**Mehmet Sinan Iyisoy,**  
Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi,  
Biyostatistik Uzm.Tıp Eğitimi ve Bilişim AD. Konya/Türkiye  
E-Mail: siyisoy@gmail.com



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

**Sahibi/Owner**

**Prof. Dr. Metin Doğan**  
Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi  
Dekanlığı Adına /  
On Behalf of Necmettin Erbakan University The Faculty of  
Medicine  
Tlf: +90 332 223 60 00

**Editör asistanı/ Editor assistant**

**İlkay Kurt**  
Tlf: +90 332 223 62 54  
E-Mail: ilkaykurt@mevlanamedsci.org

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

**NEU Yayınları**  
Yaka Mah. Yeni Meram Cad. Kasım Halife Sok. No: 11/1 (A  
Blok) Meram / KONYA  
Tlf : +90 332 221 0 575  
Mobil Tlf: 0 532 262 48 46  
E-Mail: bilgi@neuyayin.com

**Yayın Türü / Publication Type**

Ulusal Süreli Yayın / National Periodical

**Yayın Periyodu / Publication Period**

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

**Baskı Tarihi / Print Date**

Nisan/April 2022



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

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

#### **Temel Yayın politikası**

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

#### **Etik ilkeler ve Feragatname**

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

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

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

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

#### **Yayın Ücretleri**

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

#### **Dergi İçeriğine Erişim**

Mevlana Tıp Bilimleri dergisi, ücretsiz, açık erişim politikası benimsemektedir. Yayımlanan makalelerin özetleri ve tam metinlerine [www.mevlanamedsci.org](http://www.mevlanamedsci.org) adresinden ücretsiz erişilebilir.

#### **YAZARLARA BİLGİ**

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

Makale gönderilerde dergimize ait yazım kurallarına dikkate alınmalıdır.

#### **Yazarlık**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

### Düzeltilme ve Yayından Geri Çekme Talepleri

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

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

### Makale Değerlendirme Süreci

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

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

### Yazıların Gönderilmesi

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

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

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

### Makale bölümleri hakkında:

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

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

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

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

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

**Kısaltmalar:**Özetlerde ve başlıklarda kısaltmalar kullanılmamalıdır.





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

#### **Makale ana metni:**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Bilimsel veya Teknik Rapor:** Cusick M, Chew EY, Hoogwerf B, Agrón E, Wu L, Lindley A, et al. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Risk factors for renal replacement therapy in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Kidney Int: 2004. Report No: 26.

**Tez:** Kaplan SI. Post-hospital home health care: elderly access and utilization (dissertation). St Louis (MO): Washington Univ; 1995. **Web sayfası ve Sosyal Medya araçları:** Yazar. Başlık. Erişim linki: URL. Erişim tarihi ve yılı

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

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



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

Tablo 1. Makale türlerine göre sınırlamalar

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

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

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

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

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

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

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

#### Sorumluluk Reddi

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

#### Son Kontrol

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

#### Online Yükleme Basamakları

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

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

#### Editör: Doç. Dr. Pembe OLTULU

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Konya

#### Sahibi: Prof. Dr. Metin Doğan

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi  
Dekanlığı Adına /  
On Behalf of Necmettin Erbakan University The Faculty of  
Medicine  
Tlf: +90 332 223 60 00

#### Yayıncı: NEU Yayınları

Yaka Mah. Yeni Meram Cad. Kasım Halife Sok. No: 11/1 (A Blok) Meram / KONYA  
Tlf : +90 332 221 0 575  
Mobil Tlf: 0 532 262 48 46  
E-Mail: bilgi@neuyayin.com





## İÇİNDEKİLER/CONTENTS

### ARAŞTIRMA MAKALESİ/RESEARCH ARTICLE

- 1** **Sağlık Bilimleri Öğrencilerinin Sürdürülebilir Beslenme ve Çevre Bilgi Düzeyleri ile Akdeniz Diyetine Uyumluluğu**  
Gülsena Akay, Lütfi Saltuk Demir.....1-6
- 2** **Dar Açılı Hastalarda Lazer Periferik İridotominin Ön Kamara Morfolojisi Üzerine Etkisi**  
Enver Mirza, Selman Belviranlı.....7-9
- 3** **Kadans ve Kadans'ı Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi**  
Hüseyin Cahit Öztekin, Meryem Esmâ Düz, Ali Keleş, Rabia Haşimoğlu,  
Mehmet Akif Güler, Cengiz Kadıyoran, Mehmet Tuğrul Yılmaz.....10-14
- 4** **Determination of the Rate of Treatment with Over or Underdose of Patients Under Levothyroxine Replacement Therapy**  
Mehmet Kılınç, Feridun Karakurt.....15-21
- 5** **Lenfomalarda Kemik İliği Tutulum Paterni**  
Abdullah Gültekin, Erkan Atlamaz, Fahriye Kılınç, Seda Tas Ayçiçek, Pembe Oltulu.....22-26

### DERLEME/REVIEW

- 6** **Hereditör Anjioödem**  
Filiz Sadi Aykan, Fatih Çölkesen, Şevket Arslan.....27-37

### OLGU SUNUMU/CASE REPORT

- 7** **Gallbladder Mucocele: Two Case Reports**  
Ersoy Ercihan, Şirin Küçük, Ramazan Serdar Arslan, İzzet Göker Küçük.....38-41
- 8** **Diyabetik Ketoasidozla Prezente Olan Covid 19 Olgu Sunumu**  
Saime Ergen Dibeklioğlu, Beray Selver Eklioğlu, Mehmet Emre Atabek.....42-44

### EDİTÖRE MEKTUP/LETTER TO EDITOR

- 9** **The Dramatic Response to Antidepressants Alone in Severe Cholinergic Urticaria Resistant to Antihistamines and Omalizumab**  
Habibullah Aktaş, Ömer Kutlu, Gökşen Ertuğrul, Büşra Yıldız.....45-46



**Saygıdeğer Okurlar;**

Yayın hayatına başladığımız 2021 yılını üç sayı ve METKO 2021 özetlerini yayınladığımız bir ek sayımız ile başarılı bir şekilde tamamladık. Yıl boyunca bilimsel literatüre katkı sağlayan toplam onbeş araştırma makalesi, altı olgu sunumu, bir derleme ve bir editöre mektup yayınladık. Dengeli, tutarlı ve başarılı bir şekilde sürdürdüğümüz bir yıllık yayın sürecinin ardından ULAKBİM/TR dizin dergi izlem ekibi tarafından izleme alındık. Ulusal ve uluslararası indekslere dahil olabilmek adına gerekli çalışmalar titizlikle sürdürdüğümüzü belirtmek isterim. Temennimiz yakın zamanda etkili bilimsel indekslerde yer alabilmektir.

İnanç ve kararlılıkla yolumuza devam ederken, Mevlana Tıp Bilimleri (Mevlana Medical Sciences) dergimizin Nisan 2022 sayısını ilginize sunmaktan mutluluk duyuyoruz. Bu sayımızda, yayın ilkelerimizde de beyan ettiğimiz üzere, Tıp Fakültesi öğrencilerinin hazırlamış olduğu bir adet araştırma makalesine yer vermekteyiz. 'Lenfomalarda Kemik İliği Tutulum Paterni' başlıklı çalışma öğrencilerin titiz ve yoğun çalışmaları ile, asistan hekimlerin desteği ve danışman öğretim üyelerinin rehberliğinde ortaya konuldu. Mevlana Tıp Bilimleri Dergimize gönderilen makale titiz bir editör ve hakem süreci ardından yayınlanmaya değer bulundu. Tıp Fakültesi öğrencileri, asistan hekimleri ve öğretim üyelerinin birlikte yer alacağı çalışmaların dergimiz için öncelikli çalışmalar olacağını belirtmek isterim. Hakem sürecini başarı ile tamamlayanlar dergimizde yayın hakkına sahip olacaktırlar.

Yayında olan bu sayımızda toplam beş orijinal araştırma makalesi, bir derleme, iki olgu sunumu ve bir editöre mektup makalesi bulunmaktadır.

Sağlık Bilimleri öğrencilerinin sürdürülebilir beslenme ve çevre bilgi düzeyleri ile akdeniz diyetine uyumları, dar açılı hastalarda lazer periferik iridotominin ön kamara morfolojisi üzerine etkisi, Levotiroksin replasman tedavisi alan hastaların yüksek veya yetersiz doz ile tedavi edilme oranlarının belirlenmesi üzerine araştırma makalelerimizi keyifle okuyacağınızı umuyorum. Kadans nedir ve Kadans'ı etkileyen faktörler nelerdir merak ediyorsanız sayımıza bir göz atmanız yeterli. Herediter Anjioödem, Safra Kesesi Mukoseli hakkında merak ettiklerinizi ve COVID 19'un diabetik ketoasidozla muhtemel ilişkisini olgu sunumlarımızda okuyabilirsiniz. Antihistaminiklere ve omalizumaba dirençli şiddetli kolinerjik ürtiker vakasının antidepresan tedaviye verdiği dramatik cevabın ilginizi çekeceğini düşünüyorum.

Büyük emek ve titizlikle hazırlanmış tüm makalelerimizi ilgiyle okuyacağınızı umut ediyorum. Bu sayımızda da, yoğun iş tempolarına rağmen, tarafsız bir şekilde bizlere destek veren hakemlerimize, kıymetli araştırma ve çalışmalarını dergimizde yayınlanmak üzere bizimle paylaşan yazarlarımıza, desteklerini esirgemeyen okurlarımıza, dekanlığımıza ve NEÜ yayınları ekibine teşekkürü borç bilirim. Önümüzdeki bahar ve yaz ayları da dahil olmak üzere Covid 19 pandemisinin tamamen hayatımızdan çıkacağı günlerin temennisi ile saygılarımı sunuyorum.

**Doç.Dr.Pembe Oltulu****Editör**

# Sağlık Bilimleri Öğrencilerinin Sürdürülebilir Beslenme ve Çevre Bilgi Düzeyleri ile Akdeniz Diyetine Uyumları

## Health Sciences Students Sustainable Nutrition and Environmental Knowledge Levels and Adherence to Mediterranean Diet

 Gülsena Akay<sup>1</sup>,  Lütfi Saltuk Demir<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gençlik ve Spor İl Müdürlüğü, Beslenme ve Diyet Uzmanı, Konya, Türkiye

<sup>2</sup>Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

### Makale Tarihleri/Article Dates:

Geliş Tarihi/Received: 8 Temmuz 2021

Kabul Tarihi/Accepted: 28 Kasım 2021

Yayın Tarihi/Published Online:

12 Nisan 2022

### Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Gülsena Akay,

Gençlik ve Spor İl Müdürlüğü, Beslenme ve Diyet Uzmanı, Konya, Türkiye

e mail: gulsenaakay@hotmail.com

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

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada sağlık alanında öğrenim gören üniversite öğrencilerinin sürdürülebilir beslenme ve çevre hakkında bilgi düzeyi ile Akdeniz diyetine uyumlarını değerlendirmek amaçlandı.

**Yöntemler:** Bu çalışma kesitsel tipte yapıldı. Nisan-Mayıs 2019 aylarında Tıp Fakültesi (n=413) ve Beslenme ve Diyetetik Bölümü'nde (n=274) öğrenim görmekte olan 687 öğrenci üzerinde gerçekleştirildi. Araştırmada sosyodemografik özellikler anket formu, sürdürülebilir beslenme ve çevre ilişkisi anket formu ile Akdeniz diyeti uyum ölçeği kullanıldı. Verilerin analizinde ki-kare testi, Mann Whitney-U testi, Kruskal-Wallis testi kullanıldı. p<0,05 anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Beslenme ve Diyetetik öğrencilerinin sürdürülebilir beslenme kavramını duyma oranları Tıp öğrencilerine göre yüksek bulundu (p<0,001). Katılımcıların %95,2'sinin sürdürülebilir beslenme ile ilgili daha önce bir eğitim almadığı saptandı. Her iki bölüm öğrencilerinin de sürdürülebilir beslenme kavramını en az oranda ekolojik boyutuyla (Tıp:%27,8; Beslenme ve Diyetetik:%25,5) ele aldıkları tespit edildi. Beslenme ve Diyetetik öğrencilerinin Tıp öğrencilerine göre Akdeniz diyetine uyumlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı (p<0,001).

**Sonuç:** Öğrencilerin yarısından fazlasının sürdürülebilir beslenme kavramını daha önce duymadığı tespit edildi. Öğrencilerin en düşük oranda sürdürülebilir beslenmeyi çevre boyutuyla ele aldıkları görüldü. Katılımcıların Akdeniz diyetine düşük düzeyde uyum gösterdiği saptandı

**Anahtar Kelimeler:** Akdeniz diyeti, Diyet, Çevre, Sürdürülebilirlik.

### ABSTRACT

**Aim:** In this study, it was aimed to evaluate the level of knowledge of university students studying in the field of health in sustainable nutrition and environment and their adherence with the Mediterranean diet.

**Methods:** This study was conducted in a cross-sectional type. It was conducted on 687 students studying at the Faculty of Medicine (n=413) and the Department of Nutrition and Dietetics (n=274) in April-May 2019. In the research, sociodemographic characteristics questionnaire form, sustainable nutrition and environmental relationship questionnaire form and Mediterranean diet adherence screener were used. In the analysis of the data, chi-square test, Mann Whitney-U test, Kruskal-Wallis test were used. p<0,05 was accepted significant.

**Results:** The rate of hearing of Nutrition and Dietetics students on the term of sustainable nutrition was higher than that of Medical students (p<0,001). It was determined that 95,2% of the participants did not receive education on sustainable nutrition. It was determined that students of both departments dealt with the concept of sustainable nutrition at least with its ecological dimension (Medicine: 27,8%; Nutrition and Dietetics: 25,5%). Adherence of Nutrition and Dietetics students with Mediterranean diet was found to be significantly higher than that of medical students (p<0,001).

**Conclusion:** It has been determined that more than half of the students had not heard of the concept of sustainable nutrition before. It was determined that the students dealt with sustainable nutrition with the environmental dimension at the lowest rate. It was found that the participants had a low adherence to the Mediterranean diet.

**Key words:** Mediterranean diet, Diet, Environment, Sustainability.



Atıf yapmak için/ Cite this article as: Akay G, Demir LS. Sağlık Bilimleri Öğrencilerinin Sürdürülebilir Beslenme ve Çevre Bilgi Düzeyleri ile Akdeniz Diyetine Uyumları. Mev Med Sci. 2022;2(1): 1-6

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

## GİRİŞ

Sürdürülebilirlik, yaşadığımız sınırlı çevresel kaynakların daha verimli kullanılması ile beslenme ve çevre ilişkisinin merkezinde yer alan bir terimdir. Beslenmenin sürdürülebilirliği ve çevresel değişimler birbiri ile ilişkilidir (1). Besin üretim, işleme, dağıtım ve tüketim aşamalarının arazi kullanımı, su tüketimi, sera gazı salınımı sebebiyle sağlık ve çevre üzerinde etkileri vardır (2). Gıda ve Tarım Örgütü, sürdürülebilir beslenmeyi; “Sürdürülebilir diyetler, şimdiki ve gelecek nesillerde sağlıklı bir yaşam için besin ve beslenme güvencesine katkıda bulunan düşük çevresel etkilere sahip diyetlerdir. Sürdürülebilir diyetler, biyolojik çeşitliliğe ve ekosisteme karşı koruyucu, saygılı, kültürel olarak kabul edilebilir, ulaşılabilir, ekonomik açıdan uygun ve satın alınabilir; beslenme açısından yeterli, güvenli, sağlıklı; doğal ve insan kaynaklarını en iyi şekilde kullanan diyetlerdir.” olarak tanımlamıştır (3).

Akdeniz diyeti, kısmen sürdürülebilir bir beslenme modelini temsil eder. Akdeniz diyeti; besin kalitesini sağlayan biyoçeşitliliğe sahip, farklı besin hazırlama yöntemlerini içeren, sağlığa faydalı etkileri olan zeytinyağı, balık, meyve, sebze, kurubaklagil ve fermente süt ürünlerini içeren, kültürel ve geleneksel bağları olan, mevsimselliğe uygun, doğaya saygılı ve hayvansal ürünleri az içeren bir beslenme modeli olması nedeniyle çevre üzerinde etkileri düşüktür (4).

Sağlık profesyonelleri, mevcut beslenme sistemini çevresel, sosyal ve sağlık etkileri bir bütün olarak değerlendirmelidirler. Toplum sağlığına yönelik risk faktörleri; fiziksel çevre, kültürel çevre ile insanların buradaki varlıklar ve sistemler üzerindeki etkisinden kaynaklanmaktadır (5). Bu çalışmada sağlık alanında öğrenim gören üniversite öğrencilerinin sürdürülebilir beslenme ve çevre hakkında bilgi düzeyleri ile sürdürülebilir beslenme modeli olan Akdeniz diyetine uyumlarını değerlendirmek amaçlandı.

## YÖNTEMLER

Araştırma Tıp Fakültesi ile Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümünde kesitsel tipte yapıldı. Araştırmanın evrenini Tıp Fakültesi 3. ve 6. sınıf öğrencileri ile Beslenme ve Diyetetik Bölümü 1,2,3 ve 4.sınıfta aktif olarak öğrenim gören 860 öğrenci oluşturdu. Nisan–Mayıs 2019 tarihleri arasında tüm evrene ulaşılması hedeflenen çalışma 687 (%79,8) öğrenciyle tamamlandı. Araştırmada araştırmacı tarafından literatür taranarak oluşturulan yaş, bölüm, sınıf, cinsiyet, boy, ağırlık sorularını içeren 6 soruluk sosyodemografik özellikler formu; sürdürülebilirlik ve sürdürülebilir beslenme kavramlarını duyum, sürdürülebilir beslenmenin içermesi gereken özellikler, sürdürülebilir beslenme konulu eğitim durumunu içeren 5 soruluk sürdürülebilir beslenme ve çevre ilişkisi anket formu ve Akdeniz diyeti uyum ölçeği kullanıldı.

Akdeniz diyeti uyum ölçeği, Martinez-Gonzalez et al. (6) çalışmasına göre her ‘hayır’ cevabı 0, ‘evet’ cevabı 1 puan olarak 0-14 puan aralığında değerlendirildi. Toplam puanının 7 ve üzerinde olması uyumun kabul edilebilir olduğunu, 9 ve üzerinde olması ise uyumun yüksek olduğunu göstermektedir (6). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasında Cronbach Alpha katsayısı 0,829 olarak bildirilmiştir (7). Çalışmada İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 2020/2799 sayılı onay alındı. Tıp Fakültesi Dekanlığı ile Sağlık Bilimleri Fakültesi Dekanlığından yazılı izinler alındı. Katılımcılar anket başlangıcındaki açıklamayla bilgilendirildi. Çalışmaya katılmaya gönüllü olanlar anket formunu doldurdu.

## İstatistiksel Analiz

Veriler bilgisayar ortamına aktarılarak SPSS (Statistical Package for Social Sciences)18.0 programında analiz edildi. Tanımlayıcı analizlerde kategorik veriler frekans ve yüzde olarak, sayısal veriler aritmetik ortalama, standart sapma veya ortanca, minimum, maksimum değerleri kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri ve histogram grafiğiyle incelendi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Sayısal verilerde iki grubun karşılaştırılmasında Mann Whitney-U testi, üç ve üzeri gruplarda Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Anlamlılık sınırı  $p < 0,05$  kabul edildi.

## BULGULAR

Araştırmaya katılan 687 öğrencinin %72,5’i kadın, %27,5’i erkek olup; yaşları  $22 \pm 2,0$  yıl olarak tespit edildi. Bireylerin %60,1’i Tıp, %39,9’u Beslenme ve Diyetetik öğrencisiydi. Tıp öğrencilerinin %52,3’ü 3.sınıfta, % 47,7’si 6.sınıfta öğrenim görmekteydi. Beslenme ve Diyetetik öğrencilerinin %24,8’i 1.sınıf, %28,5’i 2.sınıf, %24,8’i 3.sınıf ve %21,9’u 4.sınıfta öğrenim görmekteydi. Öğrencilerin ortalama boy uzunlukları  $167,5 \pm 8,2$  cm; ortalama vücut ağırlıkları  $63,1 \pm 12,2$  kg olarak saptandı. Sürdürülebilirlik kavramını Beslenme ve Diyetetik öğrencilerinin %89,8’i, Tıp öğrencilerinin %65,6’sı daha önce duyduğunu belirtti. Sürdürülebilir beslenme kavramını ise Beslenme ve Diyetetik öğrencilerinin %65,3’ü, Tıp öğrencilerinin %24,5’i daha önceden duyduklarını belirtti. Beslenme ve Diyetetik öğrencilerinin sürdürülebilirlik kavramını duyma oranlarının Tıp öğrencilerinden yüksek olduğu tespit edildi ( $\chi^2 = 51,646$   $p < 0,001$ ). Tıp öğrencilerinin sürdürülebilir beslenme kavramını duymama durumlarının Beslenme ve Diyetetik öğrencilerinden istatistiksel olarak yüksek olduğu saptandı ( $\chi^2 = 113,968$   $p < 0,001$ ).

Katılımcıların lisans eğitimleri sırasında %95,2’sinin sürdürülebilir beslenmeyle ilgili eğitim almadığı tespit edildi. Bölümler arasında eğitim alma durumunda fark saptanmadı ( $\chi^2 = 1,413$   $p = 0,235$ ). Beslenme ve Diyetetik öğrencilerinin %93,1’i ile Tıp öğrencilerinin %55,9’u sürdürülebilir beslenme konulu eğitim almak istediklerini belirtti. Beslenme ve

**Tablo 1.** Katılımcılara Göre Sürdürülebilir Beslenmenin İçermesi Gereken Özellikler\*

	Tıp Fakültesi		Beslenme ve Diyetetik Bölümü		x <sup>2</sup>	p
	s	%	s	%		
Sağlıklı yaşamı teşvik etmeli	395	95,6	270	98,5	4,464	0,035
Düşük çevresel etkili olmalı	115	27,8	70	25,5	0,442	0,506
Ekonomik olmalı	290	70,2	215	78,5	5,756	0,016
Yerel besinleri içermeli	164	39,7	139	50,7	8,115	0,004
Mevsim besinlerini içermeli	250	60,5	186	67,9	3,838	0,050
Kültürel ve etnik tercihlere uygun olmalı	167	40,4	157	57,3	18,797	<0,001
Besin ve besin ögesi ihtiyaçlarını karşılamalı	298	72,2	228	83,2	11,223	0,001
Besin güvenliğini sağlamalı	254	61,5	214	78,1	20,904	<0,001
Erişilebilir besinleri içermeli	258	62,5	217	78,2	20,601	<0,001

\*Katılımcılar birden fazla cevap işaretlemişlerdir.

Diyetetik öğrencilerinin eğitim isteklerinin istatistiksel olarak Tıp öğrencilerinden yüksek olduğu saptandı ( $x^2= 54,710$   $p<0,001$ ). Her iki bölümdeki öğrencilerde sürdürülebilir beslenmenin en yüksek oranda, sağlıklı yaşamı teşvik etmesi gerektiğini belirtti. Sürdürülebilir beslenmenin sağlıklı yaşamı teşvik etme ( $p=0,035$ ), besin ve besin ögesi ihtiyaçlarını karşılama ( $p=0,001$ ), ekonomik olma ( $p=0,016$ ), yerel besinleri içermeye ( $p=0,004$ ), kültürel ve etnik tercihlere uygun olma ( $p<0,001$ ), besin ve besin ögesi ihtiyaçlarını karşılama ( $p=0,001$ ), besin güvenliğini sağlama ( $p<0,001$ ), erişilebilir besinleri içermeye ( $p<0,001$ ) özelliklerini içermesi gerektiği cevabının Beslenme ve Diyetetik öğrencileri tarafından Tıp öğrencilerinden istatistiksel olarak daha yüksek oranda işaretlendiği saptandı. Her iki bölümde de en düşük oranda düşük çevresel etkili olmalı cevabı verildi. Bölümler arası istatistiksel farklılık saptanmadı (Tablo 1).

Katılımcıların Akdeniz diyeti uyum puanları 6(0-13) olarak saptandı. Akdeniz diyeti uyum puanları Tıp öğrencilerinde 6(0-11), Beslenme ve Diyetetik öğrencilerinde 7(2-13) olarak tespit edildi. Beslenme ve Diyetetik öğrencilerinin

Tıp öğrencilerine göre Akdeniz diyetine uyumlarının yüksek olduğu saptandı ( $p<0,001$ ). Katılımcıların Akdeniz diyetine uyumlarının %51,8'inin düşük, %33,6'sının kabul edilebilir, %14,6'sının ise yüksek olduğu saptandı. Beslenme ve Diyetetik öğrencilerinin Akdeniz diyetine yüksek uyum oranınının Tıp öğrencilerinden yüksek olduğu tespit edildi ( $x^2= 22,717$   $p<0,001$ ). Tıp öğrencilerinin sınıfları ile Akdeniz diyetine uyum düzeylerinde farklılık bulunmadı ( $p=0,716$ ). Beslenme ve Diyetetik öğrencilerinde 3. ve 4.sınıfa yaklaştıkça diyet uyumun daha yüksek olduğu saptandı. ( $p<0,001$ ) (Tablo 2).

Sürdürülebilirlik kavramını daha önce duyan öğrencilerle Akdeniz diyetine uyumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ( $p=0,143$ ), sürdürülebilir beslenme kavramını daha önce duyanların Akdeniz diyetine uyumlarının daha yüksek olduğu saptandı ( $p=0,001$ ) (Tablo 3).

## TARTIŞMA

Türkiye Beslenme Sağlık Araştırması-2017'de 19-30 yaş arası kadınların ortalama boyları 160,5 cm, ağırlıkları 62,3

**Tablo 2.** Katılımcıların Sınıfları ile Akdeniz Diyetine Uyum Durumları

	Akdeniz Diyetine Düşük Uyum		Akdeniz Diyetine Kabul Edilebilir Uyum		Akdeniz Diyetine Yüksek Uyum		x <sup>2</sup>	p
	s	%	s	%	s	%		
<b>Tıp Fakültesi</b>								
3.Sınıf	122	50,8	70	53,4	24	57,1		
6.Sınıf	118	49,2	61	46,6	18	42,9	0,669	0,716
Toplam	240	100,0	131	100,0	42	100,0		
<b>Beslenme ve Diyetetik Bölümü</b>								
1.Sınıf	41	35,3	21	21,0	6	10,3		
2.Sınıf	31	26,7	34	34,0	13	22,4		
3.Sınıf	32	27,6	20	20,0	16	27,6	29,943	<0,001
4.Sınıf	12	10,3	25	25,0	23	39,7		
Toplam	116	100,0	100	100,0	58	100,0		



**Tablo 3.** Katılımcıların Sürdürülebilirlik ve Sürdürülebilir Beslenme Kavramını Duyumları ile Akdeniz Diyetine Uyumları

		Akdeniz Diyetine Düşük Uyum		Akdeniz Diyetine Kabul Edilebilir Uyum		Akdeniz Diyetine Yüksek Uyum		x <sup>2</sup>	p
		s	%	s	%	s	%		
<b>Sürdürülebilirlik kavramını duyma durumu</b>	Evet	257	72,	180	77,9	80	75,3	3,886	0,143
	Hayır	99	27,8	51	22,1	20	24,7		
<b>Sürdürülebilir beslenme kavramını duyma durumu</b>	Toplam	356	100,0	231	100,0	100	100,0		
	Evet	123	34,6	103	44,6	54	54,0		
	Hayır	233	65,4	128	55,4	46	46,0	14,347	0,001
	Toplam	356	100,0	231	100,0	100	100,0		

kg ve erkeklerin boyları 174,7 cm, ağırlıkları 76,7 kg olarak bildirilmiştir (8). Literatürde Tıp öğrencileri ile Beslenme ve Diyetetik öğrencileriyle yapılan bazı çalışmalarda öğrencilerin vücut ağırlıkları ve boy uzunlukları benzer olarak bildirilmiştir (9,10). Sürdürülebilirlik ve sürdürülebilir beslenme kavramlarında farkındalıkla ilgili çalışmalar sınırlı olup lisans düzeyinde beslenme eğitimi alan katılımcıların bu kavramları duyumlarına ilişkin benzer sonuçlar bildirilmiştir. Burkhart et al. (11) Beslenme ve Diyetetik öğrencilerinde sürdürülebilirlik kavramını daha önceden duyma oranının %97,0 olup çoğu öğrencinin sürdürülebilirliğin beslenmede önemli olduğunu düşündüğünü bildirmiştir. Özen Ünal (12) Beslenme ve Diyetetik öğrencilerinin %58,6'sının daha önce sürdürülebilir beslenme kavramını duyduğunu bildirmiştir. Gülsöz (13) çalışmasında 20 yaş ve üzeri öğrenci olmayan farklı sosyodemografik özelliklere sahip katılımcıların sürdürülebilir beslenme kavramını duyma oranının %24,3 olduğunu bildirmiştir.

Diyetetik eğitimi konulu bir çalışmada eğitimcilerin %68,0'i sürdürülebilirlik eğitim teknikleriyle ilgilendiği bildirilmiştir (14). Lisans düzeyinde beslenme eğitimi alan öğrencilere uygulanan besin sürdürülebilirlik modülünün çevresel okuryazarlık tutumlarını arttırdığı saptanmıştır (15). Çalışmamızda katılımcıların sürdürülebilir beslenme ile ilgili eğitim istek oranı yüksek bulundu. Beslenme ve Diyetetik öğrencilerinin Tıp öğrencilerinden eğitim istek durumlarının yüksek olması mesleki ilgi alanlarından kaynaklanabilir. Çalışmamızda her iki bölüm öğrencilerinin de sürdürülebilir beslenmeyi öncelikle sağlık ve ekonomik olarak değerlendirdikleri saptanmıştır. Bu durum öğrencilerin sağlık eğitimi almaları ve ekonomik düzeylerinin iyi olmamasından kaynaklanabilir. Sağlık profesyonellerinin çevresel konular ve uygulamaları hakkında literatürde çalışmalar bulunmaktadır. Heidelberger et al. (16) uygulamalarında çevresel konuları dahil eden diyetisyenlerin oranını %47,0 olarak bildirmiştir. Başka bir çalışmada

diyetisyenlerin %38,0'nin diyeti iklim değişikliğini etkileyen bir faktör olarak değerlendirdiği bildirilmiştir (17). Sarfaty et al. (18) doktorların %88,0'inin iklim değişikliğinin direkt hasta bakımı ile ilgili olduğunu düşündüğünü belirtirken, %71,0'inin bu konuda nasıl bir yaklaşımda bulunacaklarını bilmediğini bildirmiştir. Çalışmamızda öğrencilerin en az olarak seçtikleri sürdürülebilir beslenmenin düşük çevresel etkili olma özelliği ile bölümler arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. Literatürde sağlık bilimleri öğrencileriyle çevresel tutumları arasında farklar bildirilmiştir. Çelik ve ark. (19) Tıp öğrencilerinin çevresel tutumlarının Hemşirelik öğrencilerinden yüksek olduğunu bildirmiştir. Ulas Kadioğlu ve Uncu (20) Beslenme ve Diyetetik öğrencilerinin çevre sorunlarına yönelik tutumlarının Hemşirelik öğrencilerinden yüksek olduğunu bildirmiştir. Çevre yanlısı davranışların sağlıklı bilinçli diyetle ilişkili olduğu fakat çevre yanlısı tutumlar ve davranışlar arasında güçlü bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (21).

Şahin Bayram ve Aktaş (22) farklı fakülte öğrencileriyle yaptıkları çalışmada, katılımcıların %45,0'inin Akdeniz diyeti kalitesinin düşük olup Tıp ile Sağlık Bilimleri Fakültesi öğrencilerinin Akdeniz Diyeti kalitelerinin diğer fakülte öğrencilerinden yüksek olduğu bildirmiştir. Çalışmamızda Akdeniz diyeti uyum düzey ve puanları, Beslenme ve Diyetetik öğrencilerinde Tıp öğrencilerinden yüksek bulunmuştur. Ancak Beslenme ve Diyetetik öğrencilerinin %42,3'ünün Akdeniz diyetine düşük uyum gösterdiği saptanmıştır. Bu durum beslenme eğitimi almanın Akdeniz diyetine uyumu arttırdığını ve teorik bilgi ile davranışlar arasında uyumsuzluk olduğunu gösterebilir. Literatürde ülkemizde dahil olmak üzere Akdeniz ülkelerindeki yapılan çalışmalarda üniversite öğrencilerinin düşük oranda Akdeniz diyetine yüksek uyum gösterdiği, Beslenme ve Diyetetik öğrencilerinin ise Akdeniz diyetine uyumlarının diğer bölüm öğrencilerinden yüksek olduğu bildirilmiştir (23-26).

Baydemir ve ark. (27) Tıp öğrencilerinin Akdeniz diyeti

skorlarının %42,7'sinin yetersiz, %2,3'ünün iyi düzeyde olduğunu bildirmiştir. Fiore et al. (28) Tıp öğrencilerinin sınıflarının ilerlemesiyle Akdeniz diyetine uyumları arasında fark olmadığını bildirmiştir. Çalışmamızda da Tıp öğrencilerinin son sınıfa yaklaşmaları ile Akdeniz diyetine uyumları arasında istatistikî fark bulunmamıştır. Madencioğlu (29) Beslenme ve Diyetetik öğrencilerinin Akdeniz diyetine %30,8'inin düşük ve %1,5'inin yüksek uyum gösterdiklerini bildirmiştir. Öğrencilerin son sınıfa yaklaştıkça Akdeniz diyetine uyumlarının azaldığını saptamıştır (29). Nikolajuk et al. (30) Beslenme ve Diyetetik öğrencilerinin Akdeniz diyeti konusunda yüksek düzey bilgiye sahip olduklarını fakat bu bilgilerini beslenmelerinde uygulamadıklarını bildirmiştir. Çalışmamızda Beslenme ve Diyetetik öğrencilerinin son sınıfa yaklaştıkça Akdeniz diyetine uyumun arttığı saptanmıştır. Beslenme bilgisinin artmasının Akdeniz diyetine uyumu arttırdığı düşünülebilir. Ancak bu artışın yeterli olmadığı gözlenmektedir. Çalışmamızda sürdürülebilir beslenme kavramını duyma ile Akdeniz diyetine uyum arasında anlamlı ilişki saptanması kavramı duyanların bunu uygulamalarına yansıttığını gösterebilir.

Sonuç olarak, öğrencilerin sürdürülebilir beslenme bilgi durumları ile Akdeniz diyetine uyumları düşük bulunmuştur. Hem kendi sağlıkları için hem de toplumda örnek model olacaklarından sürdürülebilir beslenme bilgi düzeyleriyle Akdeniz diyeti uygulamalarının artırılması gerekmektedir. Toplum beslenmesi derslerine sürdürülebilir beslenme konusu eklenebilir. Öğrencilerin kolay ulaşabileceği kantin ve yemekhanelerde sürdürülebilir menü seçenekleri geliştirilebilir.

**Çıkar Çatışması:** Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

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

**Sorumlu Yazar:** Gülsena Akay, Gençlik ve Spor İl Müdürlüğü, Beslenme ve Diyet Uzmanı, Konya, Türkiye  
**e-mail:** gulsenaakay@hotmail.com

#### KAYNAKLAR

1. Akay G, Demir LS. Toplum Beslenmesinde Sürdürülebilirlik ve Çevre. *Selcuk Med J* 2020;36(3):282-7.
2. Serra-Majem L, Medina FX. The Mediterranean diet as an intangible and sustainable food culture. In: Preedy VR, Watson RR ed. *The Mediterranean Diet*. Barcelona: Academic Press 2015:37-46.
3. Gamboni M, Carimi F, Migliorini P. Mediterranean diet: An integrated view. In: Burlingame B, Dernini D. editors. *Sustainable diets and biodiversity directions, solutions for policy, research and action*. Food and Agriculture Organization;2012; Rome: Italy. pp:262-72. Available from: <http://www.fao.org/3/i3004e/i3004e.pdf> Accessed: 24.03.2021.
4. Padilla M, Capone R, Palma G. Sustainability of the food chain from field to plate: The case of the Mediterranean diet. *Sustainable diets and biodiversity directions, solutions for policy, research and action*. In: Burlingame B, Dernini D. editors. *Sustainable diets and*

5. biodiversity directions, solutions for policy, research and action. *Food and Agriculture Organization*;2012; Rome: Italy. pp: 230-40. Available from: <http://www.fao.org/3/i3004e/i3004e.pdf> Accessed: 24.03.2021.
6. O'Kane G. What is the real cost of our food? Implications for the environment, society and public health nutrition. *Public Health Nutr* 2012;15(2):268-76.
7. Martinez-Gonzalez MA, Garcia-Arellano A, Toledo E, et al. A 14-item Mediterranean diet assessment tool and obesity indexes among high-risk subjects: the PREDIMED trial. *PloS One*, 2012;7(8):43134.
8. Pehlivanoglu EFÖ, Balcioglu H, Ünlüoglu İ. Akdeniz Diyeti Bağlılık Ölçeği'nin Türkçeye uyarlanması geçerlilik ve güvenilirliği. *OTD* 2020;42(2):160-4.
9. T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2017. Ankara, 2019. Erişim Linki: [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-hareketli-hayat-db/Yayinlar/kitaplar/TBSA\\_RAPOR\\_KITAP\\_20.08.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-hareketli-hayat-db/Yayinlar/kitaplar/TBSA_RAPOR_KITAP_20.08.pdf) Erişim Tarihi: 06.07.2021
10. Alkan ŞB, Solak R, Gürbüz E, ve ark. Beslenme ve Diyetetik Bölümü öğrencilerinde yeme davranış bozukluğu ve beden algısı: kesitsel bir çalışma. *Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi* 2019;2(2):38-44.
11. Yılmaz MT, Akın D, Aydın D, ve ark. Tıp Fakültesi Öğrencilerinin antropometrik olarak vücut ölçümlerinin değerlendirilmesi. *Selcuk Med J* 2012;29(1):1-4.
12. Burkhart S, Verdonck M, Ashford T, et al. Sustainability: Nutrition and Dietetic students' perceptions. *Sustainability* 2020;12(3):1072.
13. Özen Ünal G. Diyetisyen ve diyetisyen adaylarının sürdürülebilir beslenme konusundaki bilgi ve tutumlarının değerlendirilmesi. Ankara (Yüksek Lisans Tezi): Hacettepe Üniversitesi; 2019.
14. Gülsöz S. Yirmi yaş ve üzeri bireylerin sürdürülebilir beslenme konusundaki bilgi düzeylerinin ve uygulamalarının değerlendirilmesi. Ankara (Yüksek Lisans Tezi): Başkent Üniversitesi; 2017.
15. Harmon A, Lapp JL, Blair D, et al. Teaching food system sustainability in dietetic programs: need, conceptualization, and practical approaches. *J Hunger Environ Nutr* 2011;6(1):114-24.
16. Innes S, Shephard K, Furnari M, et al. Greening the curriculum to foster environmental literacy in tertiary students studying human nutrition. *J Hunger Environ Nutr* 2018;13(2):192-204.
17. Heidelberger L, Smith C, Robinson-O'Brien R, et al. Registered dietitian nutritionists' perspectives on integrating food and water system issues into professional practice. *J Acad Nutr Diet* 2017;117(2):271-7.
18. Hawkins IW, Balsam AL, Goldman R. A survey of registered dietitians concern and actions regarding climate change in the United States. *Front Nutr* 2015;2(21):1-8.
19. Sarfaty M, Mitchell M, Bloodhart B, et al. A survey of African American physicians on the health effects of climate change. *Int J Environ Res Public Health* 2014;11(12):12473-85.
20. Çelik S, Başaran T, Gökalg MR, ve ark. Hemşirelik ve tıp öğrencilerinin çevre sorunlarına yönelik tutumları. *Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Dergisi* 2016;3(2):91-8.
21. Ulas Kadioglu B, Uncu F. Health sciences students' attitudes towards environmental problems. *Journal of Current Researches on Health Sector* 2018;8(2):285-96.
22. Asvatourian V, Craig T, Horgan GW, et al. Relationship between proenvironmental attitudes and behaviour and dietary intake patterns. *Sustain Prod Consum* 2018;16:216-26.
23. Şahin Bayram S, Aktaş N. Selçuk Üniversitesi öğrencilerinin Akdeniz diyet kalitelerinin değerlendirilmesi. *Bes Diy Derg* 2020;48(3):65-75.
24. Cobo-Cuenca AI, Garrido-Miguel M, Soriano-Cano A, et al. Adherence to the Mediterranean diet and its association with body composition and physical fitness in Spanish university students. *Nutrients* 2019;11(11):2830.
25. Dalgıç GS. Sağlık Bilimleri Fakültesi öğrencilerinin Akdeniz diyetine

- uyumunun değerlendirilmesi. İstanbul (Yüksek Lisans Tezi): Okan Üniversitesi; 2018.
25. Theodoridis X, Grammatikopoulou MG, Gkiouras K, et al. Food insecurity and Mediterranean diet adherence among Greek university students. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2018;28(5):477-85.
  26. Navarro-González I, López-Nicolás R, Rodríguez-Tadeo A, et al. Adherence to the Mediterranean diet by nursing students of Murcia (Spain). *Nutricion Hospitalaria* 2014;30(1):165-72.
  27. Baydemir C, Özgür EG, Balci S. Evaluation of adherence to Mediterranean diet in medical students at Kocaeli University, Turkey. *J Int Med Res* 2018;46(4):1585-94.
  28. Fiore M, Ledda C, Rapisarda V, et al. Medical school fails to improve Mediterranean diet adherence among medical students. *Eur J Public Health* 2015;25(6):1019-23.
  29. Madencioğlu S. Yakın Doęu Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü öğrencilerinin Akdeniz diyetine uyumlarının belirlenmesi üzerine bir araştırma. Lefkoşa (Yüksek Lisans Tezi): Yakın Doęu Üniversitesi;2015.
  30. Nikolajuk P, Zujko K, Zujko K, et al. Assessment of the knowledge and application of the Mediterranean diet among students of dietetics. *Prog Health Sci* 2018;8(2):40.

# Dar Açılı Hastalarda Lazer Periferik İridotominin Ön Kamara Morfolojisi Üzerine Etkisi

## Effect of Laser Peripheral Iridotomy on Anterior Chamber Morphology in Patients with Narrow Angles

 Enver Mirza<sup>1</sup>,  Selman Belviranlı<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

### Makale Tarihleri/Article Dates:

Geliş Tarihi/Recived: 27 Ekim 2021

Kabul Tarihi/Accepted: 12 Mart 2022

Yayın Tarihi/Published Online:

12 Nisan 2022

### Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Enver Mirza,  
Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye  
e mail: envermirza@gmail.com

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

### ÖZET

**Amaç:** Lazer periferik iridotomi (LPI) öncesi ve sonrası Scheimpflug kamera ile belirlenen ön kamara (ÖK) parametrelerindeki değişiklikleri değerlendirmek.

**Gereç ve Yöntem:** Tedavi veya profilaktif amaçlı LPI uygulanan primer açı kapanması şüpheli, primer açı kapanması ve primer açı kapanması glomu olan 20 hastanın 31 gözü çalışmaya dahil edildi. Pentacam Scheimpflug kamera sistemi (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Almanya) kullanılarak santral kornea kalınlığı (SKK), ön kamara derinliği (ÖKD), ön kamara hacmi (ÖKH), ön kamara açısı (ÖKA) ve pupil çapı değerleri LPI öncesinde ve 1 ay sonrasında ölçüldü ve birbirleri ile karşılaştırıldı.

**Bulgular:** LPI'den bir ay sonra, ortalama göz içi basıncının (GİB) 19.8±8.7 mmHg'den 16.4±3.6 mmHg'ye azaldığı kaydedildi (p<0.001). Ortalama ÖKA'nın 24.1±6 dereceden 26.6±6.6 dereceye yükseldiği (p<0.001), ortalama ÖKD'nin 2.11±0.4 mm<sup>3</sup>'ten 2.14±0.4 mm<sup>3</sup>'e arttığı görüldü (p=0.083). Ortalama ÖKH'nin 101.6±36 mm<sup>3</sup>'ten 105.7±38 mm<sup>3</sup>'e yükseldiği (p=0.439), ortalama SKK'nın 540.9±45.9 µm'den 555.4±42.8 µm'ye arttığı görüldü (p=0.018). Ortalama pupil çapının 3.5±1.1 mm'den 3.2±0.5 mm'ye azaldığı tespit edildi (p=0.828).

**Sonuç:** LPI'nin ÖK'nin üç boyutlu morfolojisinde bazı değişiklikler yaptığı tespit edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Lazer periferik iridotomi, Ön kamara, Primer açı kapanması, Scheimpflug kamera

### ABSTRACT

**Purpose:** To evaluate the changes of anterior chamber parameters determined by the Scheimpflug camera before and after laser peripheral iridotomy (LPI).

**Materials and Methods:** Thirty-one eyes of 20 patients with primary angle-closure suspect, primary angle closure, and primary angle-closure glaucoma were included in this study. Central corneal thickness (CCT), anterior chamber depth (ACD), anterior chamber volume (ACV), anterior chamber angle (ACA), and pupil diameter values were compared using the Pentacam Scheimpflug rotating camera system (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany) before and after LPI.

**Results:** At one month after LPI, it was noted that the mean IOP decreased from 19.78±8.74 mmHg to 16.4±3.57 mmHg (p<0.001). The average ACA increased from 24.1±6 degrees to 26.6±6.6 degrees (p<0.001). The average ACD increased from 2.11±0.4 mm<sup>3</sup> to 2.14±0.4 mm<sup>3</sup> (p=0.083). The mean ACV increased from 101.6±36 mm<sup>3</sup> to 105.7±38 mm<sup>3</sup> (p=0.439). The mean CCT increased from 540.9±45.9 µm to 555.4±42.8 µm (p=0.018). The mean pupil diameter decreased from 3.5±1.1 mm to 3.2±0.5 mm (p=0.828).

**Conclusions:** It has been determined that LPI has made some changes in the three-dimensional morphology of the AC.

**Key words:** Laser peripheral iridotomy, Anterior chamber, Primary angle closure, Scheimpflug camera



Atıf yapmak için/ Cite this article as: Mirza E, Belviranlı S. Dar Açılı Hastalarda Lazer Periferik İridotominin Ön Kamara Morfolojisi Üzerine Etkisi. Mev Med Sci. 2022;2(1): 7-9

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



## GİRİŞ

Dar açıya sahip bir göz karakteristik ve belirgin bazı biyometrik özelliklere sahiptir. Bunlar ön kamara derinliğinin dar olması, lens kalınlığının normalden fazla olması, kornea çapının ve kurvatur çapının normalden küçük olması ve kısa aksiyel uzunluktur (1,2). Primer açı kapanması şüphesi (PAKŞ), primer açı kapanması (PAK) ve primer açı kapanması glokomu (PAKG) dar açılı hastalarda karşılaşılan farklı riskli spektrumlardır. PAKG bu spektrumun en önemli türüdür ve dünyadaki körlüğün önde gelen nedenlerinden biridir (3).

Lazer periferik iridotomi (LPİ) akut ve kronik açılı glokomda öncelikli uygulanması gereken tedavi yöntemlerindedir (4). Bu işlem sayesinde iris ve kornea arasındaki açının genişlemesi sağlanarak apozisyonel açı kapanması ve pupiller blok gelişme riski azaltılmakta olup bu etki ile birlikte ön kamarada morfolojik değişiklikler meydana gelmektedir (5). Aynı zamanda LPİ ilerleyen zamanlarda akut atak gelişme ve periferik anterior sineşi (PAS) oluşma riskini azaltarak uzun süreli göz içi basıncı (GİB) kontrolü sağlanmaktadır (4). Gonyoskopi PAKŞ ve/veya PAK olan gözlerde iridokorneal açının değerlendirilmesinde altın standarttır. Ancak korneaya direkt temas gerektirmesi, değerlendirmeyi yapan kişinin belirli bir tecrübenin üzerinde olması gerekliliği açı elemanlarının değerlendirilmesi için standart bir aydınlatmaya ihtiyaç duyulması dezavantajlarıdır (6).

Bu çalışmanın amacı, PAKŞ, PAK veya PAKG olan olguların ön segment parametrelerinde LPİ sonrası erken dönemde meydana gelmesi muhtemel değişikliklerin Scheimpflug kamera ile değerlendirilmesidir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Kliniğinde Ocak 2020 ile Ocak 2021 tarihleri arasında PAKŞ, PAK veya PAKG olan ve LPİ yapılan hastaların dosya kayıtları incelenerek gerçekleştirildi. Çalışmaya LPİ öncesinde ve yapıldıktan sonra birinci aydaki kontrollerinde ölçümleri yapılmış olan hastalar dahil edildi.

Nd-YAG lazer ile LPİ yapılmış 20 hastanın dar açılı olan 31 gözü çalışmamıza dahil edildi. Sekonder açı kapanması (neovasküler, üveitik veya diğerleri) veya daha önce oküler cerrahi geçiren hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dar açıya sahip olan fakik hastalar dahil edildi. LPİ öncesi 5 dakika ara ile 3 kez % 2.5 pilokarpin damlatıldı ve tek seferlik alfa agonist damla uygulandı. Topikal anestezi sonrası, Nd-YAG lazer kullanılarak Abraham iridotomi kontakt lens ile üst kadrana (nazal veya temporal kadrana) LPİ uygulandı. (Güç 1-5 mJ, spot boyutu 200 mikron, pulse sayısı iris kalınlığına bağlı olarak 5-20 pulse arasında). GİB, ön kamara derinliği (ÖKD), ön kamara hacmi (ÖKH), ön kamara açısı (ÖKA),

santral kornea kalınlığı (SKK) ve pupil çapı değerleri LPİ öncesinde ve 1 ay sonrasında Pentacam Scheimpflug kamera sistemi (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Almanya) kullanılarak karşılaştırıldı.

İstatistiksel analizlerde SPSS 22 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM) programı kullanıldı. Lazer öncesi ve sonrası parametreler değişiklik için t test kullanıldı. P değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı fark kabul edildi.

## BULGULAR

LPİ'den bir ay sonra, ortalama GİB'nin  $19.8 \pm 8.7$  mmHg'den  $16.4 \pm 3.6$  mmHg'ye azaldığı kaydedildi ( $p < 0.001$ ). Ortalama ÖKA'nın  $24.1 \pm 6$  dereceden  $26.6 \pm 6.6$  dereceye yükseldiği ( $p < 0.001$ ), ortalama ÖKD'nin  $2.11 \pm 0.4$  mm<sup>3</sup>'ten  $2.14 \pm 0.4$  mm<sup>3</sup>'e arttığı görüldü ( $p = 0.083$ ). Ortalama ÖKH'nin  $101.6 \pm 36$  mm<sup>3</sup>'ten  $105.7 \pm 38$  mm<sup>3</sup>'e yükseldiği ( $p = 0.439$ ), ortalama SKK'nın  $540.9 \pm 45.9$  µm'den  $555.4 \pm 42.8$  µm'ye arttığı görüldü ( $p = 0.018$ ). Ortalama pupil çapının  $3.5 \pm 1.1$  mm'den  $3.2 \pm 0.5$  mm'ye azaldığı görüldü ( $p = 0.828$ ) (Tablo 1).

## TARTIŞMA

LPİ sonrası ön kamarada oluşan değişiklikleri değerlendirmeyi amaçlayan çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Ön kamara değişiklikler, gonyoskopi, ultrason biyometrisi, ön segment optik koherens tomografisi ve Scheimpflug kamera gibi farklı görüntüleme teknikleri kullanılarak incelenmiştir (7-9).

Pentacam cihazında Scheimpflug kamera ile çeşitli kornea, lens ve ön kamara parametreleri değerlendirilebilmektedir. Cihaz ile alınan değerler analiz edilerek ön segmentin üç boyutlu görüntüsü sağlanmaktadır. Scheimpflug kamera non-kontakt bir cihazdır ve geniş bir kullanım alanı mevcuttur. Glukomda ön kamara açısını değerlendirilirken limbusdaki ışık saçılımından dolayı sınırlı rezolüsyon neden olmakla birlikte ölçümlerin tekrarlanabilir olması cihazın bir avantajı olarak gösterilmektedir (10). LPİ, ön ve arka kamara arasındaki GİB gradientini ortadan kaldırarak pupiller bloğu çözmektedir. Literatürde, ÖKA < 26 derece olan gözlerin akut açı kapanması geliştirme riskinin yüksek olduğu ve LPİ'ye ihtiyaç duydukları gösterilmiştir (11). Talajic ve ark. dar açısı olan 37 hastanın 37 gözünde LPİ den bir ay sonra ön kamara parametrelerinin Schiempflug kamera ile değerlendirdiği çalışmalarında ÖKA, ÖKH ve ÖKD'de artış, SKK'da azalma olduğunu belirtilmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermişlerdir. Aynı zamanda GİB ve pupil çapında değişiklik olmadığını göstermişlerdir (12). Antoniazzi ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada, LPİ sonrası PAKŞ, PAK ve PAKG'li hastalarda ÖKH, ÖKA ve ÖKD' de istatistiksel olarak anlamlı artışlar gözlenmiştir (13). Çinde yapılan bir çalışmada PAKŞ ve PAK olan olgularda LPİ öncesi

ve hemen sonrasında Schiempflug kamera ile SKK, santral ÖKD, periferik ÖKD, ÖKH, pupil çapı ve ÖKA parametreleri değerlendirilmiştir. Ortalama pupil çapında anlamlı bir farklılık görülmediği, periferik ÖKD'de artma, ÖKH'de artma ve saat 3 ve 9 kadranında ÖKA'da genişleme olduğu belirtilmiştir. Santral ÖKD'de LPI öncesi ile sonrası arasında anlamlı bir fark olmadığı, SKK'da artış olduğu gösterilmiştir (10). LPI'nin ÖKD derinleştirip derinleştirmedeği konusunda önceki çalışmalar tutarlı değildir. Bazı çalışmalarda ÖKD'nin LPI'den sonra anlamlı olarak arttığı ancak bazı çalışmalarda artmadığı tespit edilmiştir (14, 15). Vryonis ve ark'nın yaptıkları çalışmada 46 olgunun 46 gözünü PAKŞ, PAK, akut açı kapanması, diğer gözde PAKG olanlar ve plato iris konfigürasyonu olarak sınıflandırıldıktan sonra LPI öncesi ve sonrasında Pentacam Schiempflug kamera ile ön kamara parametreleri değerlendirilmiştir. ÖKH, ÖKA parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu, pupil çapı ve ÖKD'de anlamlı bir fark olmadığı, LPI ile lens pozisyonunda da değişiklik olmadığı gösterilmiştir (7).

Literatürdeki yayınların sonuçlarının birbirinden farklı olduğu görülmektedir. Farklı sonuçların nedeni çalışmalarda yapılan ölçümlerin LPI'den sonraki farklı zamanlarda değerlendirilmesinden kaynaklanabilir. Profilaktif ve tedavi amaçlı yapılan LPI'nin ön segment anatomisinde yaptığı değişikliklerin genellikle kısa dönem sonuçları incelenmiştir. Biz de yaptığımız çalışmada LPI'den 1 ay sonra dar açılı gözlerde GİB'de belirgin düşüş, ÖKA, ÖKH ve SKK'da belirgin artış olduğunu gördük. Her iki gözün dahil edilmesi, nispeten küçük örneklem büyüklüğü, rastgele olmayan tasarım ve sağlıklı kontrollerin olmaması çalışmamızın kısıtlamalarıdır. Sonuç olarak çalışmamızda dar açılı gözlerde LPI sonrası 1. ayda ön kamara parametrelerinde önemli değişiklikler olduğu görülmüştür. Yine de LPI yapıldıktan sonra uzun süre takip edilen dar açılı gözlerle sahip olan hastalarda LPI'nin ön kamara parametrelerine olan etkileri daha belirgin olarak ortaya konabilir. Bu nedenle çok sayıda hastanın katıldığı ve uzun süre takibin yapılabildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Çıkar Çatışması:** Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

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

**Sorumlu Yazar:** Enver Mirza, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye  
**e-mail:** envermirza@gmail.com

#### KAYNAKLAR

1. Sihota R, Lakshmaiah NC, Agarwal HC, et al. Ocular parameters in the subgroups of angle closure glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol* 2000;28:253-8.
2. Congdan NG, Youlin Q, Quigley H, et al. Biometry in primary

- open angle glaucoma among chinese, white, and black populations. *Ophthalmology* 1997;104:1489-95.
3. Congdon N, Wang F, Tielsch JM. Issues in the epidemiology and population-based screening of primary angle-closure glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1992;36:411-23.
4. Sauder DC. Acute closed angle glaucoma and Nd-Yag laser iridotomy. *Br J Ophthalmol* 1990;74:523-5.
5. Saw SM, Gazzard G, Friedman DS. Interventions for angle-closure glaucoma: An evidence-based update. *Ophthalmology* 2003;1869-78:quiz1878-69.
6. See JL, Chew PT, Smith SD, et al. Changes in anterior segment morphology in response to illumination and after laser iridotomy in Asian eyes: An anterior segment OCT study. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1485-9.
7. Vryonis N, Nikita E, Vergados I, et al. Anterior chamber morphology before and after laser peripheral iridotomy determined by Scheimpflug technology in white patients with narrow angles. *J Glaucoma* 2013;22:679-83.
8. Ishikawa H, Inazumi K, Liebmann JM, et al. Inadvertent corneal indentation can cause artifactual widening of the iridocorneal angle on ultrasound biomicroscopy. *Ophthalmic Surg Lasers* 2000;31:342-5.
9. Radhakrishnan S, See J, Smith SD, et al. Reproducibility of anterior chamber angle measurements obtained with anterior segment optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:3683-8.
10. Li S, Wang H, Mu D, et al. Prospective evaluation of changes in anterior segment morphology after laser iridotomy in Chinese eyes by rotating Scheimpflug camera imaging. *Clin Experiment Ophthalmol* 2010;38(1):10-4.
11. Pakravan M, Sharifipour F, Yazdani S, et al. Scheimpflug imaging criteria for identifying eyes at high risk of acute angle-closure. *J Ophthalmic Vis Res* 2012;7:111-7.
12. Talajic JC, Lesk MR, Nantel-Battista M, et al. Anterior segment changes after pilocarpine and laser iridotomy for primary angle-closure suspects with Scheimpflug photography. *J Glaucoma* 2013;22(9):776-9.
13. Antoniazzi E, Pezzotta S, Delfino A, et al. Anterior chamber measurements taken with Pentacam: an objective tool in laser iridotomy. *Eur J Ophthalmol* 2010;20(3):517-22.
14. Gazzard G, Friedman DS, Devereux JG, et al. A prospective ultrasound biomicroscopy evaluation of changes in anterior segment morphology after laser iridotomy in Asian eyes. *Ophthalmology* 2003;110:630-8.
15. Lei K, Wang N, Wang L, et al. Morphological changes of the anterior segment after laser peripheral iridotomy in primary angle-closure. *Eye* 2009;23:345-50.

# Kadans ve Kadans'ı Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi

## Evaluation of The Cadence and The Factors Affecting The Cadence

 Hüseyin Cahit Öztekin<sup>1</sup>,  Meryem Esmâ Düğ<sup>2</sup>,  Ali Keleş<sup>3</sup>,  Rabia Haşimoğlu<sup>2</sup>,  Mehmet Akif Güler<sup>4</sup>,  
 Cengiz Kadiyoran<sup>2</sup>,  Mehmet Tuğrul Yılmaz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi,  
Zübeyde Hanım S.M.Y.O., Niğde, Türkiye

<sup>2</sup>Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp  
Fakültesi, Anatomi A.B.D., Konya, Türkiye

<sup>3</sup>Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi,  
S.H.M.Y.O. Karaman, Türkiye

<sup>4</sup>Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri  
Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon,  
Konya, Türkiye

### Makale Tarihleri/Article Dates:

Geliş Tarihi/Recived: 23 Kasım 2021

Kabul Tarihi/Accepted: 28 Şubat 2022

Yayın Tarihi/Published Online:

12 Nisan 2022

### Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Hüseyin Cahit Öztekin,  
Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi,  
Zübeyde Hanım Sağlık Hizmetleri Meslek  
Yüksekokulu, Terapi ve Rehabilitasyon,  
Niğde, Türkiye  
e mail: hoztekin@ohu.edu.tr

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

### ÖZET

**Amaç:** Kadans, bireye göre değişebilen ve genellikle dakikadaki adım sayısı olarak hesaplanan bir değerdir. Baropedometre ise ayak altındaki basınç dağılımını ölçerek ayak dinamiğinin ayrıntılı analizini sağlamaktadır. Ayrıca klinikte ve araştırmalarda kadans'ın dışında ayak hastalıklarının değerlendirilmesi ve ölçümünde de kullanılmaktadır.

**Yöntemler:** Çalışmamızda 2014 model Diasu by Sani Corporate'nin baropedometre cihazı kullanılarak; sağ ve sol ayak için ayrı kadans değerleri (adım/dk) hesaplanmıştır. Bu çalışmaya dahil edilen 101 bireyin yaş, kilo, boy gibi demografik verileri kaydedilmiştir. Kaydedilen bu verilerden yürüyüşlerin ortalamaları değerlendirmeye alınmıştır. Elde edilen veriler SPSS 25.0 paket programında Independent Samples Test ile değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Erkek sağ ve sol kadans değerleri sırasıyla 58,07±23,77 adım/dk., 58,18±24,67 adım/dk. olarak ölçülürken kadın bireylerde ise bu değerler sağda 55,87±22,89 adım/dk; solda ise 56,75±21,52 adım/dk. dir. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda kadans ile ölçüm verileri arasında anlamlı fark bulunamamıştır (p>0.05).

**Sonuç:** Literatürler incelendiğinde kadans, diğer yürüyüş parametreleri ile beraber hastalık ve yaşlanma değişimlerini incelemektedir. Sağlıklı bireylerde demografik bilgilere bağlı kadans değişiminin anlamlı olmaması bize kadans'ın sağlıklı bireylerde sadece hastalığa yakalandıklarında değişebileceğini düşündürmüştür. Kadans'daki değişim, yürüme hızı ve adım mesafesine bağlı olduğu belirlenen çalışmalar dikkate alınarak daha sonraki çalışmalarda yürüyüşün bu parametrelerinin de değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmüştür. Literatürde kadans'ın yaşla birlikte arttığını bildiren çalışmalar mevcuttur. Fakat literatürde ayak taban basıncı ile kadans'ı direkt ilişkilendiren çalışmaya rastlanılmamıştır. Çalışmamızın kadans'ı etkileyen faktörleri ortaya koyan diğer çalışmalar için yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Baropedometre, Kadans, Yürüme

### ABSTRACT

**Purpose:** Cadence is a value that can vary from person to person and is usually calculated as the number of steps per minute. Baropedometer, on the other hand, provides detailed analysis of foot dynamics by measuring the pressure distribution under the foot. In addition to cadence, it is also used in the evaluation and measurement of foot diseases in clinics and studies.

**Methods:** In our study, using 2014 model Diasu by Sani Corporate's baropedometer device; Separate cadence values (step/min) were calculated for the right and left feet. Demographic data such as age, weight and height of 101 individuals included in this study were recorded. The averages of the walks were taken into consideration from these recorded data. The obtained data were evaluated with Independent Samples Test in SPSS 25.0 package program.

**Result:** Male right and left cadence values were 58,07±23,77 steps/min, 58,18±24,67 steps/min, respectively. while in female individuals, these values were 55,87±22,89 steps/min on the right; on the left 56,75±21,52 steps/min. As a result of the statistical analysis, no significant difference was found between cadence and measurement data (p>0.05).

**Conclusion:** When the literature is examined, cadence examines the changes in disease and aging along with other gait parameters. The insignificance of cadence change in healthy individuals due to demographic information made us think that cadence can only change in healthy individuals when they are diagnosed with the disease. Considering the studies stating that the change in cadence depends on walking speed and stride distance, it was thought that these parameters of gait should also be evaluated in future studies. There are studies in the literature reporting that cadence increases with age. However, no study has been found in the literature that directly correlates sole pressure with cadence. We think that our study will be a guide for other studies that reveal the factors affecting cadence.

**Key words:** Baropedometer, Cadence, Walk



Atıf yapmak için/ Cite this article as: Öztekin HC, Düğ ME, Keleş A, Haşimoğlu R, Güler MA, Kadiyoran C, Yılmaz MT. Kadans ve Kadans'ı Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi. Mev Med Sci. 2022;2(1): 10-14

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

## GİRİŞ

Hareket etmek amacıyla, en az bir ayağın yer ile temas edecek şekilde hem destek hem de ilerlemek için iki bacağın birlikte kullanılmasına yürüme denir. Yürüme döngüsü; sürekli kendini tekrar eden yürüme hareketlerinden oluşur. Ayrıca yürüme analizlerinde yürüme hızı, adım uzunluğu, iki adım uzunluğu, kadans ve hız gibi terimler kullanılmaktadır. Çalışmamızın temelini oluşturan kadans ise, birim zamanda atılan adım sayısı (adım / zaman) olarak tanımlanmaktadır (1,2).

Yürüme analizi, M.Ö 384 yılında, insan yürüyüşünü teorik olarak analiz etmeye başlayan Aristoteles ile başlamıştır. 1836'da Eduard ve Wilhelm Weber kardeşler, yürüme hızının adım uzunluğu ve kadans üzerindeki etkisini göstermek için bir kronometre, ölçüm bandı ve bir teleskop kullanarak mevcut yürüyüş deneylerini genişletmişlerdir. Ayaktaki kuvvetleri ölçmek için basınç dönüştürücüleri olan bir ayakkabıyı icat eden Marey ve Carlet (1849-1892) modern ölçüm teknolojilerine ilk adımı atmışlardır. İlk üç boyutlu yürüyüş analizi Alman matematikçi Otto Fischer (1861-1917), video tabanlı bir hareket izleme sistemi ise cerrah David Sutherland ve mühendis John Hagy (1972) tarafından yapılmıştır (3,4). Pedobarografi ile ayak taban basınç ölçümlerine 1980'li yıllarda başlanmıştır (5). Günümüzde modern analizler, yürüme analizi laboratuvarlarında gerçekleştirilmektedir (6). Pedobarografi araştırmacılar ve klinisyenler tarafından ayak yapısının incelenmesi için kullanılmaktadır (7).

Bazı yürüme analizi laboratuvarlarında, bu standart teknikler haricinde baropodometre ve metabolik enerji ölçüm sistemleri de bulunabilmektedir (8). Baropodometre, ayak altındaki basınç dağılımını ölçerek ayak dinamiğinin ayrıntılı bir analizini sağlar. Basınç dağılımı, belirli ayak bölgesine göre veya karşı tarafla karşılaştırmalı olarak mutlak değerlerle (genellikle N / cm<sup>2</sup> veya kPa / cm<sup>2</sup> cinsinden) gösterilebilir (3).

Baropodometre, yürüme esnasında yerin tepki kuvvetinin hassas bir şekilde ölçülmesine yardımcı olmaktadır. Yere temas eden ayağın, objektif olarak taban basıncının karşılaştırılmasını ve değerlendirilmesini sağlar. Klinikte ayak tabanında ortaya çıkan patolojilerin değerlendirilmesi için kullanılmaktadır. Örneğin, basınç artışı olan bir diyabetik ayak hastasında, bu basınç artışının varlığı, ülser gelişmeden önce baropodometre kullanılarak tespit edilerek önlem alınabilir (1,8,9).

Ayak biyomekaniğini değerlendirirken plantar basınçların ölçümü gereklidir. Çünkü patolojik ve normal yürüyüş arasındaki plantar basınç farklılıklarının, ekstremitte biyomekaniğindeki değişikliklerden mi yoksa sadece kadans değişikliklerini mi yansıttığını belirlemek önemlidir (10).

Hareket veya yürüme analizi spor biliminde veya temel biyomekanik araştırmaların dışında klinik teşhis, fonksiyonel

iyileşmeyi izleme ve kas-iskelet rehabilitasyonunda çok değerli bir araç haline gelmiştir. Özellikle serebral palsi gibi nörolojik bozukluklarda, ayak cerrahisinde, ortopedik teknolojisinde ve alt ekstremitte amputasyonlarından sonra hastalarda kullanımı belirgin hale gelmiştir (3).

Çalışmamızda baropodometre kullanılarak cinsiyet, boy, kilo, sağ ve sol ayak taban temas alanı ve ortalama basınç değerlerinin kadans üzerindeki etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## YÖNTEMLER

Çalışmamızda tek bir merkezde ve aynı cihaz ile ölçümleri yapılan 101 bireyin (bilgilendirilme yapıp onam formu alınarak) cinsiyet, yaş, kilo (kg), boy (cm) değerlerinin kadans üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Çalışma kapsamında kas-iskelet sistemini etkileyen nörolojik rahatsızlığı olanlar (multiple skleroz ve benzeri rahatsızlıklar, hemipleji, parapleji, monopleji, myastonia gravis, muskuler distrofiler, nöropatiler vb., alt ekstremitteyi etkileyen ortopedik rahatsızlıkları olanlar (ekstremiteler arası boy eşitsizliği, alt ekstremitede sekel bırakmış travmalar, kalça diz ve ayak bileği protezi olanlar, kalça çıkığı olanlar, diz ekleminin hiperextansiyonda olması), Alt ekstremitte duyusunu ve eklemlerini etkileyecek metabolik rahatsızlıkları olanlar (diabetes mellitus ve duyuyu etkileyecek rahatsızlıklar, romatoid artrit, osteoartrit, juvenil artrit, sistemik lupus eritematus vb.) çalışma dışında tutulmuştur.

Bireylerin vücut ağırlıkları 100 gr hassasiyetli Swan RGZ160 Boy Ölçerli Medikal Baskül ile ölçülmüştür. Boy ölçme çubuğu terazinin üzerine monte edilerek birlikte kullanılabilir. Boy ölçme çubuğu istenildiğinde duvara da monte edilerek kullanılabilir. Boy ölçme çubuğu paslanmaz Anodize Alüminyumdan imal edilmiştir. 1 mm hassasiyet ile ölçüm imkanı sunar. Ürünün platform boyutları 372mm x 272mm dir. Boy ölçer baskül boyutu ise 535mm x 275mm x 940mm dir. Tartı bölümünün azami kapasitesi 200 kilogramdır. Asgari kapasite ise 2 kilogramdır. Boy ölçer baskül 100 gram tartım hassasiyetine sahiptir. Boy ölçme bölümünün ölçüm aralığı 70cm-190cm skalasındadır. Ölçüm hassasiyeti 0.5 santimetredir. Ürünün ağırlığı 13 kilogramdır. Güç adaptörü AC 220V'dur ve şarj edilebilir bataryalıdır. Boy ölçümü ise yine aynı cihazla ayak tabanı ve başın en üst noktası arası mesafe 0,5 cm hassasiyetinde olarak çıplak ayakla, ayakta dik dururken derin inspirasyon sırasında başa temas eden zemine paralel çubuk ile ölçüm gerçekleştirilmiştir. Diasu baropodometre (Sani Corporate Elettromedicali presso Sani Corporate S.r.l. Rome, Latium, Italy) cihazı kullanılarak; cihazın 3 metrelik yürüme platformunda çıplak ayak ile, ayağın taban kısmı zemine tam basacak şekilde, sağ-sol kol salınımlı olarak, 2 gidiş ve 2 geliş olmak üzere toplam 12 metre yürüyüş ile sağ ve sol ayak için ayrı ayrı kadans değerleri

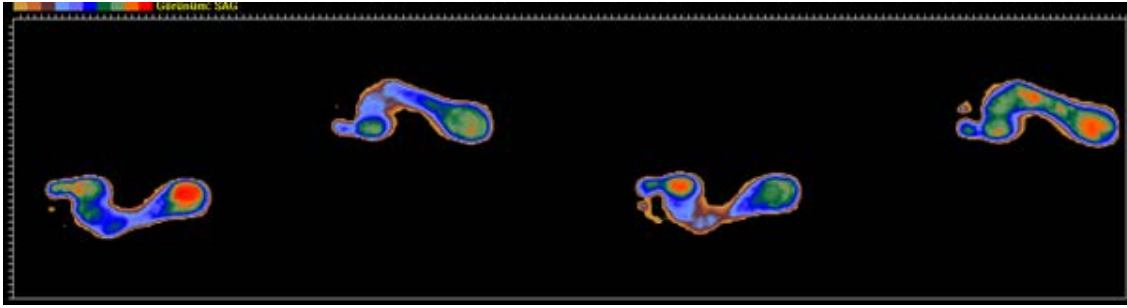




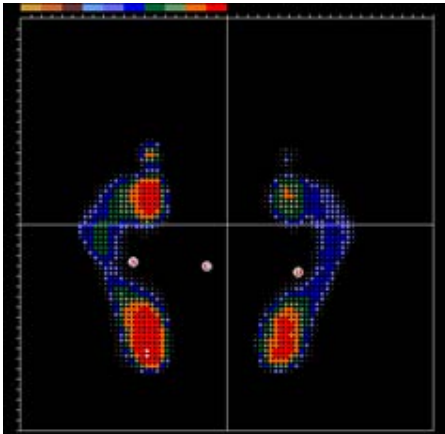
**Resim 1.** Baropedometre ölçüm cihazı yürüyüş platformu



**Resim 2.** Ölçüm esnasında çalışmaya katılan bir bireyin Baropedometre ölçüm cihazında almış olduğu pozisyon. Cihaz üzerindeki üçgen alan ve karşı duvarda bulunan kırmızı alan.



**Resim 3.** Ayağın dinamik padobarografik değerlendirilmesi.



**Resim 4.** Ayağın statik padobarografik değerlendirilmesi.



**Resim 5.** Dinamik ölçüm pozisyonu

**Tablo 1.** Erkek ve kadın bireyler için demografik veriler.

Cinsiyet	n	Kilo			Boy			Yaş		
		Min	Maks	Ort±SS	Min	Maks	Ort±SS	Min	Maks	Ort±SS
Erkek	49	60	130	85,77 ±16,27	130	189	173,18 ±10,09	20	68	44,51 ±14,52
Kadın	52	47	115	76,17 ±15,12	148	177	162,50±6,77	20	69	44,75 ±14,64

(n: Birey sayısı, Min: minimum değer, Max: maksimum değer, Ort±SS: ortalama-standart sapma)

**Tablo 2.** Erkek ve kadın bireyler için sağ-sol kadans P değerleri.

Cinsiyet	n	Kadans Sağ Ort±SS	P	Kadans Sol Ort±SS	P
Erkek	49	58,07±23,77	,836	58,18±24,67	,543
Kadın	52	55,87±22,89		56,75±21,52	

(n: Birey sayısı, Min: minimum değer, Max: maksimum değer, Ort±SS: ortalama-standart sapma, p&gt;0.05)

hesaplanmıştır (Resim1-5).

Çalışmamız T.C. Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulundan 27.04.2020 tarihli 14567952-050/579 sayılı kararı ile etik onayı almıştır.

#### İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi ise SPSS-25 programında Independent Samples Test kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu test ile cinsiyet-kadans (sağ kadans, sol kadans) değerleri karşılaştırılmış ve bulgular kısmında Tablo.2'de p değeri ile birlikte verilmiştir. Ayrıca demografik veriler SPSS-25 programında Descriptive Statics ile belirlenip Tablo.1'de detaylı olarak verilmiştir.

#### BULGULAR

Erkek bireyler için sırasıyla kilo, boy ve yaş ile ilgili demografik veriler 85,77 ±16,27 kg, 173,18 ±10,09 cm ve 44,51 ±14,52 yaş iken kadın bireylerde 76,17 ±15,12 kg, 162,50±6,77 cm, 44,75 ±14,64 yaş olarak bulunmuştur (Tablo 1). Erkek sağ ve sol kadans değerleri sırasıyla 58,07±23,77 adım/dk., 58,18±24,67 adım/dk. olarak ölçülürken kadın bireylerde ise bu değerler sağda 55,87±22,89 adım/dk; solda ise 56,75±21,52 adım/dk. dir. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda kadans ile ölçüm verileri arasında anlamlı fark bulunamamıştır (p>0.05) (Tablo 2).

#### TARTIŞMA

Yürüyüşü analiz etmek için teknolojinin ilerlemesiyle birçok yöntem geliştirilmiştir. Günümüzde yürüme değerlendirmelerinde baropedometreler, kantitatif ve kinetik yürüme analiz sistemleri, video analiz sistemleri ve giyilebilir teknolojiler kullanılmaktadır. Teknolojik metotlar yürüyüş analizleriyle ilgili geçerlilik ve güvenilirliği daha yüksek bilgiler vermektedirler (11). Yürüyüş kinetik, kinematik ve temporal verilere sahiptir. Temporal verilerden birisi olan kadans, yürüyüşü kişiye özel hale getiren kimlikel bir parametredir

(12). Kadansın ayarlanması mezensefalon veya spinal düzeydeki lokomotor bölgeler tarafından düzenlenmektedir (13).

Brian ve ark. tarafından gerçekleştirilmiş olan güç, kadans ve kas aktivasyonlarını içeren çalışmada kaslar üzerine elektrot bağlamak suretiyle kadansa dair bir output ortaya koymaya çalışmışlardır. Bu çalışmalarında dört başlık altında veri çıkışları değerlendirmişler ve elde ettikleri sonuçları paylaşmışlardır. Bu verilerden kadansa dair ilk değerlendirme verileri 57±3,1 iken son değerlendirme verileri 99±4'tür. Çalışmalarından elde ettikleri tüm veriler çalışmamızdaki kadın bireylerin verilerinden yüksek iken, ilk elde ettikleri veriler çalışmamızdaki erkek bireylerde yüksektir. Fakat diğer veriler karşılaştırıldığında brain ve ark. elde ettiği veriler yüksektir (12). Ata ve ark. ise yaptıkları çalışmada sağlıklı genç bireylerde kadans, yürüme hızı ve denge arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Elde ettikleri verilerde kadın ve erkek bireylerden elde ettikleri veriler arasında anlamlı bir fark olmadığını ortaya koymuşlardır. Benzer şekilde çalışmamızda da anlamlı bir fark bulunamamıştır (14).

Günlük yaşamda ve hastalıklarla beraber kadansda değişimlerin olduğu söylenmektedir. Aynı anda birden fazla aktivite yapmak yapılan aktivitelerde kalitenin değişmesine neden olmaktadır. Elde taşınan eşyalar, günlük yaşam aktivitelerinde kullanılan nesnelere, kol salınımlarını azaltan fonksiyonlara bağlı olarak kadans sayısı artmaktadır (15). Jackson ve ark. elde taşınan kitapların veya istemli olarak kolların salınımı durdurulduğunda gövde rotasyonunu azalttığını ve kadansı etkilediğini bildirmiştir (16). Kyeongjin ve ark. ikili motor görevlendirmeye yürüyüş hızı, kadans, adım uzunluğu ve çift adım uzunluğunda bir azalma bulmuştur (17). Agner ve ark. yaşlı ve genç bireylerde ikili görevlendirmeye yürüyüş hızları ve kadansları her iki yaş grubunda arttığını tespit etmişlerdir (18).

Ford ve ark. parkinson gibi nörolojik hastalıklarda kadansın arttığını bildirilmiştir. Parkinson hastalarına

duyusal girdi oluşturarak 8 haftalık yürüme rehabilitasyonu sonucunda yürüme hızı ve kadansında düzelmeler görmüştür (19). Mehrholz ve ark. parkinsonlu hastalarda treadmill yürüme eğitiminin yürüme hızını arttırdığı ancak kadansı etkilemediğini söylemişlerdir (20). Yögev ve ark. Parkinson hastalarında çift görevlendirme eğitimi sayesinde kadans, adım uzunluğu ve yürüyüş hızının azaldığı belirtilmiştir (21). Kadansın yürümenin bazı parametreleri (yürüme hızı, adım genişliği), hastalık, rehabilitasyon programları ve çevresel etmenlere bağlı olarak müdahaleye bağlı değişime duyarlı olduğu görülmektedir. Çalışmamızda kilo, boy, cinsiyet, sağ ve sol ayak taban temas alanı ve ortalama basınç değerlerinin kadans üzerindeki etkisi incelenmiştir. Baropodometre ile ölçülen bu verilerin kadansa anlamlı olarak bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Obeziteyle beraber taban yüzey alanı ve basıncında anlamlı bir artışın olduğu bilinmektedir (22). Taban yüzey alanının ve basıncının artması kadans üzerinde bir etkiye sebep olmadığı bulunmuştur. Obezitenin kadansı etkilemediği düşünülmüştür. Ayrıca çalışmamızda cinsiyetin kadans üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı da görülmüştür.

## SONUÇ

Yürüyüş, gravite merkezinin sagittal düzlemde öne doğru yer değiştirmesi ile birlikte gövdenin ve ekstremitelerin ritmik alternatif hareketleri olarak tanımlanmaktadır. Literatürde kadansın yaşla birlikte arttığını bildiren çalışmalar mevcuttur. Ayrıca farklı hastalık gruplarında kadansı etkileyen faktörler üzerinde çalışmalar mevcuttur. Fakat literatürde ayak taban basıncı ile kadansı direkt ilişkilendiren çalışmaya rastlanılmamıştır. Çalışmamızın kadansı etkileyen faktörleri ortaya koyan diğer çalışmalar için yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.

**Çıkar Çatışması:** Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

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

**Sorumlu Yazar:** Hüseyin Cihat Öztekin, Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Zübeyde Hanım S.M.Y.O, Niğde, Türkiye  
**e-mail:** hoztekin@ohu.edu.tr

## KAYNAKLAR

1. Kanatlı U, Yetkin H, Songür M, et al. Yürüme analizinin ortopedik uygulamaları. Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği Dergisi 2006;5(1-2),53-9.
2. Tutuş N. Kronik inmeli hastalarda gastrocnemius kası spastisitesinin yürüme simetrisi ve gövde kontrolüne etkisi (Master's thesis, İnönü Üniversitesi/Sağlık Bilimleri Enstitüsü/Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı). 2021.
3. Klöpfer-Krämer I, Brand A, Wackerle H, et al. Gait analysis–Available platforms for outcome assessment. Injury 2020;51,S90-6.

4. Baker R. The history of gait analysis before the advent of modern computers. Gait & posture 2007;26(3),331-42.
5. Tuna H. "Ayak hastalıklarında pedobarografik değerlendirme. Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation 2005;51.2.
6. Kala Y, and Bol H. "Yürüme analizi: Hasta değerlendirmesi ve hazırlığı. TOTBİD Dergisi 2014;13:325-30.
7. Altun Y. Bilgisayar destekli tasarım ve üretim (CAD/CAM) teknolojisi ile üretilen korseleri kullanan adolesan idiopatik skolyozlu bireylerde postüral denge ve plantar basıncın incelenmesi (Master's thesis, İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü). 2020.
8. Hurkmans HLP, Bussmann JBJ, Benda E, et al. Techniques for measuring weight bearing during standing and walking. Clinical Biomechanics. 2003;18: 576-89.
9. Armstrong DG, Peters EJ, Athanasiou KA, et al. Is there a critical level of plantar foot pressure to identify patients at risk for neuropathic foot ulceration? J Foot Ankle Surg 1998;37:303-7.
10. Zhu H, Wertsch JJ, Harris GF & Alba HM. Walking cadence effect on plantar pressures. Archives of physical medicine and rehabilitation. 1995;76(11),1000-5.
11. Koçak A. Spastik Hemiparetik ve Diparetik Serebral Paralizili Çocuklarda İkili Görevin Yürüme Hızı ve Kadansa Etkisi (Master's thesis, Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü). 2019.
12. Macintosh BR, Neptune RR, Horton JF. Cadence, power, and muscle activation in cycle ergometry. Med. Sci. Sports Exerc. Vol. 2000;32, No.7,pp.1281-7.
13. Altun AM, Özbek SE, Zarifoğlu M, et al. Parkinson Hastalığında yürüme ve dengenin değerlendirilmesi. Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Dergisi 2013;16.1-2,1-8.
14. Ata H, Sermenli AN, Can HB, et al. Sağlıklı Genç Bireylerde Kadans, Yürüme Hızı ve Denge Arasındaki İlişkinin İncelenmesi, Cinsiyete ve Vücut Kütle İndeksine Göre Karşılaştırılması. 7. International Trakya Family Medicine Congress, 2018;0568, 295-7.
15. Hodges BH, Lindhie O. Carrying babies and groceries: The effect of moral and social weight on caring. Ecol Psychol 2006;18:93-111.
16. Erdoğan AT, Dal U, Maraşlıgil B, et al. Üst ekstremitelerdeki kısıtlanmanın yürüme enerji tüketimine ve dengeye etkisi. Turkish Journal of Physical Medicine & Rehabilitation 2016;62.4,329-36.
17. Kyeongjin Lee. Effects of single and dual tasks during walking on spatiotemporal gait parameters of community-dwelling older. J. Phys. Ther. Sci. 2017;29:874-1877.
18. Agner S, Bernet J, Brühlhart Y, et al. Spatiotemporal gait parameters during dual task walking in need of care elderly and young adults Z Gerontol Geriat. DOI:2015;10.1007/s00391-015-0884-1.
19. Ford MP, Malone LA, Nyikos I, et al. Gait training with progressive external auditory cueing in persons with Parkinson's disease. Arch Phys Med Rehabil 2010;91:1255-61.
20. Mehrholz J, Friis R, Kugler J, et al. Treadmill training for patients with Parkinson's disease. Cochrane Database Syst Rev 2010;20:CD007830.
21. Yögev G, Giladi N, Peretz C, et al. Dual tasking, gait rhythmicity, and Parkinson's disease: Which aspects of gait are attention demanding? European Journal of Neuroscience 2005;22 (5),1248-56.
22. Süzen A, Yıldız Z, Yılmaz T. LSTM tabanlı Derin Sinir Ağı ile Ayak Taban Basıncı Verilerinden VKİ Durumlarının Sınıflandırılması. Bitlis Eren Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi, 2019;8 (4),1392-8.

# Determination of the Rate of Treatment with Over or Underdose of Patients Under Levothyroxine Replacement Therapy

## Levotiroksin Replasman Tedavisi Alan Hastaların Yüksek veya Yetersiz Doz ile Tedavi Edilme Oranlarının Belirlenmesi

 Mehmet Kılınç<sup>1</sup>,  Feridun Karakurt<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Necmettin Erbakan University, Meram Faculty of Medicine, Division of Clinical Immunology and Allergy, Department of Internal Medicine, Konya, Turkey

<sup>2</sup>Necmettin Erbakan University, Meram Faculty of Medicine, Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, Konya, Turkey

### Makale Tarihleri/Article Dates:

Geliş Tarihi/Received: 13 Aralık 2021

Kabul Tarihi/Accepted: 28 Şubat 2022

Yayın Tarihi/Published Online:

12 Nisan 2022

### Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Mehmet Kılınç,

Necmettin Erbakan University, Meram Faculty of Medicine, Division of Clinical Immunology and Allergy, Department of Internal Medicine, Konya, Turkey

e mail: mehmet915002@hotmail.com

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

### ÖZET

**Amaç:** Primer hipotiroidizm, hipotiroidizm vakalarının %95'inden fazlasını oluşturur. Primer hipotiroidili hastaların levotiroksin sodyum (LT4) replasman tedavisi ile hedeflenen tiroid uyarıcı hormon (TSH) düzeyine ulaşarak ötiroid hale gelmesi amaçlanır. Bu çalışmada optimal tedavi edilemeyen hastaların değerlendirilmesi ve aşırı doz veya eksik doz ile tedavi edilen hasta sıklığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Yöntemler:** Bu retrospektif çalışma, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi hastanesinde Ocak 2015 ile Aralık 2016 tarihleri arasında takip edilmiş olan 18 yaş üzeri, tiroid malignitesi olmayan, son 6 aydır sabit doz LT4 replasman tedavisi alan primer hipotiroidi tanılı 500 hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. Hastaların tiroid hormon durumunu belirlemek için serum TSH, serbest triiyodotironin (sT3) ve serbest tiroksin (sT4) seviyeleri kullanılmıştır. Tüm hastaların vücut kitle indeksi (VKİ) değerlendirilmiştir. Hastaların düşük yoğunluklu lipoprotein(LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein(HDL), çok düşük yoğunluklu lipoprotein(VLDL), trigliserit ve total kolesterol verileri analize dahil edildi.

**Bulgular:** LT4 replasman tedavisi alan hastaların %66,8'inde (n=334) TSH seviyeleri istenen hedef aralığında değildi. Hastaların %50,8'inde TSH düzeyi istenen hedef aralığından yüksekken (yetersiz dozla tedavi), hastaların %16,0'ında TSH düzeyi istenen hedef aralığından düşüktü (fazla dozla tedavi). Hastaların sadece %20,6'sı normal vücut ağırlığındaydı. Dislipidemi prevalansı erkeklerde %69,2, kadınlarda %68,9'du ve cinsiyetler arasında anlamlı farklılık yoktu (p = 0.968).

**Sonuç:** Çalışmamızda LT4 replasman tedavisi altındaki çoğu hastanın istenen TSH aralığında olmadığı görüldü. LT4 tedavisi ile serum TSH seviyeleri normalize edilemediğinde disiplinler arası bir tanısal yaklaşım ve dikkatli öykü alınması gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Primer hipotiroidizm, Hedef TSH, Aşırı doz, Yetersiz doz, Dislipidemi

### ABSTRACT

**Purpose:** Primary thyroid disease accounts for over 95 percent of cases of hypothyroidism. It is aimed that patients with primary hypothyroidism become euthyroid by reaching the target thyroid stimulating hormone (TSH) level with levothyroxine sodium (LT4) replacement therapy. In this study, it was aimed to evaluate the patients who could not be treated optimally and to determine the frequency of patients treated with overdose or underdose.

**Methods:** This retrospective study was carried out on 500 patients diagnosed with primary hypothyroidism who were followed up at Necmettin Erbakan University Meram Faculty of Medicine hospital, are over 18 years of age, without thyroid malignancy, and who had been receiving fixed dose LT4 replacement therapy for the last 6 months between January 2015 and December 2016. Serum TSH, free triiodothyronine (fT3) and free thyroxine (fT4) levels were used to determine the thyroid hormone status of the patients. Body mass index (BMI) of all patients were evaluated. Low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL), very low density lipoprotein (VLDL), triglyceride and total cholesterol data of the patients were included in the analysis.

**Results:** TSH levels were not within the desired target range in 66.8% (n=334) of patients under LT4 replacement therapy. While TSH level was higher than the desired target range in 50.8% of the patients (treatment with underdose), 16.0% of the patients had TSH levels below the desired target range (treatment with overdose). Only 20.6% of the patients had normal body weight. The prevalence of dyslipidemia was 69.2% in men and 68.9% in women and there was no significant difference between the genders (p = 0.968).

**Conclusion:** In our study, it was observed that most patients under LT4 replacement therapy were not in the desired TSH range. When serum TSH levels cannot be normalized with LT4 therapy, an interdisciplinary diagnostic approach and careful history should be taken.

**Key words:** Primary hypothyroidism, Target TSH, Overdose, Underdose, Dyslipidemia



Atıf yapmak için/ Cite this article as: Kılınç M, Karakurt F. Determination of the Rate of Treatment with Over or Underdose of Patients Under Levothyroxine Replacement Therapy. Mev Med Sci. 2022;2(1): 15-21

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



## INTRODUCTION

The prevalence of primary hypothyroidism, which is one of the most common endocrinological diseases, has been reported between 3.8-4.6% in the general population, and its annual incidence has been reported as 4.1/1,000 in women and 0.6/1,000 in men(1). It may progress asymptotically, as well as symptomatic such as decreased quality of life, mood disorders, fatigue, cold intolerance. Levothyroxine sodium (LT4) replacement therapy is used in the treatment. Symptoms and signs of hypothyroidism are not specific or sensitive to the disease. Therefore, treatment follow-up is often performed biochemically. While it is aimed to keep thyroid stimulating hormone (TSH) levels between 0.5-2.5 mIU/L in healthy individuals under treatment, this range and threshold values vary in pregnant women, the elderly and individuals with cardiovascular risk factors(2). In some studies conducted, it was stated that more than half of the patients under thyroid hormone replacement therapy were treated with underdose or overdose(3, 4). Conditions such as poor patient compliance, wrong dose timing, drug interactions and comorbid diseases are effective in treatment failures. If treatment failure is not noticed, of patients symptoms due to hypothyroidism or hyperthyroidism will continue and conditions such as increased cardiovascular risk, osteoporosis, deterioration in lipid profile and decreased quality of life may be added.

In this study, it was aimed to determine the frequency of treatment with underdose or overdose in primary hypothyroidism patients under levothyroxine sodium treatment, to investigate the factors that may be effective in treatment failure, to examine the characteristics of the patients treated with the wrong dose.

## MATERIAL AND METHODS

This retrospective study was carried out on 500 patients diagnosed with primary hypothyroidism who were followed up at Necmettin Erbakan University Meram Faculty of Medicine Endocrinology and Metabolism Diseases Service and Polyclinics and Internal Diseases Polyclinics, are over 18 years of age, without thyroid malignancy and who had been receiving fixed dose LT4 replacement therapy for the last 6 months between January 2015 and December 2016. Sociodemographic information of the patients, anthropometric characteristics (height, weight, body mass index [BMI]), pregnancy information, hypothyroidism cause, treatment indications, thyroid hormones, lipid profiles, LT4 doses, comorbid diseases, hypothyroidism symptoms were obtained from hospital archive, ENLIL automation system and PATIENT-PRO system records. Ethics committee approval was obtained for the study from the Scientific Research Ethics Committee of Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty with the decree dated 16.12.2016 and

numbered 2016/765. Our study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki.

In our study, TSH levels were taken as the treatment target. Based on the Turkish Society of Endocrinology and Metabolism (TEMED) 2016 guidelines, TSH target levels of LT4 replacement therapy were in the range of 0.5-2.5mIU/L in the normal population, 0.5-6 mIU/L in patients aged 70-79 years, and 0.5-7.5 mIU/L in patients aged >80 years(5). Normal or risk-free patients were defined as patients aged between 18 and 70 who were not pregnant. In pregnant women, the target of 0.5-2.5 mIU/L for the first trimester, 0.5-3.0 mIU/L for the second and third trimesters, which is the joint decision of the "American Thyroid Association" and the "Endocrine Society" and TEMED 2016 guidelines. However, since pregnant women did not have trimester information, the treatment target was 0.5-2.5 mIU/L in pregnant patients. If TSH levels were above the desired range, it was accepted that the patients were treated with an insufficient dose, if they were below the desired range, they were treated with a high dose and those whose TSH levels were within the desired range were considered to be treated with the correct (normal) dose. BMI values were calculated from the height and weight values of the patients. BMI values were analyzed in 6 categories according to the classification of the World Health Organization(WHO). Patients with a BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> were considered obese.

### Statistical Analysis

Statistical analyzes were performed using the SPSS version 20.0 (IBM®Inc, Chicago, USA) package program. Descriptive statistics are summarized as numbers, percentages, mean and standard deviation. The conformity of the variables to the normal distribution was examined using visual (histogram and probability graphs) and analytical methods (Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk tests). Numerical variables (age, BMI, low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL), very low density lipoprotein (VLDL), triglyceride (TG), total cholesterol (TC)) determined according to the normal distribution status were compared between the two groups using the T test in Independent Groups, and the One-Way ANOVA test between the three groups. Homogeneity of variances was evaluated with Levene's test. In cases where there was a significant difference, post-hoc analyzes were performed with the Bonferonni test. Pearson and Spearman correlation tests were used in the correlation analysis. Chi-square analysis was used to compare ordinal data. In the statistical analyzes in the study, comparisons with a p value below 0.05 were considered statistically significant.

## RESULTS

In the study, the results of 500 patients were obtained retrospectively. Treatment indication was Hashimoto's disease in 50.0% (n=250) of the patients, after thyroidectomy in 22.6%



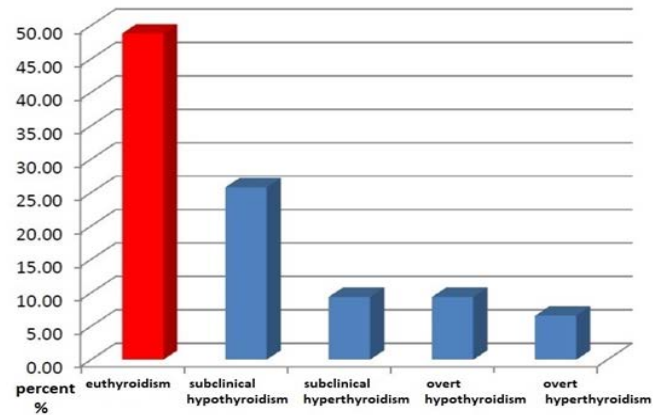
**Table 1.** Demographic and anthropometric characteristics of the participants

	Mean $\pm$ SD	Median	Min-Max
AgeGeneral	45.0 $\pm$ 15.0	45.0	18-79
BMIGeneral	28.4 $\pm$ 4.6	27.8	16.5-52.3
	Percentage (%)	n(number)	
Female	86.2	431	
Male	13.8	69	
Age 18-50	59.6	298	
Age 50-65	29.6	148	
Age >65	10.8	54	
BMI<18.5	0.2	1	
BMI 18.5-24.9	20.6	103	
BMI 25.0-29.9	49.2	246	
BMI 30.0-34.9	21.0	105	
BMI 35.0-39.9	6.4	32	
BMI >40	2.6	13	

(n=113), after radioactive iodine (RAI) treatment in 4.2% (n=20) and 23.2% (n=113) were other reasons. Among the other causes, the most common were 10% (n=50) uninodular goiter, 5.8% (n=29) pregnancy, 1.2% (n=6) lithium treatment, 0.6% (n=3) multinodular goiter. While 11.1% (n=48) of the patients were pregnant, 88.9% (n=385) were not.

The mean age of the patients was 45  $\pm$  15 years. 59.6% of the patients were between the ages of 18-50, 29.6% were between the ages of 50-65 and 10.8% were >65 years old. While 95.4% of the patients were between the ages of 18-70, 4.6% were between the ages of 70-79. 86.2% of the patients were female and 13.8% were male. The mean BMI of the patients was 28.4 $\pm$ 4.6. When patients were grouped according to BMI, 30% of patients with hypothyroidism were obese (Table 1).

TSH levels were not within the desired target range in

**Figure 1.** Classification of patients under LT4 therapy according to TSH levels

66.8% (n=334) of patients under LT4 replacement therapy. This rate was 70.4% (n=298) in non-pregnant patients between the ages of 18-70, 37.9% (n=11) in patients between the ages of 70-79, and 52.1% in pregnant women (n=25). While the TSH level was higher than the desired target range in 50.8% of the patients (treated with insufficient dose), the TSH level was lower than the desired target range in 16.0% of the patients (treated with high dose) (Table 2).

The mean levothyroxine sodium dose received by the patients was 81.2  $\pm$  52.9 mcg. The mean TSH level of the patients was 5.21  $\pm$  10.59 mIU/L and free triiodothyronine (fT3) values of the 107 participants, free thyroxine (fT4) values of the 234 participants were accessed. The mean fT3 level of these patients was 2.79  $\pm$  0.55 pg/ml and the fT4 level was 1.23  $\pm$  0.33 ng/dl.

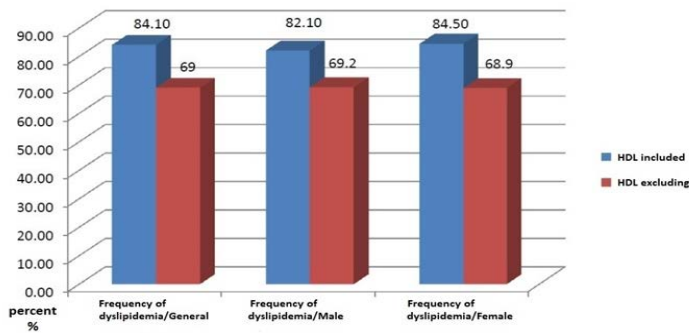
**Table 2.** TSH levels of patients under LT4 replacement therapy

TSH level		Patients between 18-70 years old, non-pregnant patients	Patients between 70-79 years old	Pregnant	Total
Low	Number	75	4	1	80
	%	17.7	13.8	2.1	16.0
Within the range of target	Number	125	18	23	166
	%	29.6	62.1	47.9	33.2
High	Number	223	7	24	254
	%	52.7	24.1	50.0	50.8
Total	Number	423	29	48	500

**Table 3.** Dyslipidemia frequency of participants according to LT4 dose

		High dose LT4 N (%)	Sufficient dose of LT4 N (%)	Underdose LT4 N (%)	Total N (%)
Dyslipidemia	Yes	23 (65.7)	61 (62.2)	107 (74.3)	191 (69.0)
	No	12 (34.3)	37 (37.8)	37 (25.7)	86 (31.0)

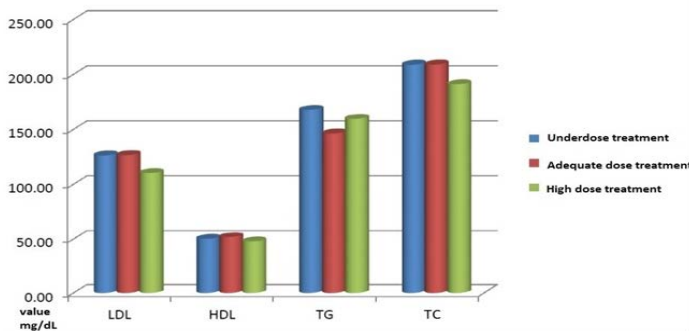
\*Chi-square test was used.



**Figure 2.** Frequency of dyslipidemia among participants

Of the patients under LT4 replacement therapy, 48.8% (n=244) were euthyroid, 25.8% (n=129) were subclinical hypothyroid, 9.4% (n=47) were subclinical hyperthyroid, 9.4% (n=47) were overt hypothyroid, 6.6% (n=33) were overt hyperthyroid (Figure 1). LDL, HDL, VLDL, TG and TC data were accessed for 277 of the patients (39 males, 238 females). The frequency of dyslipidemia in all patients was 84.1%. The frequency of dyslipidemia was 84.5% in women and 82.1% in men. When HDL values were not included in the dyslipidemia analysis, the frequency of dyslipidemia was 69.0% (69.2% in men, 68.9% in women). While 43.7% of the patients had hypertriglyceridemia, 52.7% had hypercholesterolemia. 30.3% of the patients had both hypertriglyceridemia and hypercholesterolemia. Presence of dyslipidemia did not differ between genders (p=0.968) (Figure 2).

LDL, HDL, TG and TC levels of patients treated with underdose, adequate dose and overdose LT4 were compared. There was no statistically significant difference between the groups in terms of LDL, HDL, TG, and TC levels (respectively; p=0.059, 0.263, 0.224, 0.080) (Figure 3). While 74.3% (n=107) of patients treated with underdose of LT4 had dyslipidemia, 62.2% (n=61) of those treated with adequate dose and 65.7% (n=23) of those treated with overdose had dyslipidemia.



**Figure 3.** The lipid levels of the participants according to the treatments doses

**Table 4.** Comorbid diseases of patients

Comorbidity	Percentage	n
*DM	19.2	96
**HT	15.6	78
Hyperlipidemia	6.0	30
Asthma	3.6	18
Coronary artery disease	3.0	15
Bipolar disorder	1.6	8
Anemia	1.4	7
Rheumatoid arthritis	1.2	6
Depression	1.0	5
Heart Failure	1.0	5
Osteoporosis	1.0	5
***COPD	0.6	3
Arrhythmia	0.4	2

\*Diabetes mellitus

\*\*Hypertension

\*\*\*Chronic obstructive pulmonary disease

There was no difference between the groups in terms of the frequency of dyslipidemia (p=0.125) (Table 3). While 59.0% (n=295) of the patients had no additional disease, 41% (n=205) had comorbid disease. The most common comorbid diseases were diabetes mellitus (DM), hypertension (HT), coronary artery disease, hyperlipidemia and asthma (Table 4).

The most common symptom in the patients was swelling in the body and concentration impairment (45.0%). This was followed by lack of attention (43.8%), constipation (43.4%), chills (42.0%) and irritability (40.6%) (Table 5). 66.8% (n=334) of the patients were taking levothyroxine sodium while fasting in the morning. 20.8% of them (n=104) were taking while fasting at noon, 7.4% of them (n=37) were taking while fasting in the evening. 3.8% of them (n=19) were taking while full in the morning, 1% (n=5) of them were taking while full in the afternoon, 0.2% (n=1) of them were taking while full in the evening. When the patients were grouped as those with and without TSH levels in the normal range, age (p=0.280), gender (p=0.104), presence of comorbid disease (p=0.708) and BMI (p=0.888) were similar in both groups (Table 6).

**DISCUSSION**

The first striking finding of our study was that although most of the patients used LT4, their TSH levels were not within the desired range and the treatment goals could not be achieved. More than half of the patients had concomitant dyslipidemia. Comorbidity was present in approximately half of the patient group. Despite the use of LT4, the targeted TSH values could not be reached, and a significant proportion of the patients had symptoms related to hypothyroidism.

In the "Colorado Thyroid Disease Prevalence" study conducted in the United States, only 60.1% of 1525 patients under LT4 replacement were reported to be euthyroid(3).

**Table 5.** Dyslipidemia frequency of participants according to LT4 dose

Symptom	Hyperthyroidism	Euthyroid	Hypothyroidism	Total
	N=80 Percentage	N=244 Percentage	N=176 Percentage	N=500 Percentage
Swelling in the body	22.5	36.5	51.1	45.0
Difficulty concentrating	50.0	42.2	46.6	45.0
Attention deficit	51.3	41.8	43.2	43.8
Constipation	42.5	41.4	46.6	43.4
Feeling cold	45.0	41.8	40.9	42.0
Irritability	56.3	41.0	33.0	40.6
Weight gain	22.5	35.2	55.1	40.2
Over-sleeping	26.3	41.4	43.2	39.6
Palpitations	47.5	23.8	33.5	31.0
Itching	23.8	25.4	26.1	25.4
Menstruation disorder*	22.5	22.1	21.0	21.8
Infertility	20.0	11.9	14.2	14.0
Heat intolerance	18.8	7.0	8.0	9.2
Weight loss	22.5	3.7	1.1	5.8

\*Menstrual irregularity was analyzed only for female gender, while others were analyzed for both genders.

**Table 6.** The relationship between the participants' TSH levels and gender, BMI and age

TSH levels	Within the normal range Mean ± SD	Below or above the normal range Mean ± SD	p
Age*	47.1 ± 161	44.0 ± 14.4	0.280
BMI*	28.3 ± 4.7	28.4 ± 4.6	0.888
Gender**	Number (%)	Number (%)	
Male	17 (24.6)	52 (75.4)	0.104
Female	149 (34.6)	282 (65.4)	
Comorbidity**			
Yes	70 (34.1)	135 (65.9)	0.708
No	96 (32.5)	199 (67.5)	

\*T-test for independent spouses

\*\*Chi-square test

The 12.2% difference in the rate of patients with euthyroidism between the two studies is due to the fact that the definition of euthyroidism was defined separately in our study according to age groups and pregnancy status, and the narrower TSH interval was used. In the "Colorado Thyroid Disease Prevalence" study, euthyroidism was defined in a wider range of 0.3-5.1 mIU-L. Again, in another study (Crilly and Esmail) (6), only 50% of 332 primary hypothyroidism patients were reported to be euthyroid. This rate was reported as 59.7% in the study by Vigario et al.(7), 46.9% by De Whalley et al.(8) and 52% in the study by Parle et al.(9). The results of these studies were similar to the results of our study.

In a multicenter study conducted by Vaisman et al (10) in 2013, it was reported that serum TSH levels were not at the desired level in 42.7% of over 2000 hypothyroid patients. While the treatment dose was insufficient in 28.2% of these patients, the treatment dose was excessive in 14.4%. In our study, 50.8% of the patients were treated with an insufficient dose, while 16% were treated with a high dose. In the study conducted

by Vigario et al.(7), 40.3% of the patients were treated with underdose or overdose. While 25.9% of the patients were treated with underdose (21.5% subclinical hypothyroidism, 4.4% overt hypothyroidism), 14.4% of the patients were treated with overdose (13% subclinical hyperthyroidism, 1.4% overt hyperthyroidism). In our study, these rates were similar, with 25.8% subclinical hypothyroidism, 9.4% subclinical hyperthyroidism, 9.4% overt hypothyroidism and 6.6% overt hyperthyroidism. In the study conducted by De Whalley et al.(8), 30% of the patients were treated with underdose and 23% with overdose. In this prospective study, it was reported that the dose of LT4 was increased in only 44% of patients treated with underdose and the dose was reduced in only 11% of those treated with overdose. In the study conducted by Parle et al.(9), 27% of the patients were treated with an insufficient dose and 21% with an overdose. In another study by Sawin et al.(11) in the USA, it was reported that 37% of the patients had TSH levels above 10 mU/L (overt hypothyroidism) despite treatment. These studies carried out by Parle and Sawin were

carried out in the 1990s. Despite this, it is seen that the same problems continue in studies conducted today, and that the desired treatment goal in primary hypothyroidism patients is unsuccessful. Treatment failure will negatively affect the clinical results of the patients and increase the disease burden. In the study conducted by Vaisman et al.(10), it was reported that the quality of life of patients treated with insufficient dose was worse. Similar results were also reported by Vigario et al.(7). On the other hand, complications such as continuation of symptoms, osteoporosis and increased cardiovascular risk will further increase the burden of treatment failure on the patient.

These findings indicate that the desired treatment goals are not achieved in at least half of the patients on LT4 replacement therapy. A number of causes have been identified that are blamed for failure to achieve treatment goals. Although there are differences in activity, stability and bioavailability between different LT4 preparations, differences can be observed even in preparations produced by the same manufacturer(12). Also, poor drug compliance, use of proton pump inhibitors, conditions that impair LT4 absorption by causing hypochlorhydria such as autoimmune atrophic gastritis, diseases that decrease luminal absorption, increased LT4 requirement such as weight gain, pregnancy, and diseases that change TSH levels such as Addison's disease increase treatment failure(13). Supporting these findings, in our study, only 66.8% of the patients took the drug at the right time and while hungry, 41% of the patients had comorbid diseases and 30% of the patients were obese.

Another striking finding of our study was the high frequency of dyslipidemia. While the frequency of dyslipidemia was 69%, the frequency of hypercholesterolemia was 52.7%, the frequency of hypertriglyceridemia was 43.7%, the frequency of hypercholesterolemia + hypertriglyceridemia was 30.3%. In the study of O'Brien et al.(14), it was reported that 56% of 295 hypothyroid patients had hypercholesterolemia, 1.5% had only hypertriglyceridemia, 34% had hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia. These findings were consistent with our study. In light of these findings, it can be said that hypothyroidism is a common cause of dyslipidemia. Several possible reasons have been suggested for the association between hypothyroidism and dyslipidemia. Cholesterol and LDL levels increase in hypothyroidism because thyroid hormone stimulates the HMG-CoA reductase enzyme, which is responsible for the first step of cholesterol synthesis and activates LDL receptors (increased LDL oxidation).

However, in hypothyroidism, lipoprotein lipase activity decreases and TG level increases. As a result, there is an increased risk of cardiovascular disease(15). Conflicting results have been reported for HDL values. While HDL is found at high or normal levels in some studies, it has been

reported that it tends to decrease in hypothyroidism in some studies(16).

Although the frequency of dyslipidemia is found to be high in hypothyroid patients, it was reported that it can regress with LT4 replacement therapy. In the study conducted by Tanis et al.(17), it was reported that there was a significant decrease in TC values (mean 131 mg/dl decrease from 310 mg/dl) with LT4 replacement therapy. In our study, the high rate of dyslipidemia in patients despite LT4 replacement therapy confirms treatment failure. In our study, the most common symptoms of hypothyroidism were swelling in the body (45%), impaired concentration (45%), lack of attention (43.8%), constipation (43.4%), and chills (42.0%). Similarly, in the study conducted by Georgiou et al.(18), these symptoms were reported among the most common symptoms. On the other hand, irritability (56.3%), palpitation (47.5%), weight loss (22.5%) were prominent in those whose TSH levels are in the hyperthyroid range, while swelling in the body (51.1%), weight gain (55.1%), excessive sleepiness (43.2%) were prominent in patients with hypothyroidism. In a review by McAninch et al.(19), supporting our findings, they stated that hyperthyroidism symptoms become more pronounced as LT4 dose increases and hypothyroidism symptoms become more pronounced as LT4 dose decreases. Therefore, questioning the symptoms of the patients in the evaluation of treatment failure will help to normalize the treatment. Change or exacerbation of symptoms associated with hyperthyroidism or hypothyroidism should be a warning for treatment failure.

Since our study is a retrospective study, it includes all the limitations of a retrospective study. In our study, LT4 replacement therapy was evaluated with TSH levels, which are frequently preferred biochemically. However, it was reported that even if TSH levels are within normal reference values in hypothyroidism, the well-being of patients may decrease and cognitive disorders may persist(20). Therefore, it can be said that TSH alone is not sufficient in the follow-up of the treatment. The results obtained are descriptive due to the design of the study and a cause-effect relationship cannot be reached. Our study does not illuminate the underlying reasons why the treatment target could not be achieved in a large number of patients. More comprehensive prospective and controlled studies can shed light on this issue.

## CONCLUSION

Treatment failure in patients with hypothyroidism is higher than expected. In our study, TSH levels were not in the therapeutic range in 66.8% of the patients. Most of the patients were treated with underdose or overdose of LT4. Similarly, two-thirds of the patients were accompanied by dyslipidemia. When hypothyroidism cannot be treated, it leads to serious consequences and significantly affects

the quality of life of patients. To prevent treatment failure, patients should be followed closely, conditions such as patient non-compliance associated with treatment failure, incorrect posology and timing of the drug, malabsorption, multiple drug use, comorbid diseases should be identified, controlled and corrected appropriately for each patient. Since there are so many factors affecting LT4 replacement therapy failure, overcoming this problem requires a multidisciplinary approach. On the other hand, the high frequency of dyslipidemia in patients who cannot achieve the desired treatment goal increases the risk of cardiovascular disease. The well-being of the patients will be improved by regulating the treatment doses, informing the patients about the correct use of the drug, evaluating and normalizing the lipid profile in hypothyroid patients whose patient follow-ups are made with TSH levels.

**Çıkar Çatışması:** Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

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

**Sorumlu Yazar:** Mehmet Kılınc, Necmettin Erbakan University, Meram Faculty of Medicine, Division of Clinical Immunology and Allergy, Department of Internal Medicine, Konya, Turkey  
**e-mail:** mehmet915002@hotmail.com


## REFERENCES

- Vine R. Google scholar. Journal of the Medical Library Association 2006;94(1):97.
- Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, et al. Hypothyroidism and hypertension: Fact or myth?—Authors' reply. The Lancet 2018;391(10115):30.
- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. Archives of internal medicine 2000;160(4):526-34.
- Asvold BO, Vatten LJ, Bjoro T. Changes in the prevalence of hypothyroidism: The HUNT Study in Norway. Eur J Endocrinol 2013;169(5):613-20.
- Turkish Society of Endocrinology and Metabolism. Guideline for Diagnosis, Treatment and Follow-up of Thyroid Diseases, 6th edition, Ankara, 2016. 2016.
- Crilly M, Esmail A. Randomised controlled trial of a hypothyroid educational booklet to improve thyroxine adherence. British Journal of General Practice 2005;55(514):362-8.
- dos Santos Vigário P, Vaisman F, Coeli CM, et al. Inadequate levothyroxine replacement for primary hypothyroidism is associated with poor health-related quality of life—a Brazilian multicentre study. Endocrine 2013;44(2):434-40.
- De Whalley P. Do abnormal thyroid stimulating hormone level values result in treatment changes? A study of patients on thyroxine in one general practice. British Journal of General Practice 1995;45(391):93-5.
- Parle J, Franklyn J, Cross K, et al. Thyroxine prescription in the community: Serum thyroid stimulating hormone level assays as an indicator of undertreatment or overtreatment. British Journal of General Practice 1993;43(368):107-9.
- Vaisman F, Coeli CM, Ward L, et al. How good is the levothyroxine replacement in primary hypothyroidism patients in Brazil? Data of a multicentre study. Journal of endocrinological investigation. 2013;36(7):485-8.
- Sawin CT, Geller A, Hershman JM, Castelli W, Bacharach P. The aging thyroid: The use of thyroid hormone in older persons. Jama. 1989;261(18):2653-5.
- Kostoglou-Athanassiou I, Ntalles K. Hypothyroidism-new aspects of an old disease. Hippokratia 2010;14(2):82.
- d'Estève-Bonetti L, Bennet AP, Malet D, et al. Gluten-induced enteropathy (coeliac disease) revealed by resistance to treatment with levothyroxine and alfacalcidol in a sixty-eight-year-old patient: A case report. Thyroid 2002;12(7):633-6.
- O'BRIEN T, DINNEEN SE, O'BRIEN PC, PALUMBO PJ, editors. Hyperlipidemia in patients with primary and secondary hypothyroidism. Mayo Clinic Proceedings; 1993: Elsevier.
- Rizos C, Elisaf M, Liberopoulos E. Effects of thyroid dysfunction on lipid profile. The open cardiovascular medicine journal. 2011;5:76.
- AGDEPPA D, Macaron C, Mallik T, Schnuda N. Plasma high density lipoprotein cholesterol in thyroid disease. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1979;49(5):726-9.
- Tanis BC, Westendorp RG, Smelt AH. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolaemia in patients with subclinical hypothyroidism: A reanalysis of intervention studies. Clinical endocrinology 1996;44(6):643-9.
- Georgiou E, Ntalles K, Proukakis Ch AS. Clinical manifestations and use of microcomputer in the differential diagnosis between hypothyroid and obese women. Arch Hell Med 1987;4:30-3.
- McAninch EA, Bianco AC. The history and future of treatment of hypothyroidism. Annals of internal medicine 2016;164(1):50-6.
- Wiersinga WM, Duntas L, Fadeyev V, et al. 2012 ETA guidelines: The use of L-T4+ L-T3 in the treatment of hypothyroidism. European thyroid journal 2012;1(2):55-71.



# Lenfomalarda Kemik İliği Tutulum Paterni

## Bone Marrow Involvement Pattern in Lymphomas

 Abdullah Gültekin<sup>1</sup>,  Erkan Atlamaz<sup>1</sup>,  Fahriye Kılınç<sup>2</sup>,  Seda Tas Ayçiçek<sup>2</sup>,  Pembe Oltulu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Dönem V Öğrencisi, Konya, Türkiye

<sup>2</sup>Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

### Makale Tarihleri/Article Dates:

Geliş Tarihi/Received: 25 Ocak 2022

Kabul Tarihi/Accepted: 8 Nisan 2022

Yayın Tarihi/Published Online:

12 Nisan 2022

### Sorumlu Yazar/Corresponding

Author: Fahriye Kılınç,

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Konya, Turkey

e mail: drfahriyek@gmail.com

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

### ÖZET

**Amaç:** Lenfoma tanılı hastalarda kemik iliği tutulumunun tespit edilmesi klinik evrelemede, tedavi ve takipte önemli bir basamaktır. Bu çalışmada lenfoma alt tipleri ile kemik iliği infiltrasyon paternlerinin ilişkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

**Yöntemler:** 2016 – 2021 yıllarında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Laboratuvarında histopatolojik değerlendirme yapılan ve kemik iliği infiltrasyonu tanısı alan 102 lenfoma olgusuna ait biyopsi örnekleri incelendi. Kesitler infiltrasyon paternleri açısından 3 gözlemci tarafından tekrar değerlendirildi, lenfoma alt tipleri ve infiltrasyon paternleri kaydedildi.

**Bulgular:** En yaygın lenfoma alt tipi diffüz büyük B hücreli lenfoma (%22,3) ve mantle hücreli lenfoma (%22,3), ardından T hücreli lenfoma (%15.5), folliküler lenfoma (%9.7), kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma (%4.8), Hodgkin lenfoma (%4.8), lenfoblastik lenfoma (%1.9), Burkitt lenfoma, MALT lenfoma, marjinal zon lenfoma (%0.94), alt tipi belirlenemeyen lenfoma (%9.7) olarak saptandı. Karşılaşılan tutulum paternleri: diffüz, paratrabeküler, interstisyel, nodüler ve mikst infiltrasyon idi. Olguların tümünde mikst tip infiltrasyon paterni %29,1 ile en sık görüldü. Mikst patern ise en çok nodüler ve interstisyel tutulum birlikteliği içermekteydi. Tek tip olarak en sık diffüz patern izlendi. En yaygın tutulumun tespit edildiği diffüz büyük B hücreli lenfoma ve mantle hücreli lenfomada tutulum paternleri: Diffüz büyük B hücreli lenfomada %34.7 diffüz, %26 nodüler, %17.4 mikst, %17.4 interstisyel, %4.4 paratrabeküler; mantle hücreli lenfomada %47.8 mikst, %21.7 diffüz, %17.4 paratrabeküler, %13 nodüler tipte infiltrasyon paterni idi.

**Sonuç:** Mikst infiltrasyon paterni en sık mantle hücreli lenfomada görülmekle birlikte diğer lenfomalarda da görüldüğü için spesifik değildi. Paratrabeküler paternin öne çıktığı foliküler lenfomada ise diğer tutulum paternleri ile de karşılaşıldı. İnfiltrasyon paternine dayanarak kemik iliğinde gözlenen tutulumun hangi lenfoma alt tipi ile ilişkili olduğunu kesin söylemek mümkün olamamaktadır. Bunun için lenfoma tipini belirlemede yardımcı tetkiklere başvurulması esastır.

**Anahtar Kelimeler:** Kemik iliği, Lenfoma, İnfiltrasyon, Patern

### ABSTRACT

**Aim:** Detection of bone marrow involvement in patients with lymphoma is an important step in clinical staging, treatment and follow-up. In this study, it was aimed to evaluate the relationship between lymphoma subtypes and bone marrow infiltration patterns.

**Methods:** Biopsy samples of 102 lymphoma cases evaluated histopathologically and diagnosed with bone marrow infiltration in Necmettin Erbakan University Meram Faculty of Medicine Medical Pathology Laboratory between 2016 – 2021 were reviewed. Sections were re-evaluated by 3 observers for infiltration patterns, lymphoma subtypes and infiltration patterns were recorded.

**Results:** The most common lymphoma subtypes were diffuse large B cell lymphoma (22.3%) and mantle cell lymphoma (22.3%), followed by T cell lymphoma (15.5%), follicular lymphoma (9.7%), chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (4.8%), Hodgkin lymphoma (4.8%), lymphoblastic lymphoma (1.9%), Burkitt lymphoma, MALT lymphoma, marginal zone lymphoma (0.94%), lymphoma of undetermined subtype (9.7%). Involvement patterns encountered were diffuse, paratrabecular, interstitial, nodular and mixed infiltration. In all cases the mixed type infiltration pattern was the most common with 29.1%. Mixed pattern, on the other hand, mostly included nodular and interstitial involvement together. The most common pattern as a single type was the diffuse pattern. The involvement patterns in diffuse large B cell lymphoma and mantle cell lymphoma, where the most common involvement was detected: 34.7% diffuse, 26% nodular, 17.4% mixed, 17.4% interstitial, 4.4% paratrabecular in diffuse large B cell lymphoma; 47.8% mixed, 21.7% diffuse, 17.4% paratrabecular, 13% nodular infiltration patterns in mantle cell lymphoma.

**Conclusion:** The mixed infiltration pattern was most common in mantle cell lymphoma, but was not specific as it was also seen in other lymphomas. In follicular lymphoma in which the paratrabecular pattern is prominent, other involvement patterns were also encountered. Based on the infiltration pattern, it is not possible to say definitively which lymphoma subtype the involvement observed in the bone marrow is associated with. For this, it is essential to refer to ancillary tests in determining the lymphoma type.

**Key words:** Bone marrow, Lymphoma, Infiltration, Pattern

Atıf yapmak için/ Cite this article as: Gültekin A, Atlamaz E, Kılınç F, Tas Ayçiçek S, Oltulu P. Lenfomalarda Kemik İliği Tutulum Paterni. Mev Med Sci. 2022;2(1): 22-26

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



## GİRİŞ

Bir çok lenfoid neoplazi klinik bulguları ve davranışları açısından oldukça çeşitlilik göstermekte olup bir kısmı kemik iliği ve periferik kan tutulumu yaparak lösemi şeklinde ortaya çıkarken diğerleri lenf nodları ya da diğer dokularda kitleler oluşturarak lenfoma şeklinde prezante olmaktadır (1). Lenfomaların sınıflandırmasında Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün hematopoitik ve lenfoid dokuların tümörleri klasifikasyonu esas alınmaktadır (2), buna göre temel olarak tümörlerin kökeni (B hücreli, T/Natural Killer hücreli) ve santral lenfoid gelişim sürecinden (prekürsör) veya antijenik uyaranla karşılandıktan sonraki süreçten (periferik) kaynaklanmaları göz önünde bulundurulmaktadır. Başlıca lenfoid neoplazi başlıkları; prekürsör lenfoid neoplaziler (B ve T hücreli alt tipler), matür B hücreli neoplaziler, matür T ve natural killer hücreli neoplaziler, Hodgkin lenfoma ve posttransplant lenfoproliferatif hastalıklar olarak belirtilmektedir (3).

Kemik iliği biyopsi incelemesi lenfoma olgularının büyük kısmında evreleme ve takip amacıyla, az sayıda olguda ise primer tanı için yapılmaktadır (4). Lenfomalarda kemik iliği tutulumunun tespit edilmesi Ann Arbor klasifikasyonuna göre hastalığı evre 4'e taşımaktadır (5).

Lenfoma hastalarında diagnostik görüntüleme yöntemleri evreleme ve yanıt değerlendirmesi açısından önemli bilgi sağlamaktadır (6). Bu olgularda kemik iliği biyopsi preparatlarının incelenmesi altın standart olarak yerini korumaktadır (7). Biyopsi incelemeleri sırasında ise sadece morfolojik özellikler ile kemik iliğindeki lenfoma infiltrasyonunu fark etmek yeterli olmayabilir. Özellikle tek hücre tutulumu olan olgularda immünohistokimya olmadan kemik iliği infiltrasyonunun gözden kaçabileceği bildirilmektedir (8). Hematoksilen&Eozin (H&E) kesitlerde genellikle fark edilebilir morfolojiye sahip diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL)larda bile bazı durumlarda (aşkar olmayan interstisyel tutulum, fokal paratrabeküler tutulum veya T cell rich B cell subtipinde olanlar gibi) tanı için

immünohistokimyanın zorunluluk olduğu görülmektedir (9).

Lenfomaların çok çeşitli alt tipleri ve değişken tutulum paternleri bulunmaktadır (7). Kemik iliği tutulum paternleri mevcut çalışmalarda iyi tanımlanmıştır. Bunlar başlıca paratrabeküler, diffüz, nodüler, interstisyel, intrasinüzoidal, iki veya daha fazla tutulumun bulunduğu mikst tutulum paterni olarak belirlenmiştir (5).

Bu çalışmada lenfoma infiltrasyonu tespiti amacıyla patolojik değerlendirme için kemik iliği biyopsisi yapılan olgularda lenfoma alt tiplerinde karşılaşılan kemik iliği tutulum paternlerini irdelemek amaçlanmıştır.

## GEREÇ YÖNTEM

Retrospektif olarak Ocak 2016 – Haziran 2021 tarihleri arasında NEÜ Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında incelenen ve kemik iliği biyopsisinde lenfoma infiltrasyonu tanısı alan olgular hastane otomasyon sistemi kullanılarak tespit edildi. Saptanan 102 lenfoma olgusuna ait preparatlar patoloji arşivinden çıkarılarak gözden geçirildi. Lenfoma tanısı için kullanılan immünohistokimyasal tetkik lamları ve H&E kesitleri değerlendirildi. Lenfoma alt tipleri ve yapmış oldukları infiltrasyon paternleri ayrı ayrı kaydedildi.

Non-Hodgkin lenfoma (NHL) lardan DBBHL, mantle hücreli lenfoma (MHL), T hücreli lenfoma (THL), foliküler lenfoma (FL), kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma (KLL/SLL), Hodgkin lenfoma (HL), lenfoblastik lenfoma (LL), Burkitt lenfoma (BL), MALT lenfoma, marjinal zon lenfoma (MZL), alt tipi belirlenemeyen lenfoma olarak saptandı. 24 KLL/SLL olgusunun 19'u lösemik form göstermesi nedeniyle çalışma dışında bırakıldı. HL'lar için alt gruplarına ayırım yapılmadı. Tutulum paternleri başlıca diffüz, paratrabeküler, nodüler, interstisyel, mikst olarak değerlendirildi. İntrasinüzoidal tutulum paterni ise gözlenmediği için kaydedilmedi.

İnfiltrasyon paternleri, tanımlanmış olan kriterlere göre

**Tablo 1.** Lenfoma alt tiplerine göre kemik iliği tutulum paternleri

	Diffüz	Nodüler	İnterstisyel	Paratrabeküler	Mikst
Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma	%34.7	%26	%17.4	%4.4	%17.4
Mantle Hücreli Lenfoma	%21.7	%13	-	%17.4	%47.8
T Hücreli Lenfoma	%53.3	-	-	-	%46.7
Foliküler Lenfoma	%10	%10	%20	%30	%30
KLL/SLL	-	%40	%40	%20	-
Hodgkin Lenfoma	%80	-	%20	-	-
Lenfoblastik Lenfoma	-	-	%100	-	-
Burkitt Lenfoma	-	-	-	-	%100
MALT Lenfoma	-	%100	-	-	-
Marjinal Zon Lenfoma	-	-	-	-	%100
Alt tipi belirlenemeyen lenfoma	%50	%16.6	-	-	%33.4

KLL/SLL (Kronik lenfositik lösemi/Küçük Lenfositik Lenfoma), MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue)

**Tablo 2.** Mikst tip kemik iliği infiltrasyonunun içerdiği paternler

Ana Patern	Yan Patern	Sayı
Nodüler	İnterstisyel	10
Diffüz	İnterstisyel	6
İnterstisyel	Paratrabeküler	5
Nodüler	Paratrabeküler	3
İnterstisyel	Diffüz	2
Paratrabeküler	Diffüz	1
İnterstisyel	Nodüler	1
Diffüz	Nodüler	1

belirlendi. Buna göre:

- Nodüler patern, çevresi nisbeten düzgün sınırlı neoplastik lenfoid hücre kümelerinden oluşmaktadır. Genellikle nonparatrabeküler yerleşimli olup, paratrabeküler olduğunda lineer paratrabeküler fibrozisle ilişkili değildir (7).
- Diffüz patern, kemik iliği hücrelerinin yerini infiltratif lenfoid hücrelerin yoğun, boşluk bırakmayacak şekilde almasıyla oluşmaktadır (5).
- İnterstisyel patern, neoplastik lenfoid hücreler kemik iliği mimarisini bozmadan hematopoietik hücreler arasında infiltrasyon göstermektedir (5).

• Paratrabeküler patern, kemik trabekülü boyunca fibrozan lineer agregatlar oluşturan neoplastik lenfoid infiltrasyon olarak görülmektedir (7).

• Mikst patern, birden fazla farklı paternin en az %10'luk tutulum yapması ile karakterizedir (7).

## BULGULAR

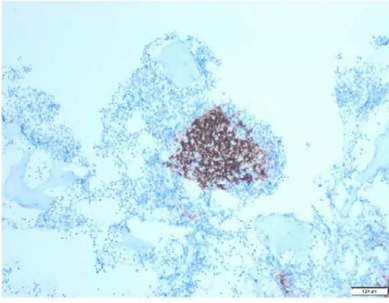
Yaş ortalaması 54 olan toplam 102 (E:55, K:47) olgu çalışmaya dahil edildi.

Kemik iliğini tutan en yaygın lenfoma tipi DBBHL (%22.3) ve MHL (%22.3) ardından THL (%15.5), FL (%9.7), KLL/SLL (%4.8), HL (%4.8), LL (%1.9), BL, MALT lenfoma, MZL (%0.94), alt tipi belirlenemeyen lenfoma (%9.7) olarak saptandı (Tablo 1).

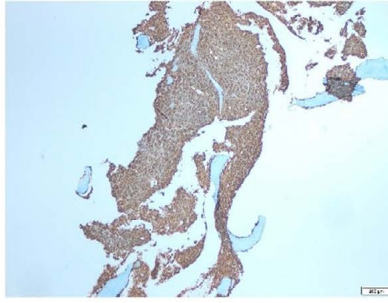
En yaygın tutulumun tespit edildiği DBBHL'da tutulum paternleri %34.7 diffüz, %26 nodüler, %17.4 mikst, %17.4 interstisyel, %4.4 paratrabeküler olarak gözlemlendi. DBBHL ile aynı orana sahip MHL'daki tutulum paternleri %47.8 mikst, %21.7 diffüz, %17.4 paratrabeküler, %13 nodüler olarak değerlendirildi. En çok orana sahip diğer lenfoma tipi olan THL'da %53.3 diffüz, %46.7 mikst patern gözlemlendi.

Olguların tümüne genel olarak bakıldığında en sık mikst

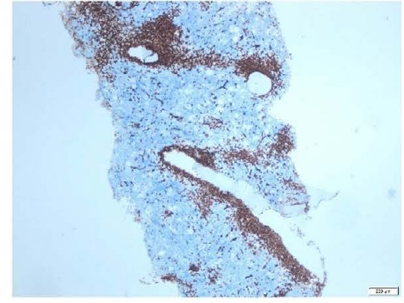
**Resim 1.**



Diffüz büyük B hücreli lenfoma, nodüler patern CD20 immünohistokimyasal boyama 100x büyütme

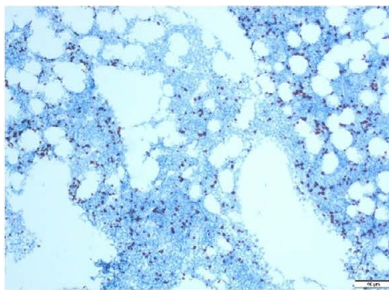


Diffüz büyük B hücreli lenfoma, diffüz patern CD20 immünohistokimyasal boyama 40x büyütme

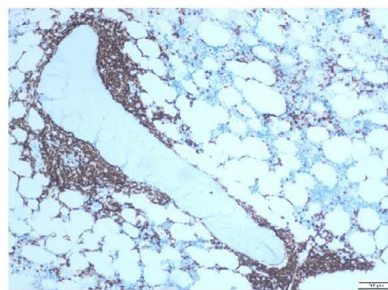


Mantle hücreli lenfoma, mikst (paratrabeküler + interstisyel) patern CD20 immünohistokimyasal boyama 40x büyütme

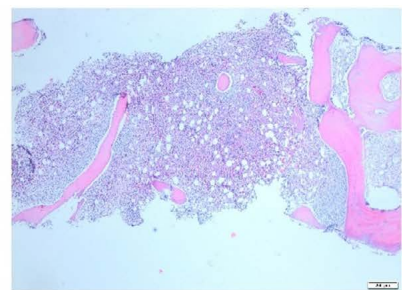
**Resim 2.**



Lenfoblastik lenfoma, interstisyel patern TDT immünohistokimyasal boyama 100x büyütme



Foliküler lenfoma, mikst (paratrabeküler + interstisyel) patern CD20 immünohistokimyasal boyama 100x büyütme



Mantle hücreli lenfoma, mikst (paratrabeküler + interstisyel) patern Hematoxylin&Eozin boyama 40x büyütme



tip (%29.1) infiltrasyon ile karşılaşıldı. Mikst patern kendi içerisinde en çok nodüler ve interstisyel tutulum birlikteliği içermekteydi (Tablo 2). Tek tip olarak en sık görülen infiltrasyon paterni diffüz tutulum (%28.4) yapmaktaydı. Diğer paternler ise %18.6 nodüler tutulum, %15.1 interstisyel tutulum, %8.8 paratrabeküler tutulum olarak gözlemlendi (Resim 1, 2). Ek bulgu olarak bazı olgularda kemik iliğinde fibrozisin belirgin olduğu dikkati çekmekteydi.

## TARTIŞMA

Olguların %53.9'ü erkek, %46.1 kadını ise kadınlar oluşturmaktaydı. Erkek cinsiyetin ortalama kemik iliği infiltrasyon yaşı 56, kadınlarda ise 51 idi. Kemik iliği tutulum yaşı en küçük 3, en büyük ise 82 yaş olarak saptandı. Literatürdeki diğer çalışmalarda da yaş aralığının buna benzer olduğu görülmektedir.

Literatürde kemik iliği tutulum paternlerinin değerlendirildiği araştırmalarda çalışmamıza benzer şekilde B hücreli lenfoma alt tiplerinin T hücreli ve Hodgkin lenfomalarına göre daha baskın şekilde infiltrasyonu ile karşılaşılmıştır. Arber ve ark.nın 450 olguyu dahil ettikleri çalışmalarında en çok kemik iliği infiltrasyonu yapan lenfoma tipi FL (%39), DBBHL (%16) ve MHL (%9.3); Kumar ve ark.nın çalışmasında DBBHL (%33.3) ve FL (%18.5) iken çalışmamızda DBBHL ve MHL her biri %22.3 oran ile en çok görüldü, ardından THL (%15.5) ve FL (%9.7) gelmekteydi (7,10). B hücreli lenfomaların daha yüksek oranda görülmesinin zaten bu lenfoma alt tiplerinin diğer lenfomalara göre daha yüksek insidansa sahip olmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Kumar ve ark.nın çalışmasında en çok tespit edilen infiltrasyon tipi mikst patern (%51.85), sonrasında nodüler patern (%22.2); Arber ve ark.nın çalışmasında birinci sırada mikst patern (%46), ikinci olarak paratrabeküler patern (%15.8) bildirilmektedir (7,10). Kaur ve arkadaşlarının NHL'da yaptığı çalışmada kemik iliği infiltrasyon paterni en sık mikst patern olup sonra sırasıyla diffüz, interstisyel ve nodüler paterndir (11). Çalışmamızda bu çalışmalara benzer şekilde en sık karşılaşılan tutulum şekli mikst patern (%29.1) iken ikinci sıklıkta Kaur ve ark.nın çalışmasına benzer şekilde diffüz patern (%28.4) saptanmıştır.

Arber ve ark.nın çalışmasında mikst tutulum paterni açısından bakıldığında ise çalışmamıza benzer şekilde en çok nodüler patern mikst tutulum komponentini oluşturmaktaydı (7). Kumar ve ark.nın çalışmasındaki interstisyel tutulumun baskın olduğu mikst patern bu çalışmada ikinci sıradaydı (10).

Literatür taramamızda ayrıca tutulum paternlerinin bildirildiği çeşitli çalışmalarda karşılaştığımız bulgulara göre; fokal paratrabeküler tutulum paterninin genellikle düşük dereceli folikül orjinli lenfomalarla ilişkili olduğu fokal nonparatrabeküler paternin ise düşük ve orta dereceli

lenfomalarda randomize olarak görüldüğü bildirilmektedir. Foliküler lenfomada malign folikül oluşturan infiltrasyon paterninin düşük oranda da olsa tespit edildiği görülmektedir (12). Sovani ve ark.nın yaptığı 511 olguya ait çalışmada en sık infiltrasyon yaptığı gözlenen lenfoma türü FL olup bunda en sık izlenen infiltrasyon paterni paratrabekülerdir. Bizim çalışmamızda en sık görülen DBBHL ise 4. sırada yer almaktadır (%12.5) ve en sık diffüz patern izlendiği bildirilmektedir (13). Yun-Fei Shi ve ark.nın çalışmasında 153 kemik iliği infiltrasyonu gösteren lenfoma olgusunda en sık karşılaşılan MHL olup tutulum paternleri literatür verileriyle uyumluysen DBBHL'da en sık tutulum paterni fokal olarak gözlenmiştir (14). Sultan ve ark.nın majör lenfoma alt tipinin %67.9 oranla DBBHL olduğu NHL olgularında kemik iliği tutulumunu araştırdıkları çalışmada büyük oranda (%91.3) B hücreli, daha az oranda (%8.6) T hücreli lenfoma bulunduğu, kemik iliği tutulum oranının %31.5 olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmada, kemik iliği tutulumu bulunan 58 olgunun 27'sinde diffüz, 12'sinde interstisyel, 10'unda paratrabeküler, 9'unda nodüler infiltrasyon paterni ile karşılaştığı, diffüz paternin sıklıkla DBBHL'da, paratrabeküler paternin indolen lenfomalarda görüldüğü bildirilmektedir (15). Klasik HL olgularına ait biyopsilerin değerlendirildiği bir çalışmada kemik iliği tutulum oranı %27.4 tespit edilmiş olup tutulum paternleri %14.5 fokal, %11.2 diffüz, %1.7 nodüler olarak bildirilmektedir (16). Çalışmamızda HL için baskın olan tutulum tipi %80 oranla diffüz patern olarak görülmektedir, ikinci sıklıkta interstisyel patern yer almaktadır.

MHL için beklenen kemik iliği infiltrasyonu genellikle nodüler paternde iken (17) çalışmamızda mikst patern öne çıkmaktadır. FL'nın ise tipik olarak paratrabeküler tipte bir tutulum yaptığı ve bazılarında paratrabeküler alandan interstisyel bölgeye uzanan lenfosit infiltrasyonlarından bahsedilmektedir ki çalışmamızın bulguları bu veri ile örtüşmektedir (2). Literatürde paratrabeküler tutulum yanısıra paratrabeküler ile birlikte başka bir paternin bulunduğu mikst tutulum ve daha düşük oranlarda da saf non-paratrabeküler tutulum izlenen FL olguları bildirilmektedir. Yüksek dereceli FL'da düşük dereceli FL'ya oranla kemik iliği tutulumu daha sık izlenmekte iken paratrabeküler, diffüz ve masif paternlerin bir arada görüldüğü mikst tipte kemik iliği tutulumu tespit edilen düşük dereceli FL olgusu ile karşılaştığı da bildirilmektedir (18).

Akılda tutulması gereken bir nokta da lenfoma tanısı olan hastalarda, ekstramedüller lezyonla karşılaştırıldığında kemik iliğinde uyumsuz bir histolojik görünümle karşılaşılabileceği gibi durumlar nedeniyle kemik iliği tutulumunun değerlendirilmesinin karmaşık olabileceğidir (5). Gerlach ve ark.nın anjioimmünoblastik T hücreli lenfoma tanılı olguların lenf nodu ve kemik iliği tutulumlarını karşılaştırdıkları çalışmada 27/30 (%90) olguda interstisyel/mikronodüler

infiltrasyon (19 olguda lenf nodu tutulumu ile uyumlu şekilde eozinofillerin eşlik ettiği, 8 olguda ise aşikar eozinofil bulunmadığı) ile, 3/30 (%10) olguda ise diffüz infiltrasyon (eozinofillerle birlikte) ile karşılaşmıştır. Diffüz tutulum paterni izlenen olguların genel sağkalımı en düşük olgular olduğu bildirilmektedir (19).

Sonuç olarak; Bazı lenfomalar için (foliküler lenfoma gibi) tahmin edilebilen bir paternle karşılaşma oranı elde edilmiş olsa da kemik iliği tutulum paterni ile lenfoma alt tipleri arasında spesifik bir bağlantı kurulamamıştır. Literatürde de tutulum paternleri açısından değişken sonuçlarla karşılaşmaktadır. İnfiltrasyon paternine dayanarak kemik iliğinde gözlenen tutulumun hangi lenfoma alt tipi ile ilişkili olduğunu kesin söylemek mümkün olamamaktadır. Bunun için lenfoma tipini belirlemede yardımcı tetkiklere (başlıca immünohistokimyasal tetkik) başvurulması esastır. Yardımcı tetkikler ayrıca interstisyel tutulum paterni gibi durumların H&E kesitlerde kolaylıkla farkedilememesi nedeniyle oldukça önemli tanısal değere sahiptir.

**Çıkar Çatışması:** Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

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

**Sorumlu Yazar:** Fahriye Kılınç, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

**e-mail:** drfahriyek@gmail.com

## KAYNAKLAR

1. Kumar V, Abbas AK, Aster JC, ed. Robbins Basic Pathology, 10th edit. Tuzlalı S, Güllüoğlu M, çeviri editörleri. 2020 Elsevier Limited Robbins Temel Patoloji, Onuncu Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2020.
2. Swerdlow SH, Campo E, Lee Harris N, et al. Eds. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Revised 4th edit. Lyon, France: IARC Press, 2017.
3. Alkan S, Doğan M. Pratik Neoplastik Lenf Nodu Patolojisi. Ankara: Ankara Nobel Tıp Kitabevleri, 2016.
4. Fend F, Kremer M. Diagnosis and classification of malignant lymphoma and related entities in the bone marrow trephine biopsy. *Pathobiology*. 2007;74(2):133-43.
5. Jaffe ES, Arber DA, Campo E, et al. Hematopathology, 2nd edit. Philadelphia: Elsevier, 2017.
6. Johnson SA, Kumar A, Matasar MJ, et al. Imaging for Staging and Response Assessment in Lymphoma. *Radiology*. 2015 Aug;276(2):323-38.
7. Arber DA, George TI. Bone marrow biopsy involvement by non-Hodgkin's lymphoma: frequency of lymphoma types, patterns, blood involvement, and discordance with other sites in 450 specimens. *Am J Surg Pathol*. 2005 Dec;29(12):1549-57.
8. Park Y, Park BB, Jeong JY, et al. Assessment of bone marrow involvement in patients with lymphoma: report on a consensus meeting of the Korean Society of Hematology Lymphoma Working Party. *Korean J Intern Med*. 2016 Nov;31(6):1030-41.
9. Treetipsatit J. Is Immunohistochemistry Mandatory in Staging Bone Marrow Trephine Biopsy of Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). *Asian Archives of Pathology*. 2013;9(2):79-80.
10. Kumar S, Rau AR, Naik R, Kini H, Mathai AM, Pai MR, Khadilkar UN. Bone marrow biopsy in non-Hodgkin lymphoma: A morphological study. *Indian J Pathol Microbiol*. 2009 Jul-Sep;52(3):332-8.
11. Kaur K, Sharma N, Gupta K, et al. Hematological bone marrow biopsy evaluation in non Hodgkin lymphoma. *Int J Cur Res Rev*. 2017;9(3):24-7.
12. Torlakovic E, Torlakovic G, Brunning RD. Follicular pattern of bone marrow involvement by follicular lymphoma. *Am J Clin Pathol*. 2002 Nov;118(5):780-6.
13. Sovani V, Harvey C, Haynes AP, et al. Bone marrow trephine biopsy involvement by lymphoma: review of histopathological features in 511 specimens and correlation with diagnostic biopsy, aspirate and peripheral blood findings. *J Clin Pathol*. 2014 May;67(5):389-95.
14. Shi YF, Li XH, Song YQ, et al. Involvement of bone marrow in lymphoma: pathological investigation in a single-center from northern China. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Jun 1;8(6):7102-11.
15. Sultan S, Baloch N, Ahmed ZA, et al. Pattern of bone marrow involvement in non Hodgkin's lymphoma classified according to WHO classification: Report of a developing country Pakistan. *J Lab Physicians* 2018;10:17-20.
16. Sultan S, Irfan SM, Parveen S, et al. Frequency and Pattern of Bone Marrow Infiltration in Classical Hodgkin's Lymphoma: Experience from Southern Pakistan. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(4):1857-9.
17. Ioachim HL, Medeiros LJ. *Ioachim's Lymph Node Pathology*, 4th edit. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer, 2009.
18. Kim J, Lim JH, Jeong J, et al. Low-grade follicular lymphoma involvement of the bone marrow with a mixed paratrabecular, diffuse, and massive pattern expressing typical mantle cell lymphoma immunophenotype CD23-/FMC7+: A case report. *Blood Res*. 2018 Sep;53(3):261-3.
19. Gerlach MM, Juskevicius D, Vela V, et al. Bone marrow infiltration of angioimmunoblastic T-cell lymphoma: Identification and prognostic impact of histologic patterns and diagnostic application of ancillary phenotypic and molecular analyses. *Arch Pathol Lab Med*. 2020 May;144(5): 602-11.



# Hereditör Anjioödem

## Hereditary Angioedema

 Filiz Sadi Aykan<sup>1</sup>,  Fatih Çölkesen<sup>1</sup>,  Şevket Arslan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Konya Türkiye

### Makale Tarihleri/Article Dates:

**Geliş Tarihi/Received:** 31 Aralık 2021

**Kabul Tarihi/Accepted:** 22 Mart 2022

**Yayın Tarihi/Published Online:**

12 Nisan 2022

### Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Filiz Sadi Aykan,  
Necmettin Erbakan Üniversitesi,  
Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları  
Anabilim Dalı, Alerji ve  
İmmünoloji Bilim Dalı, Konya Türkiye  
**e mail:** filizsadi@yahoo.com

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

### ÖZET

Hereditör anjioödem mast hücre aracılı anjioödemden ayırt edilmesi önemlidir. Bradikinin aracılı anjioödem sıklıkla ciddi veya hayatı tehdit edebilen şişliklerle bulgu verir. Bradikinin aracılı anjioödem tablosunda mast hücre aracılı anjioödem için kullanılan standart tedavilere cevap alınmaz. Günümüzde yeni ilaçların geliştirilmesi, bradikinin aracılı anjioödem ilişkili atakların tedavisini, morbidite ve mortalitenin önlenmesini mümkün kılmıştır. Bu yazıda bradikinin ilişkili anjioödem tablosunun bilinen ve bilinmeyen yönleriyle patofizyolojisi, tanı ve ayırıcı tanısı ve tedavi modaliteleri tartışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Bradikinin aracılı anjioödem, Hereditör anjioödem

### ABSTRACT

It is crucial to distinguish bradikinin-mediated angioedema from mast cell-mediated angioedema. Bradykinin-mediated angioedema often presents with severe or even life-threatening swelling. Bradykinin-mediated angioedema does not respond to standard treatments used for mast cell-mediated angioedema. Nowadays, the development of new drugs has made it possible to treat bradykinin-mediated angioedema-related attacks and to prevent morbidity and mortality. In this article, the known and unknown aspects of bradykinin-related angioedema, its pathophysiology, diagnosis and differential diagnosis, and treatment modalities are discussed.

**Key words:** Bradykinin-mediated angioedema, Hereditary angioedema



Atıf yapmak için/ Cite this article as: Sadi Aykan F, Çölkesen F, Arslan Ş. Hereditör Anjioödem. Mev Med Sci. 2022;2(1):27-37

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

## GİRİŞ

Anjioödem; klinik olarak cilt ve/veya mukozal yüzeylerin ataklar halinde, asimetrik ve birbirinden bağımsız bir şekilde şişmesidir (1). Lokalize ve geçici olarak vasküler permeabilitenin artması sonucu ortaya çıkar. Tipik olarak kaşıntısızdır ve genellikle cilt ile aynı renktedir. Ödem gode bırakmaz ancak ağrılı olabilir. 72-96 saatten kısa sürer ve kendi kendini sınırlayabilir. Sıklıkla ciltte; dudak, göz kapakları, el ve ayaklar, genital bölge, mukozalarda ise dil, uvula, larenks ve abdomen tutulumu görülür (1).

Anjioödem izole olabileceği gibi ürtiker ve anafilaksi de eşlik edebilir. Oluşum mekanizmalarına göre “mast hücre aracılı” ve “bradikinin aracılı” anjioödem olarak iki grup altında incelenebilir. Anjioödem en yaygın olarak ürtikerin de eşlik ettiği mast hücre aracılı anjioödem olarak görülür. Mast hücreli anjioödem; IgE aracılığıyla, direk mast hücrelerinin uyarılmasıyla veya lökotriyenler aracılığı ile mast hücrelerinin degranüle olması sonucu gelişir. Genellikle ürtiker, flashing, bronkospazm, hipotansiyon gibi klinik bulgular eşlik eder (2). Bradikinin aracılı anjioödem ise ya bradikinin oluşumunda artma ya da bradikinin yıkılmasında azalma sonucu meydana gelir. Mast hücreli anjioödemden farklı olarak ürtiker ve anafilaksi bulguları eşlik etmez.

Bradikinin aracılı anjioödem herediter ve edinilmiş anjioödem olarak 2 gruba ayrılır. (Şekil 1) Bu bölümde bradikinin aracılı anjioödemler özellikle herediter anjioödem (HAÖ), kazanılmış C1 inhibitör (C1INH) eksikliği, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACE-I) ilişkili anjioödem ve non-histaminergic idiyopatik anjioödem anlatılacaktır.

### Tarihçe

Ürtikersiz anjioödem ilk tanımı 16.yüzyıla kadar uzanmaktadır. Anjiödemin ilk modern tanımı ise 1882’de Heinrich Quincke tarafından yapıldı. 1888’de ise William

Osler HAÖ’nün kalıtsal özelliğini tanımladı (3). 1960’larda HAÖ’nün patofizyolojik temelinde bir serin proteaz inhibitörü eksikliği keşfedildi (4, 5). Kısa bir süre sonra Rosen ve arkadaşları tarafından C1INH protein disfonksiyonu ile karakterize ikinci bir hastalık formu bildirildi (6). Bu gözlemler sonucunda HAÖ Tip1 ve Tip 2 olarak 2 alt gruba ayrıldı. Tip 1 HAÖ; C1INH düzeyinde ve C1INH fonksiyonunda düşüklük, Tip 2 HAÖ ise C1INH düzeyleri normal fakat C1INH fonksiyonu bozuk olarak tanımlandı. Her iki HAÖ tipinin temelinde 11.kromozom üzerinde yer alan C1INH geninin (SERPING1) mutasyonları olduğu gösterildi (7). C1INH’ün kalıtsal eksikliklerine ek olarak 1972’de lenfosarkom tanılı ilk edinilmiş (akkiz) anjioödem olgusu bildirildi (8). 1980’lerin başında ACE-I’lerin ortaya çıkması ile bazı hastalarda anjioödem neden olduğu görüldü (9). Daha yakın dönemde ise aile öyküsü olmayan, C1INH düzeyi ve fonksiyonu normal olan, yüksek doz antihistaminik tedaviye yanıt vermeyen bir grup hastada non-histaminergic idiyopatik anjioödem tanımlandı (10). Tarihsel gelişimi ışığında bütünleştirici bir yaklaşımla tüm bu herediter anjioödem vakalarının çoğunun bradikinin aracılı olduğu sonucu ortaya çıkarıldı.

### Epidemiyoloji

Bradikinin aracılı anjioödem bir dizi nadir görülen bozukluktan oluşur. Epidemiyoloji hastalık alt tipine göre değişiklik gösterir.

### C1INH eksikliğine bağlı HAÖ

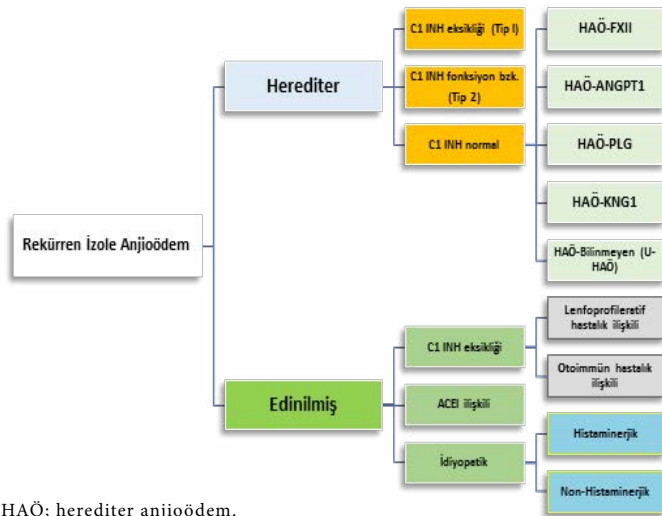
Otozomal dominant (OD) geçiş gösterir ve her iki cinsi eşit etkiler. Genel popülasyonun 1/30.000 ile 1/80.000 arasında görülür. Bozulmuş C1INH sekresyonu ile seyreden Tip 1 %85 oranında HAÖ’in en sık formudur. Disfonksiyonel C1INH sekresyonu ile karakterize Tip 2 ise %15 sıklıkla görülür. Irk veya etnik köken ile ilişkili farklılık gösterilmemiştir (11).

### Normal C1INH ilişkili HAÖ (HAÖ-nl-C1INH)

Otozomal dominant geçiş gösterir. Prevalansı tam bilinmemekle birlikte kadınlarda belirgin şekilde fazla görülür. Daha önce Tip 3 HAÖ olarak anılırken artık bu gruptan vazgeçilmiştir (11). Günümüzde HAÖ-nl-C1INH’in 5 alt tipi tanımlanmıştır. Bunlardan 4’ü mutant gene göre; 1- FXII mutasyonu (HAÖ-FXII), 2-Plazminojen mutasyonu (HAÖ-PLG), 3-Anjiopoetin 1 mutasyonu (HAÖ-ANGPT1), 4- Kininojen mutasyonu (HAÖ-KNG1) olarak adlandırılır, diğer bir grup ise 5- Normal C1INH ilişkili HAÖ kriterlerini karşılayan ancak mutasyonu henüz saptanmamış olan (HAÖ-Bilinmeyen) gruptur (12). Bu alt türlerin gelecekte artacağı tahmin edilmektedir.

### Edinilmiş C1INH eksikliği

Sporadik bir hastalık olup her iki cinste eşit görülür. Daha çok orta ve ileri yaşta ortaya çıkar. Tahmini prevalansı 1/250.000 ile 1/500.000 arasında olmakla birlikte birçok vaka muhtemelen teşhis edilememektedir (1, 11).



HAÖ; herediter anjioödem.

Şekil 1. Bradikinin aracılı anjioödem sınıflaması

### **ACE-I ilişkili anjioödem**

ACE-I kullananlarda insidansı %0,2 ile %0,7 arasındadır. Riskli gruplar; kadın cinsiyet, ileri yaş, sigara öyküsü olanlar, transplant alıcıları, immünsüpresif tedavi alanlardır (1, 9).

### **Non-histaminerjik idiyopatik anjioödem**

Epidemiyolojisi hakkında kesin bilgi bulunmamaktadır.

### **Patogenez**

C1 klasik kompleman yolağının ilk komponentidir ve C1q, 2 C1r ve 2 C1s'den oluşan bir komplekstir. C1q patern tanıyan multimerik bir glikoproteindir ve 6 laleden oluşan bir buketi andıran yapısı vardır. 2C1r ve 2 C1s ise Ca bağımlı 4 serin proteazdan oluşan heterotetramer bir yapıya sahiptirler (13). C1 inhibitör, C1r ve C1s'in inhibisyonunda rol alır. C1q'nun antikorla bağlanması ile bir zimojen olan C1r'in otoaktivasyonu gerçekleşir. C1r da yine bir zimojen olan C1s'i yıkar ve böylece aktiflenen C1s, C4'e bağlanır. C4 yıkılarak C4a ve C4b oluşur. C4b kompleman kaskadına devam eder ve en son C9'un bağlanması ile membran atak kompleksi gelişir. Membran atak kompleksi hücre membranında por gelişimi ve bütünlük kaybına yol açarak hücreden serbest sıvı geçişi ve osmotik lizise neden olur (14).

C1 INH geni 11. kromozomda lokalize olup Serpin (serine protease inhibitör) süperailesinden bir serin proteaz inhibitörüdür (15, 16). Akut faz proteinidir ve inflamasyonda 2.5 kat artabilir (17, 18). Temel üretim yeri karaciğerdir. Ancak monositler, makrofajlar, fibroblastlar, umbilikal ven endotel hücreleri ve megakaryositlerce de sentezlenebilir (19). C1INH'nün sağlıklı bireylerde yarılanma ömrü 28 saattir (15). Ancak HAÖ'de düzeyi düşük olduğundan otoaktivasyona maruz kalır ve fonksiyonel C1INH tüketimi artar (15). C1 INH çok sayıda proteazın aktivitesini düzenler. Bunlar aşağıdaki proteazlar olup bu sistemlerin aktivitelerini inhibe ederek bradikinin oluşumunu engeller (20).

- Kontakt sistem proteazları; Plazma kallikrein, FXIIa, FXIIf,
- Kompleman sistem proteazları; C1r, C1s, MBL (Mannan Bağlayıcı Lektin) yolağı proteazları
- İntrinsik koagülasyon yolağı proteazı; FXI
- Fibrinolitik yolak proteazı; Plazmin ve doku plazminojen aktivatörü

Fonksiyonel C1INH düzeyi %50'nin altında olduğunda, deri ve/veya gastrointestinal ve laringeal mukozada vasküler permabilite artışından kaynaklanan anjioödem gelişir (17). C1INH düzeylerinin %50 seviyesine yükseltilmesi, bu hastaları anjioödemle karşı korumaktadır (16). C1INH eksikliği genetik veya kazanılmış olabilir. Genetik formda 2 allelden birinde mutasyon mevcuttur. Eğer mutasyona bağlı C1INH proteinin plazma düzeyi azalmışsa Tip1 HAÖ, düzeyi normal ancak fonksiyon kaybı mevcutsa Tip2 HAÖ olarak adlandırılır (16).

Hem Tip1 hem de Tip2 HAÖ, SERPING-1 genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. Kalıtım paterni OD olup

bu hastalarda 450'den fazla farklı SERPING1 mutasyonu bildirilmiştir. Tip1 HAÖ mutasyonları çok heterojendir. SERPING1 geni boyunca mis-sense, non-sense, delesyon veya insersiyon mutasyonları içerebilir. Bunun neticesinde proteinler etkin bir şekilde sentezlenemezler (1). Tip2 HAÖ mutasyonları ise aksine hemen her zaman mis-sense (yanlış anlamlı) mutasyonlardır ve ekzon 8'de reaktif bölge veya yakınında mutasyon saptanır. Protein sekrete edilir ancak disfonksiyoneldir. Hedef proteazlar ile inhibe edici kompleks oluşturamayan bir proteinin salgılanmasıyla sonuçlanır (1).

Yakın döneme kadar C1INH eksikliğinde ödeme neden olan mediyatör tartışma konusu olmuştur. Ancak günümüzde çok sayıda çalışma ile primer sorumlu mediyatörün bradikinin olduğu gösterilmiştir (21).

Normal C1INH'lü HAÖ'in patofizyolojisi hakkında daha az bilgi mevcuttur. Normal C1INH HAÖ'li bazı hastalarda FXII'de prolinden zengin bölge olan ekzon 9'da 4 farklı mutasyon saptanmıştır. Bu grup hastalarda da ödemin bradikinin aracılığı olduğunun kanıtı hastaların anjioödem ataklarının tedavisine verdikleri yanıtıdır. Antihistaminiklerin ve kortikosteroidlerin anjioödem üzerine etkisi yokken, bradikinin oluşumunu inhibe eden ilaçlar etkili olmaktadır (1).

Edinilmiş C1INH eksikliği, normal C1INH sentezleme kapasitesini aşan artmış bir C1INH katabolizması sonucu gelişir. Birçok hasta, klasik kompleman yolunun sürekli aktivasyonu ile sonuçlanan alta yatan hastalığa sahiptir. Alttı yatan hastalığın tedavisi ile düzelme sağlanır. En sık lenfoproliferatif hastalıklar (özellikle lenfoma) ve önemi bilinmeyen monoklonal gammopati ile birlikte görülür (22).

ACE-I ilişkili anjioödem patofizyolojisinde ise; ACE'nin, bradikinin ve P maddesini inaktif peptidlere ayıran çift özgüllüklü bir dipeptidaz olması ile ilişkili bulunmuştur. ACE'nin inhibisyonu, bradikinin ve P maddesinin katabolizmasında azalmaya yol açar. Böylece sorumlu mediyatör olan bradikininin plazma düzeyleri artış gösterir (23). Ayrıca ACE-I kaynaklı anjioödemle duyarlılık, aminopeptidaz P gibi diğer bradikinin yıkıcı enzimlerin seviyesi veya aktivitesinden etkilenebilir (24, 25). Bir ACE-I'nü nötr bir endopeptidaz inhibitörü ile birleştiren bir ilaç olan omapatrilat ile yapılan klinik çalışmalar, tek başına bir ACE-I'ne göre daha yüksek anjioödem insidansı ile sonuçlanmıştır (26). Dipeptidil-peptidaz 4 (DPPV-4), bradikininin parçalayabilen başka bir peptidazdır. DPPV-4 inhibitörü (antidiyabetik) ile bir ACE-I anjioödem riskini belirgin arttırabilir. İmmünsüpresif ilaçlar DPPV-4 ekspresyonunu azalttığından, immünsüpresif tedavi alan hastalarda da ACE-I kaynaklı anjioödem riski artabilir (1).

Non-histaminerjik idiyopatik anjioödemde ise ailede herhangi bir anjioödem öyküsü olmayan, tekrarlayan anjioödemli, yüksek doz antihistaminiklere yanıt vermeyen

hastalarda ödem atakları sırasında plazmada bradikinin düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir. Bu tür hastalarda bradikininin üretildiği mekanizma henüz açıklığa kavuşturulmamıştır (1).

### Patoloji

Anjioödem, derialtı veya mukozal dokuyu tutan hafif, non-inflamatuar bir ödemdir. Bradikininin sorumlu olduğu anjioödemde bradikinin, kininojenden 2 farklı yolla meydana gelir.

1- Plazmadaki kallikrein tarafından yüksek molekül ağırlıklı kininojenin (HMWK) parçalanması ile bradikinin oluşur.

2- Doku kallikreini tarafından düşük molekül ağırlıklı kininojenin (LMWK) bölünmesi ile Lys-bradikinin oluşur.

İki ayrı kinin reseptörü bulunur. İlki yapısal olarak eksprese edilen B2 bradikinin reseptörü (B2-BKR), diğeri indüklenebilir olan B1 bradikinin reseptörüdür (B1-BKR). Bradikinin ve Lys-bradikinin ise B2-BKR'ü için ligandlardır. Karboksipeptidaz N (CPN) tarafından sindirildikten sonra bradikinin ve Lys-bradikinin, B1-BKR'ü için ligandlar olan des-Arg ürünlerine indirgenir.

C1INH eksikliğinde plazma kontakt sistemi aktive olarak özellikle B2-BKR içerecek şekilde bradikinin oluşturur, ancak B1-BKR'ün katılımı da göz ardı edilemez (27). Normal C1INH'li HAÖ'de FXII ve anjiopoyetin (AGP) mutasyonları, ya FXII aktivasyonunda artışa yada vasküler geçirgenlik artışına neden olmaktadır (28-30). Anjioödemdeki şişme, hidrostatik veya onkotik basınçtaki değişikliklerden çok, artmış vasküler geçirgenlikten kaynaklanır. İnaktif endotelial hücreler (beyin hariç) boyunca paraselüler sıvı hareketinin ana düzenleyicisi, esas olarak vasküler endotelial cadherin (VE-cadherin) aracılığı ile olan adherens bağlantıdır. Bradikinin, B2-BKR aracılığıyla endotel hücreleri üzerinde doğrudan bir etki yaparak vasküler geçirgenliği artırır. B2-BKR'nün ligandı tarafından aktivasyonu, hücre içi kalsiyum akışı, Protein kinaz C ile VE-cadherin fosforilasyonu, aktin stres liflerinin kasılması ile de bölünmesine yol açan bir sinyal zincirini başlatır (1).

### Klinik Özellikler

#### C1INH eksikliği HAÖ

HAÖ hastaları tipik olarak ciltte (ekstremiteler), genitoüriner sistem, karın, yüz veya orofarenksi içeren kaşıntısız, gode bırakmayan ödem atakları ile gelir (31). C1INH eksikliğine bağlı anjioödem atakları en sık ekstremiteleri ve batını içerir ve tüm atakların neredeyse %50'sini oluşturur. Hastaların yarısından fazlası en az bir laringeal atak geçirir. Bazı hastalar birden çok laringeal atak geçirir (32). Daha seyrek olarak anjioödem, böbrek, beyin, kalp ve eklemler dahil diğer yerlerde de görülebilir.

Anjioödem atağının tipik seyri ilk 24 saat içinde kademeli, ancak hızlı bir kötüleşme, sonraki takip eden 48-72 saat içinde daha yavaş bir iyileşme şeklindedir. Bazı ataklar hızla

ilerlerken bazıları 5 gün veya daha uzun sürebilir (1).

HAÖ'lü hastalar genellikle çocukluk döneminde şişlikler ve karın ağrısı atakları yaşamaya başlar. Hastaların %50'sinde 10 yaşından önce ataklar başlar, bazı hastalarda 1 yaşına kadar anjioödem görülür (32-34). Çoğu hastada pubertede semptomlarda kötüleşme başlar (31). Nadir bir hasta grubu yetişkinlik dönemlerinin başlarına kadar anjioödem bulgusu göstermeyebilirler (34, 35). Yine aynı nadirlikte bir hasta grubu, haftada iki defaya kadar çok sık ödem atakları yaşar. Çoğu hastada atak sıklığı bu uç noktalar arasında görülür.

Prodromal semptomlar, anjioödem atağından birkaç saat önce veya %50 kadarında bir gün öncesine kadar ortaya çıkabilir. En yaygın prodromal semptomlar; eritematöz non-ürtikeryal döküntü (eritema marginatum), lokalize karıncalanma, ciltte gerginlik hissi daha az sıklıkta yorgunluk, halsizlik, grip benzeri semptomlar, sinirlilik, ruh hali değişiklikleri, hiperaktivite, susuzluk ve mide bulantısı görülebilir. Birçok atakta presipite eden neden bulunmamasına rağmen, başta travma ve duygusal stres olmak üzere birçok faktör tarafından tetiklenebilir (31). HAÖ'de anjioödem atağını tetikleyen fiziksel travma sert bir yüzeyde uzun süre oturma veya ellerin çırpılması gibi minör seviyede olabilir. Dış tedavisi, tıbbi prosedürler ve cerrahi gibi iyatrojenik travmalar da anjioödem ataklarına neden olabilmektedir. Diğer dış etkenler; ACE-I ilaçlar, hormonal değişiklikler hastalığın şiddetini etkileyebilir (31, 36, 37). Gebelik sürecinde kötüleşme olabildiği gibi, bazı hastalarda ataklarda azalma görülebilir. Ancak postpartum dönemde atak riski dramatik bir şekilde artar (38). Östrojen ve östrojen replasman tedavileri F12 düzeyi ve bradikinin ekspresyonunu artırırken C1INH ekspresyonunu azaltarak atak sıklığını artmasına neden olur. Bu nedenle HAÖ'lü tüm kadınlarda östrojen replasman tedavileri kontrendikedir.

Anjioödem ataklarının şiddeti her atakta değişkendir. Ekstremitelerin şişmesi geçici fonksiyon kaybına neden olabilir. Genitoüriner ataklar geçici olarak idrara çıkamamaya neden olabilir. Abdominal ataklar ise morbiditenin en sık nedenidir. İnatçı mide bulantısı ve kusmayla birlikte şiddetli karın ağrısı, sıvının "üçüncü boşluğa" geçişine bağlı hipotansiyon olabilir ve bu durum HAÖ tanısı almayan birçok hastada gereksiz ve uygun olmayan cerrahi müdahalelere sebep olabilir. Şiddetli karın ağrısı nedeni ile güçlü narkotik ağrı kesicilerin kullanılması, narkotik bağımlılığına ve aşırı doz alımı sonucu ölümlere neden olduğu görülmüştür.

HAÖ'de orofarenksde gelişen anjioödem hava yolunu kapatarak boğulma sonucu %30 ve üzerinde ölüme neden olduğu gösterilmiştir (31). Günümüzde halen HAÖ'lü hastalar laringeal anjioödemden ölmeye devam ediyor ve bu ölümcül tehdidin hem hastalar hem de sağlık çalışanları tarafından daha kolay ve hızlı anlaşılması gerekmektedir.

#### Normal C1INH'li HAÖ

Genel olarak klinik bulgular C1INH eksikliği ile olan HAÖ ile benzerdir. Farklı olarak kadınlarda daha fazla görülebilir ve puberteden önce görülme olasılığı düşüktür. Hastalar daha az atak geçirirler ve ataklarda yüz ve dilde etkilenme görülürken, abdominal ve diğer organlarla ilişkili ataklar daha az sıklıkta görülür. Normal C1INH'li HAÖ'deki atakların tetikleyicileri benzerdir (travma, stres ve östrojen artışı...). Erkekler daha hafif semptomlara sahiptir ve bazıları klinik belirtileri olmaksızın sadece taşıyıcı olabilirler (1).

#### **Edinilmiş C1INH**

Bu hastalarda anjioödem atakları, düşük C1INH ile ilişkili HAÖ'lü hastalardan ayırt edilemez. En önemli klinik farklılıklar, daha ileri bir yaşta başlaması ve aile öyküsünün olmamasıdır. Bu grup hastalarda altta yatan malignite açısından dikkatli olunmalıdır.

#### **ACE-I ilişkili AE**

Bu grup hastalarda yüz, dudaklar ve dil tutulumu daha belirgindir. ACE-I kaynaklı laringeal ödemden kaynaklanan ölümler bildirilmiştir. Bağırsak veya ekstremiteler anjioödemine genellikle neden olmaz. İlk anjioödem atağı en sık tedavinin ilk ayında ortaya çıkar. Hastaların % 25'inden fazlası ilk anjioödem atağını ACE-I'e başladıktan 6 ay

sonra yaşamaktadır. Bazı hastalar ise ilk ataklarından önce yıllarca ACE-I kullanmaktadır. ACE-I'in kesilmesi ile sorun çözülebilir. Ancak rekürren atak riskinin ortadan kalkması haftalar sürebilir.

#### **Non-histaminerjik İdiyopatik**

Klinik bulguları mast hücre aracılı idiyopatik anjioödemine benzemekle birlikte mast hücresine bağlı anjioödem için kullanılan tedavilere yanıt vermemesi ile ayrılır.

#### **Tanı, Ayırıcı Tanı**

Bradikinin aracılı anjioödem, genellikle daha yavaş bir gelişim göstermesi, daha uzun sürmesi, ürtiker gelişmemesi ve antihistaminiklere veya kortikosteroidlere yanıt vermemesi ile mast hücresi aracılı anjioödemden ayırt edilir. Tipik kabarıklıklar olmaksızın tekrarlayan anjioödem olan tüm hastalar, bradikinin aracılı anjioödem olasılığı açısından değerlendirilmelidir. Semptomların başlangıcı ile doğru tanı arasında genellikle uzun bir aralık vardır (31).

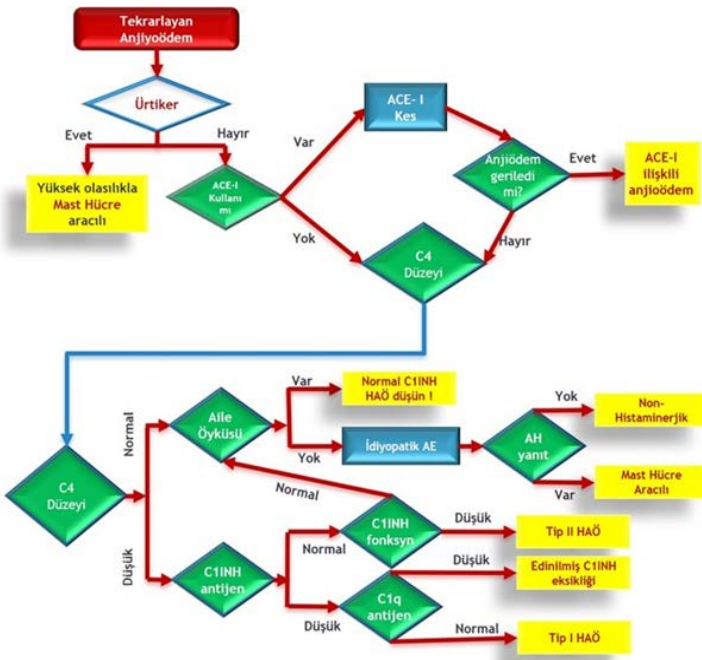
ACE-I alan anjioödem öyküsü olan bir hastada, öncelik anjioödem ACE-I ile ilişkili olduğu düşünülerek ilacın ne kadar süredir kullanıldığına bakılmaksızın kesilmesi gerektirir. ACE-I kesildikten sonra anjioödem

**Tablo 1.** Bradikinin Aracılı Anjioödem Sendromlarının Genel Özellikleri ve Laboratuvar Bulguları

Sendrom	Patofizyoloji	Etkilenen popülasyon	Prevelans	C4 düzeyi	C1INH antijen	C1INH fonksiyon	C1q düzeyi
Tip 1 HAÖ	C1INH eksikliğine neden olan SERPING1 mutasyonu	Genel	≈1:50.000	Düşük	Düşük	Düşük	Normal
Tip 2 HAÖ	Fonksiyonel C1INH eksikliğine neden olan SERPING1 mutasyonu	Genel	≈1:250.000	Düşük	Normal	Düşük	Normal
Normal C1INH'li HAÖ	FXII, ANGPT1, PLG VE KNG1 mutasyonları yanısıra etyolojisi bilinmeyen grup	Genel ancak kadınlarda biraz daha fazla	Bilinmiyor	Normal	Normal	Normal	Normal
Edinilmiş C1INH eksikliği	C1INH'nin aşırı tüketimi	Yaşlılar	≈1:250.000	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük
ACE-I ilişkili	Bradikinin katabolizması inhibisyonu	Genel, Afro-Amerikanlılarda artış mevcut	≈1:250	Normal	Normal	Normal	Normal
Nonhistaminerjik idiyopatik	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Normal	Normal	Normal	Normal

HAÖ, herediter anjioödem; C1INH, C1 inhibitör; ACE-I, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü. (1 ve 12 nolu referans kaynaktan uyarlanmıştır.)





HAO, herediter anjiyoödem; C1INH, C1 inhibitör; ACE-I, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü. (1 nolu referans kaynaktan uyarlanmıştır(1))

**Şekil 2.** Tekrarlayan anjiyoödem tablosu ile başvuran hastada tanısal algoritma

tekrarlamazsa, ACE-I ile ilişkili anjiyoödem tanısı doğrulanır. ACE-I almayan, ürtikersiz tekrarlayan anjiyoödemli olan hastalarında ise C1INH eksikliği araştırılmalıdır.

C1INH eksikliği teşhisi için kompleman C4 düzeyi, C1INH antijen düzeyi ve C1INH fonksiyon düzeyi ölçümü yapılmalıdır. C4 düzeyi 1 yaşından büyük hastalarda C1INH eksikliği için mükemmel bir tarama aracıdır. C4 seviyesi, C1INH eksikliğinde anjiyoödem atakları sırasında neredeyse %100 azalırken, en az %95'inde ataklar arasında bile azaldığı görülür. Bir anjiyoödem atağı sırasında C4 düzeyi normal ise C1INH eksikliği dışında bir tanı düşünülmelidir. C1INH eksikliği dışlanırsa fakat ailede anjiyoödem öyküsü varsa, C1INH normal HAÖ'yi düşündürmelidir. Ailede öyküsü olmayan, güçlü antihistaminiklerle agresif yüksek doz tedaviden fayda sağlamayan tekrarlayan anjiyoödem hastalarında, non-histaminerjik idiyopatik anjiyoödem tanısı düşünülebilir.

Tablo 1'de bradikinin aracılı anjiyoödem sendromlarının genel özellikleri ve laboratuvar bulguları özetlenmiştir (1, 12). Şekil 2'de tekrarlayan anjiyoödem tablosu ile başvuran bir hastada izlenebilecek tanısal algoritma özetlenmiştir (1).

### C1INH eksikliği

Ailede anjiyoödem öyküsü olması önemli bir ipucudur. HAÖ'lü hastanın her bir çocuğunun HAÖ'yü kalıtım yoluyla alma şansı %50'dir ve hastalık kuşak atlamaz. Aile öyküsünün olmaması, tanıyı dışlamak için kullanılamaz. Çünkü hastaların

%25'inde C1INH geninde de-novo bir mutasyon vardır (39).

Düşük C4 seviyesine sahip tekrarlayan anjiyoödemli hastalar, Tip 1 HAÖ, Tip 2 HAÖ ve edinilmiş C1INH eksikliği açısından daha ileri tetkik edilmelidir. Tip 1 ve tip 2 HAÖ klinik açıdan ayırt edilemez. C1INH düzeyi ve fonksiyonunda düşüklük, Tip 1 HAÖ veya edinilmiş C1INH eksikliği ile uyumlu olabilir. C1INH seviyesi normal, ancak C1INH fonksiyonu düşükse, Tip 2 HAÖ tanısı doğrulanır. Edinilmiş C1INH eksikliği tipik olarak çok daha geç başlangıç yaşı ve ailede anjiyoödem öyküsü olmaması ile karakterizedir. Ancak klinik prezentasyon tanıyı desteklemiyorsa, C1q seviyelerinin ölçümü HAÖ'yü edinilmiş C1INH eksikliğinden ayırt ettirir.

Hem C1INH düzeyi hem de fonksiyonu normalse, C1INH eksikliği tanısı dışlanır (1).

### Normal C1INH'li HAÖ

Normal C1INH ile HAÖ teşhisini doğrulayan kesin klinik bulgular ve laboratuvar parametreleri yoktur. Bu nedenle tanı, ekartasyona dayanır. Güçlü bir aile öyküsü ve yüksek doz antihistaminik tedavisine direnç ile birlikte tekrarlayan anjiyoödem öyküsü tanıda destekleyicidir. C4, C1INH antijeni ve C1INH fonksiyonel testlerinin tümü normaldir (1).

Normal C1INH'li HAÖ'li hastaların alt grubu, hastalık FXII, plazminojen, anjiopietin-1 veya kininogen'deki bir mutasyonla ilişkilidir. Ancak, bu mutasyonlardan birinin olmaması tanıyı dışlamaz. Kesin bir tanısal test geliştirilinceye kadar, tanı, sadece patolojik bir mutasyon bulunmadığında OD paterni düşündüren güçlü bir aile öyküsü olan hastalarda düşünülebilir (1).

### Edinilmiş C1INH eksikliği

Klinik görünüm HAÖ'dekine çok benzer, fakat bu grup hastalar orta yaşlı veya daha yaşlılardır. Ailede anjiyoödem öyküsü yoktur. Tip 1 HAÖ'de olduğu gibi, C1INH antijen ve C4 düzeyleri genellikle azalır. C1q seviyesi vakaların çoğunda azalır (31). Ancak altta yatan bir malignite veya C1INH otoantikörlerinin bulunması, edinilmiş C1INH eksikliği tanısını kuvvetle destekler (1).

### Nonhistaminerjik idiyopatik

Klinik uygulamada idiyopatik anjiyoödem hastalarının C1INH eksikliği sendromlu hastalardan çok daha sık rastlanır. Tanı büyük ölçüde aile öyküsünün olmaması, normal C1INH düzeyi olması ve yüksek doz antihistaminiklerin etkili olmamasına dayanan bir dışlama tanısıdır (1).

### Tedavi

Bradikinin aracılı anjiyoödemde ve HAÖ ataklarında epinefrin, kortikosteroidler ve antihistaminikler gibi mast hücre aracılı anjiyoödemde kullanılan tedavilerin etkisi gösterilmemiştir.

Hastalar tanı aldığı andan itibaren, hastalık, tetikleyiciler, tedaviye evde başlama ve ilaçları kendi kendine uygulama teknikleri hakkında eğitilmeli, solunum yolu atağında ne yapacağına dair acil durum planı oluşturulmalıdır. Hastaların

ataklar sırasında kullanacağı tedavilere ulaşabilmesi sağlanmalı ve en az iki atak tedavisi için yeterli olacak miktarda ilacı yanında bulundurması önerilmektedir.

### **C1INH eksikliği ilişkili HAÖ tedavisi**

HAÖ tedavisi; gereğinde tedavi ve profilaktik tedavi olmak üzere 2 grupta değerlendirilir.

-Gereğinde tedavi: Akut atak sırasında semptomları hızla düzeltmeye yönelik tedavidir.

-Kısa süreli profilaksi: Bilinen bir tetikleyici ile karşılaşmadan önce atağı önlemek için verilen tedavidir.

-Uzun süreli profilaksi: Devam etmekte olan atakların sıklık ve şiddetini azaltmak için verilen tedavidir.

Gereğinde tedavi; lokalizasyondan bağımsız olarak tüm tanımlanmış ataklar tedavi açısından değerlendirilmelidir. Tedaviye olabildiğince erken başlamanın olası morbiditeleri belirgin oranda azalttığı görülmüştür (40). Amaç gelececek ödemin artışı göstermeden önüne geçilmesidir. Kendi kendine tedavi yapacak hastalar atağın geleceğini hissettikleri anda hazırlık yapmalı ancak tedaviyi atak başladığında yapmalıdır (41). Kendi kendine tedavi uygulayan hastalar; tedaviye yanıt alamadıklarında, alışılmışın dışında seyir varlığında veya hava yolu bulguları varsa derhal sağlık kuruluşuna

başvurmalıdırlar.

### **HAÖ ataklarının tedavisinde 4 ilaç güvenli ve etkili şekilde kullanılmaktadır (42-45):**

1-Plazma kaynaklı C1INH (pdC1INH): Cinryze (Takeda) ve Berinert (CSL Behring) plazma kaynaklı C1INH konsantreleridir. Plazma kallikrein, FXIIAa, FXIIf, FXIa, plazmin, C1s, C1r ve MASP1-2 inhibisyonu yaparak etki ederler. Kendi kendine kullanıma uygundur. Nadiren yan etki olarak anafilaksiye neden olabilirler.

2-Rekombinant insan C1INH (rhC1INH): Rhuconest (Pharming), tavşan anne sütünden saflaştırılmış rekombinant insan C1INH konsantresidir. Plazma kallikrein, FXIIAa, FXIIf, FXIa, plazmin, C1s, C1r ve MASP1-2 inhibisyonu yaparak etki eder. Nadiren anafilaksi görülebilir.

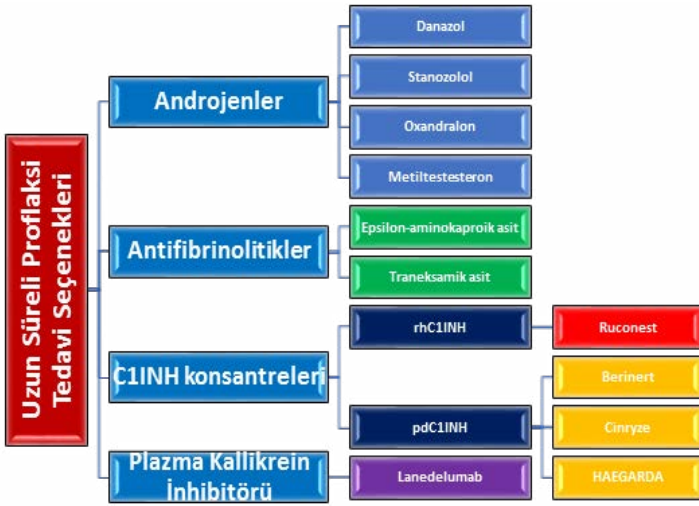
3-Ecallantide: Kalbitor (Takeda), plazma kallikreininin inhibe ederek etki eder. Kendi kendine kullanıma uygun değildir. Kullanım dozu 30 mg subkutan (SK) şeklindedir. Nadiren anafilaksi görülebilir.

4-İcatibant: Frazyr (Takeda), bradikinin B2 reseptöründe bradikininin etkilerini antagonize ederek bradikinin oluşumunu veya etkisini antagonize eder. Kendi kendine kullanıma uygundur. Kullanım dozu 30mg SK şeklindedir.

**Tablo 2.** Hereditör Anjiödem Atak Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

İlaç, Firma	Ruhsat	Kendi-Kendine Kullanım	Doz	Etki mekanizması	Yan etki
Plazma kaynaklı nanofiltrelenmiş C1INH Berinert, CSL Behring	ABD ve Avrupada çocuk ve yetişkinlerde onaylı	Evet	20 U/kg IV	Plazma Kallikrein, faktör XIIa, XIIIf, XIa, Plazmin, C1s, C1r ve MASP1-2 inhibisyonu	Nadir ; anafilaksi riski, teorik olarak; enfeksiyon geçiş riski
Plazma kaynaklı nanofiltrelenmiş C1INH Cinryze, Takeda	ABD ve Avrupada çocuk ve yetişkinlerde onaylı	Evet	25 kg üzerinde 1000 U IV, 60 dk sonra ikinci doz vermek mümkün	Plazma Kallikrein, faktör XIIa, XIIIf, XIa, Plazmin, C1s, C1r ve MASP1-2 inhibisyonu	Nadir ; tavşan duyarlı bireylerde anafilaksi riski
Rekombinant İnsan C1INH Rhuconest, Pharming	ABD ve Avrupada adolesan ve yetişkinlerde onaylı	Evet	50 U/Kg veya 4200 U (hangisi daha düşük ise)	Plazma Kallikrein İnhibisyonu	Nadir; anti-ilaç antikor gelişimi, anafilaksi riski
Ecallantide Kalbitor, Takeda	ABD de 12 yaş ve üzeri için onaylı	Hayır	30 mg SK	Plazma Kallikrein İnhibisyonu	Nadir; anti-ilaç antikor gelişimi, anafilaksi riski
İcatibant Firazyr, Takeda	ABD de 18 yaş üzeri, Avrupada 2 yaş ve üzeri için onaylı	Evet	30 mg SK (> 65 kg için)	Bradikinin B2 reseptör antagonisti	Enjeksiyon bölgesinde ağrı

C1INH, C1 inhibitör; ACE-I, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri; SK,subkutan; IV, intravenöz.



Şekil 3. Hereditör Anjioödem Uzun Süreli Profilaksisinde kullanılan İlaç Kategorileri

Yan etki olarak enjeksiyon bölgesinde ağrıya sebep olabilir.

Semptomatik tedavi; Gereğinde tedavi seçeneklerinin mevcut olmadığı durumlarda, atakların ya plazma uygulamasıyla ya da semptomatik tedavi ile yönetilmesi gerekebilir. Androjenler ve antifibrinolitik ilaçların akut atakların tedavisinde etkisi yoktur.

Taze donmuş plazma (TDP); C1INH içerir ve atakların ortadan kalkmasında etkilidir. Gereğinde tedavi olanaklarına ulaşamadığında kullanılabilir (12). Hafif ataklar dışında önerilmez. Viral güvenlik açısından çözücü ile işlenmiş plazma tercih edilmelidir. Başlangıçta 2Ü, yanıt yoksa her 2-4 saatte bir tekrarlanabilir. Volüm yükü riskli ise 10-15ml/kg şeklinde verilebilir.

Orta ve şiddetli abdominal atakların semptomatik tedavisinde naproksen, conramal, dolantin gibi analjezik ve narkotik ilaçlar gerekebilir. Ancak narkotik bağımlılığı açısından dikkatli olunmalıdır. Bulantı ve kusmanın kontrolü için antiemetikler, üçüncü boşluğa ikincil sıvı dengesizliğini düzeltmek için hidrasyon gerekebilir.

Orofaringeal-laringeal ataklarda hava yolu açıklığının korunmasına dikkat edilmelidir. Hasta, havayolu kapanmasının yaklaştığına dair belirti ve semptomlar gösteriyorsa işleme bağlı travma anjioödemini kötüleştirebileceğinden elektif entübasyon düşünülmelidir.

Genitoüriner ataklarda hasta idrar yapamıyorsa kateterizasyon gerekebilir.

Kısa süreli profilaksi; tetikleycilerle karşılaşmadan önce verilmelidir. 2 grupta kısa süreli profilaksi uygulanabilir.

1-Cerrahi ve invaziv girişimlerden önce; dental veya intraoral girişimler, endotrakeal entübasyon, üst solunum yolları ve farenks girişimleri, bronkoskopi veya endoskopi, sezaryen bunlar arasında yer alır.

2-Atak riskini arttıran durumlardan önce; stres, sınav, enfeksiyonlar, akut atak tedavisinin mümkün olmadığı bölgelere seyahat bunlar arasında sayılabilir.

Düşük riskli girişimlerde veya gereğinde tedavi olanakları mevcutsa kısa süreli profilaksi göz ardı edilebilir. Bu durumda akut atakta kullanılan her bir ilaçtan 2 atak tedavi edecek kadar doz el altında bulunmalıdır.

Kısa süreli profilakside C1INH replasman tedavisi, TDP ve yüksek dozda 17 $\alpha$ -alkillenmiş androjenler (Danazol veya eşdeğeri) kullanılabilir. TDP veya pdC1INH tedavileri planlanan işlemden 12 saat öncesinde verilmelidir. Danazol tedavisinin ise planlanan işlemden 5-10 gün önce başlanıp işlem sonrası 2 gün daha devam edecek şekilde 10 mg/kg/gün 3 dozda (maksimum 3 x 200 mg) verilmesi önerilir.

Uzun süreli profilaksi; Şiddetli ve sık atak yaşayan ve hayat kalitesi bozulmuş hastaların yanısıra atak tedavisi imkanının olmadığı durumlar ve yetersiz kontrol sağlandığı durumlarda uzun süreli profilaksi düşünülmelidir.

Uzun süreli profilaksi için androjenler, antifibrinolitikler, C1INH konsantreleri ve plazma kallikrein inhibitörü olmak üzere 4 farklı ajan kategorisi kullanılmaktadır. Bu kategoriler şekil 3'te özetlenmiştir.

#### Androjenler

Oral alınan 17 $\alpha$ -alkillenmiş androjenler HAÖ ataklarının sıklığını ve şiddetini azaltır (46). En yaygın olarak kullanılan androjenler; Danazol (Danacrine®), Stanozolol (Winstrol®), Oksandrolon (Oxandrin®), Metilttestosterondur (1, 21). (Tablo 3)

Androjenler geçmişe göre daha az kullanılmaktadır. Androjenler tercih edildi ise; doz, atakların kontrolünü sağlayan en düşük doza düşülmeye çalışılmalıdır. Uzun dönem profilaksi için doz 200 mg danazol/gün eşdeğerini aşarsa dikkatli olunmalıdır. 17 $\alpha$ -alkillenmiş androjenlerin en yaygın yan etkileri tablo 3'te özetlenmiştir. Özellikle hepatotoksisite nedeni ile 6 ayda bir karaciğer fonksiyon testi kontrolü ve hepatik adenom/karsinom riski nedeni ile yıllık ultrasonografi takibi önerilir. Androjenler; çocuklarda, meme veya prostat kanseri olanlarda, önceden hepatik disfonksiyonu olanlarda ve hamileler için relatif kontrendikedir (1).

#### Antifibrinolitikler

Etki mekanizmaları bilinmemektedir. HAÖ endikasyonu için onaylı olmamakla birlikte özellikli durumlarda kullanılabilirler. Uzun dönem profilakside kullanılabilen antifibrinolitik ajanlar tablo 3'te özetlenmiştir (1).

#### C1INH konsantreleri

Plazma kaynaklı C1INH replasmanı, uzun süreli HAÖ profilaksisi için hem etkili hem de güvenlidir (43). Çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, haftada iki kez 1000 IÜ dozda pdC1INH, atak sayısını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (47). Yine başka bir çalışmada rhC1INH profilaksisinin plaseboya göre anlamlı şekilde atak sıklığını

**Tablo 3.** Herediter Anjioödem Uzun Dönem Profilakside Kullanılan Ajanlar (1)

İlaç	Ruhsat	Doz	Etki mekanizması	Yan etki
Danazol	ABD de erişkin için onaylı	200 mg/gün PO (3 günde bir 100 mg - 600mg/gün)	Bilinmiyor	Sık; Kilo artışı, virilizasyon, akne, libido azalması, kas ağrıları, kramplar, başağrısı, depresyon, yorgunluk, bulantı, kabızlık, menstruel bozukluklar, KCFT yüksekliği, hipertansiyon, lipit profili bozuklukları Nadir: Çocuklarda büyüme hızı düşüşü, kız fetüsde maskülinizasyon, kolestatik sarılık, hepatik peliosis, Hepatoselüler adenom
Stanozolol	ABD de erişkin ve çocuk için onaylı	2 mg/gün PO (3 günde bir 1mg - 6mg/gün)		
Oxandralone	HAÖ endikasyonu için onaylı değil	10 mg/gün PO (3 günde bir 2.5mg - 20mg/gün)		
Metiltestesteron		10 mg/gün PO (3 günde bir 5 mg - 30mg/gün)		
Epsilon - Aminokaproik	HAÖ asit endikasyonu için onaylı değil	3 x 2 gr (2 x 1 gr - 3 x 4 gr)		Sık; Bulantı, Vertigo, diare, postural hipotansiyon, yorgunluk, kas krampları, artmış kas enzimleri Nadir: Tromboz
Traneksamik asit		2 x 1 gr (2 x 0.25 gr - 3 x 1.5 gr)		
Cinryze	ABD de adölesan ve yetişkinlerde, Avrupada 6 yaş üstüne onaylı	1000 U IV (maks:2500 U) 3-4 günde bir, dozu kişisel yanıtı göre ayarlamak gerekli	Plazma Kallikrein, faktör XIIa, XIIIf, XIa,	Nadir; anafaksi riski, teorik olarak; enfeksiyon geçiş riski
Berinert	Avrupada kısa süreli profilaksi için onaylı	1000 U IV	Plazmin, C1s, C1r ve MASP1-2 inhibisyonu	
HAEGARDA	ABD de adölesan ve yetişkinlerde onaylı	60 IU/kg SK 3-4 günde bir		
Lanadelumab	ABD de 12 yaş üstü için onaylı	2 haftada bir 300 mg SK Kontrol durumuna göre 4 haftada bir 300 mg'a düşülebilir	Plazma Kallikrein inhibisyonu	Teorik olarak immünojenite riski

PO, oral; SK,subkutan; IV, intravenöz. Parantez içinde ilaçların minimum ve maksimum dozları verilmiştir.

azalttığı gösterilmiştir (48). pdC1INH ve rhC1INH uygulaması IV erişim gerektirir. Ancak kalıcı bir kateter veya port kullanılması, enfeksiyon veya tromboz riskinin artması nedeniyle önerilmez.

HAEGARDA; uzun süreli profilakside pdC1INH'nin subkutan verildiği bir formudur. Uzun süreli profilaksi için güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca subkutan verilmesinin intravenöz forma göre daha kararlı ve düşük pikli plazma düzeyi oluşturması da avantajları arasında sayılabilir (49). Yapılan faz 3 çalışmalarda plaseboya göre aylık

atak sayısında anlamlı azalma sağladığı da gösterilmiştir (50).

Lanadelumab; insan monoklonal plazma kallikrein inhibitörüdür. Yüksek molekül ağırlıklı kininojenin bölünmesini azaltarak bradikinin oluşumunu engelleyerek HAÖ ataklarını önler. Yarı ömrü yaklaşık 2 haftadır. Çift kör faz 3 çalışmalarda etkinliği gösterilmiştir (51).

Uzun süreli profilakside; profilaktik ilaçlar için optimal doz, C1INH plazma seviyesi veya C4 seviyesi yerine klinik yanıtı göre olmalıdır. Profilaktik tedavi ile hastaların atak sıklığı azalır ancak atak riski ortadan kalkmaz. Bu nedenle



hastaların ani ataklar açısından hazırlıklı olması gerekir. HAÖ'li tüm hastalar ACE-I ilaçlardan, kadın hastalar ayrıca östrojen ve östrojen replasman tedavilerinden kaçınılmalıdır. Stres gibi tetikleyicileri azaltmak için yaşam tarzı değişiklikleri yapmaları önemlidir. Gebelikte bazı hastalarda kötüleşme görülebilir. İdeal olanı gebelikte tüm ilaçlardan kaçınılmasıdır. Ancak HAÖ atakları sırasında C1INH konsantrisi ile iyi sonuçlar alınmıştır. Androjenler gebelikte kontrendike olup uzun süreli profilaksi gerekiyorsa pdC1INH tercih edilmelidir (1).

### **Normal C1INH HAÖ tedavisi**

Kortikosteroidler ve antihistaminikler etkisizdir. Optimal tedavisine yönelik yeterli çalışmalar olmamakla birlikte C1INH eksikliği grubunda kullanılan gereğinde tedavi seçenekleri (C1INH konsantrileri, Ecallantide, İcatibant) kullanılmaktadır (52-54).

### **Edinilmiş C1INH eksikliği tedavisi**

Tedavi yaklaşımı bazı noktalarda HAÖ' den ayrılmaktadır. Birçok vakada alta yatan hastalığın tedavisi (örn; Lenfoma) hastalığın gerilemesi ile sonuçlanmaktadır. Rituximab tedavisinin, küçük bir hasta grubunda C1INH antikoları ve şiddetli sık ataklarda remisyon sağladığı gösterilmiştir. Dirençli vakalarda yüksek doz pdC1INH gerekebilir. Uzun dönem profilakside antifibrinolitikler daha etkili bulunmuştur (1).

### **ACE-I ilişkili anjiödem tedavisi**

Tedavinin esas ilacın kesilmesidir. İlaç kesildikten sonra anjiödem gerilemesi 6 haftaya kadar sürebilir. Başka bir antihipertansif veya anjiotensin reseptör blokörü (ARB) ile ilaç değişimi yapılması daha güvenlidir. TDP ve icatibant'ın ataklar sırasında etkinliği net değildir (55, 56).

### **Non-histaminergic idiyopatik anjiödem tedavisi**

Bu grup hastalarda tedaviye yönelik yeterli çalışma bulunmamaktadır. Kortikosteroidler ve antihistaminikler faydasızdır. Ataklar sırasında bradikinin artışı gözlemlendiğinden icatibant ve ecallantidin fayda sağlaması olasıdır. Ancak daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır (1).

**Çıkar Çatışması:** Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

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

**Sorumlu Yazar:** Filiz Sadi Aykan, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Konya Türkiye  
**e-mail:** filizsadi@yahoo.com




### **KAYNAKLAR**

- Zuraw B, Christiansen S. Hereditary Angioedema and Bradykinin-Mediated Angioedema. In: Burks AW, Holgate ST, O'Hehir RE, Broide DH, Bacharier LB, Hershey GKK, et al., editors. Middleton's Allergy: Principles and Practice. 1. Ninth ed: Elsevier Inc; 2020. p. 576-90.
- Kaplan AP. Angioedema. World Allergy Organ J. 2008;1(6):103-13.
- Osler W. Hereditary angio-neurotic oedema. Am J Med Sci. 1888;95:362-7.
- Donaldson VH, Evans RR. A Biochemical Abnormality in Hereditary Angioneurotic Edema: Absence of Serum Inhibitor of C' 1-Esterase. Am J Med. 1963;35:37-44.
- Landerman NS, Webster ME, Becker EL, Ratcliffe HE. Hereditary angioneurotic edema. II. Deficiency of inhibitor for serum globulin permeability factor and/or plasma kallikrein. J Allergy. 1962;33:330-41.
- Rosen FS, Pensky J, Donaldson V, Charache P. Hereditary Angioneurotic Edema: Two Genetic Variants. Science. 1965;148(3672):957-8.
- Davis AE, 3rd. C1 inhibitor and hereditary angioneurotic edema. Annu Rev Immunol. 1988;6:595-628.
- Albert DM, Gaasterland DE, Caldwell JB, Howard RO, Zimmermann LE. Bilateral metastatic choroidal melanoma, nevi, and cavernous degeneration. Involvement of the optic nervehead. Arch Ophthalmol. 1972;87(1):39-47.
- Byrd JB, Adam A, Brown NJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. Immunol Allergy Clin North Am. 2006;26(4):725-37.
- Zingale LC, Beltrami L, Zanichelli A, Maggioni L, Pappalardo E, Cicardi M, et al. Angioedema without urticaria: a large clinical survey. CMAJ. 2006;175(9):1065-70.
- Zuraw BL, Bork K, Binkley KE, Banerji A, Christiansen SC, Castaldo A, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function: consensus of an international expert panel. Allergy Asthma Proc. 2012;33 Suppl 1:S145-56.
- Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, Banerji A, Bernstein JA, Castaldo AJ, et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(1):132-50 e3.
- Gal P, Dobo J, Zavodszky P, Sim RB. Early complement proteases: C1r, C1s and MASPs. A structural insight into activation and functions. Mol Immunol. 2009;46(14):2745-52.
- Frank MM. Complement disorders and hereditary angioedema. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(2 Suppl 2):S262-71.
- Agostoni A, Aygoren-Pursun E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. J Allergy Clin Immunol. 2004;114(3 Suppl):S51-131.
- Cugno M, Zanichelli A, Foiemi F, Caccia S, Cicardi M. C1-inhibitor deficiency and angioedema: molecular mechanisms and clinical progress. Trends Mol Med. 2009;15(2):69-78.
- Cai S, Davis AE, 3rd. Complement regulatory protein C1 inhibitor binds to selectins and interferes with endothelial-leukocyte adhesion. J Immunol. 2003;171(9):4786-91.
- Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. Arch Intern Med. 2001;161(20):2417-29.
- Pappalardo E, Zingale LC, Cicardi M. C1 inhibitor gene expression in patients with hereditary angioedema: quantitative evaluation by means of real-time RT-PCR. J Allergy Clin Immunol. 2004;114(3):638-44.
- Davis AE, 3rd, Mejia P, Lu F. Biological activities of C1 inhibitor. Mol Immunol. 2008;45(16):4057-63.
- Zuraw BL. Clinical practice. Hereditary angioedema. N Engl J Med. 2008;359(10):1027-36.
- Cicardi M, Zanichelli A. Acquired angioedema. Allergy Asthma Clin Immunol. 2010;6(1):14.
- Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, Cicardi M, Pellacani A, Agostoni A. Plasma bradykinin in angio-oedema. Lancet. 1998;351(9117):1693-7.
- Blais C, Jr., Rouleau JL, Brown NJ, Lepage Y, Spence D, Munoz C, et

- al. Serum metabolism of bradykinin and des-Arg9-bradykinin in patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Immunopharmacology*. 1999;43(2-3):293-302.
25. Adam A, Cugno M, Molinaro G, Perez M, Lepage Y, Agostoni A. Aminopeptidase P in individuals with a history of angio-oedema on ACE inhibitors. *Lancet*. 2002;359(9323):2088-9.
  26. Campbell DJ. Vasopeptidase inhibition: a double-edged sword? *Hypertension*. 2003;41(3):383-9.
  27. Hofman ZL, Relan A, Zeerleder S, Drouet C, Zuraw B, Hack CE. Angioedema attacks in patients with hereditary angioedema: Local manifestations of a systemic activation process. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):359-66.
  28. Bafunno V, Firinu D, D'Apolito M, Cordisco G, Loffredo S, Leccese A, et al. Mutation of the angiotensin-converting enzyme 1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(3):1009-17.
  29. Bjorkqvist J, de Maat S, Lewandrowski U, Di Gennaro A, Oschatz C, Schonig K, et al. Defective glycosylation of coagulation factor XII underlies hereditary angioedema type III. *J Clin Invest*. 2015;125(8):3132-46.
  30. de Maat S, Bjorkqvist J, Suffritti C, Wiesenekker CP, Nagtegaal W, Koekman A, et al. Plasmin is a natural trigger for bradykinin production in patients with hereditary angioedema with factor XII mutations. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(5):1414-23 e9.
  31. Frank MM, Gelfand JA, Atkinson JP. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management. *Ann Intern Med*. 1976;84(5):580-93.
  32. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med*. 2006;119(3):267-74.
  33. Farkas H, Varga L, Szeplaki G, Visy B, Harmat G, Bowen T. Management of hereditary angioedema in pediatric patients. *Pediatrics*. 2007;120(3):e713-22.
  34. Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1992;71(4):206-15.
  35. Molina C, Brun J, Coulet M, Betail G, Wahl D, Hartmann L. Diagnostic and therapeutic problems associated with hereditary deficiency of the C1 esterase inhibitor. *Clin Allergy*. 1977;7(2):127-35.
  36. Frank MM. Effect of sex hormones on the complement-related clinical disorder of hereditary angioedema. *Arthritis Rheum*. 1979;22(11):1295-9.
  37. Bouillet L, Longhurst H, Boccon-Gibod I, Bork K, Bucher C, Bygum A, et al. Disease expression in women with hereditary angioedema. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(5):484 e1-4.
  38. Chappatte O, de Swiet M. Hereditary angioneurotic oedema and pregnancy. Case reports and review of the literature. *Br J Obstet Gynaecol*. 1988;95(9):938-42.
  39. Pappalardo E, Cicardi M, Duponchel C, Carugati A, Choquet S, Agostoni A, et al. Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1 inhibitor gene of patients with angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(6):1147-54.
  40. Tourangeau LM, Castaldo AJ, Davis DK, Koziol J, Christiansen SC, Zuraw BL. Safety and efficacy of physician-supervised self-managed C1 inhibitor replacement therapy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;157(4):417-24.
  41. Prematta MJ, Bewtra AK, Levy RJ, Wasserman RL, Jacobson KW, Machnig T, et al. Per-attack reporting of prodromal symptoms concurrent with C1-inhibitor treatment of hereditary angioedema attacks. *Adv Ther*. 2012;29(10):913-22.
  42. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, Bewtra AK, Hurewitz D, Obtulowicz K, et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(4):801-8.
  43. Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363(6):513-22.
  44. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbran A, Rosenkranz B, Riedl M, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363(6):532-41.
  45. Cicardi M, Levy RJ, McNeil DL, Li HH, Sheffer AL, Champion M, et al. Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363(6):523-31.
  46. Gelfand JA, Sherins RJ, Alling DW, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with danazol. Reversal of clinical and biochemical abnormalities. *N Engl J Med*. 1976;295(26):1444-8.
  47. Zuraw BL, Kalfus I. Safety and efficacy of prophylactic nanofiltered C1-inhibitor in hereditary angioedema. *Am J Med*. 2012;125(9):938 e1-7.
  48. Riedl MA, Grivcheva-Panovska V, Moldovan D, Baker J, Yang WH, Giannetti BM, et al. Recombinant human C1 esterase inhibitor for prophylaxis of hereditary angio-oedema: a phase 2, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Lancet*. 2017;390(10102):1595-602.
  49. Zuraw BL, Cicardi M, Longhurst HJ, Bernstein JA, Li HH, Magerl M, et al. Phase II study results of a replacement therapy for hereditary angioedema with subcutaneous C1-inhibitor concentrate. *Allergy*. 2015;70(10):1319-28.
  50. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, Bork K, Grattan C, Baker J, et al. Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor. *N Engl J Med*. 2017;376(12):1131-40.
  51. Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, Cicardi M, Longhurst HJ, Zuraw BL, et al. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320(20):2108-21.
  52. Bouillet L, Ponard D, Rousset H, Cichon S, Drouet C. A case of hereditary angio-oedema type III presenting with C1-inhibitor cleavage and a missense mutation in the F12 gene. *Br J Dermatol*. 2007;156(5):1063-5.
  53. Bouillet L, Boccon-Gibod I, Ponard D, Drouet C, Cesbron JY, Dumestre-Perard C, et al. Bradykinin receptor 2 antagonist (icatibant) for hereditary angioedema type III attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;103(5):448.
  54. Vitrat-Hincky V, Gompel A, Dumestre-Perard C, Boccon-Gibod I, Drouet C, Cesbron JY, et al. Type III hereditary angio-oedema: clinical and biological features in a French cohort. *Allergy*. 2010;65(10):1331-6.
  55. Straka BT, Ramirez CE, Byrd JB, Stone E, Woodard-Grice A, Nian H, et al. Effect of bradykinin receptor antagonism on ACE inhibitor-associated angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(1):242-8 e2.
  56. Sinert R, Levy P, Bernstein JA, Body R, Sivilotti MLA, Moellman J, et al. Randomized Trial of Icatibant for Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Induced Upper Airway Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(5):1402-9 e3.

# Gallbladder Mucocele: Two Case Reports

## Safra Kesesi Mukoseli: İki Olgu Sunumu

 Ersoy Ercihan<sup>1</sup>,  Şirin Küçük<sup>2</sup>,  Ramazan Serdar Arslan<sup>3</sup>,  İzzet Göker Küçük<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Usak Training and Research Hospital, Department of Pathology, Usak, Turkey

<sup>2</sup>Usak University, Faculty of Medicine, Department of Pathology, Usak, Turkey

<sup>3</sup>Usak Resarch and Training Hospital, Department of General Surgery, Usak, Turkey

<sup>4</sup>Kemaloz Family Health Center, Usak, Turkey

### Makale Tarihleri/Article Dates:

Geliş Tarihi/Recived: 1 Ocak 2022

Kabul Tarihi/Accepted: 8 Nisan 2022

Yayın Tarihi/Published Online:

12 Nisan 2022

### Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Şirin Küçük,

Usak University, Faculty of Medicine, Department of Pathology, Usak, Turkey

e mail: ata2012irin53@yahoo.com

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

### ÖZET

Safra kesesi mukoseli (GBM), yarı katı hareketsiz mukoid materyalin fonksiyonel veya mekanik nedenlerle mesane fundusunda birikmesi sonucu oluşan şişkin safra kesesi gelişimidir. Buna ayrıca safra kesesi hidropsu adı da verilir. İnsidansı yaklaşık %3'tür. Azalmış safra akışı, azalan safra kesesi hareketi ve safra kesesi lümenindeki su emilimindeki değişiklik, safra çamuruna neden olur ve dolayısıyla mukosel gelişimine zemin hazırlar. İlk olgu, sağ üst kadranda ve epigastrik bölgede bulantı, kusma, gaz, hazımsızlık ve ağrı şikayetleri ile kliniğe başvuran 26 yaşında kadın hastaydı. Abdominal USG'de safra kesesi duvarının normal olduğu ve safra kesesi lümeninde 14 mm çapında taş ve çamur olduğu belirlendi. İkinci olgu ise mide ağrısı ve bulantısı şikayetleriyle kliniğe başvuran 34 yaşında bir kadın hastaydı. İkinci olguya USG yapılmadan hasta operasyona alındı. Her iki olguya da laparoskopik kolesistektomi yapıldı ve histopatolojik incelemede; lümeninde mukoid materyal, yassılaştırmış epitel ile fokal alanlarda dağınık inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlendi. Bu bulgular eşliğinde olgulara "Safra Kesesi Mukoseli" tanısı verildi. Bu makalede safra kesesi mukoseli tanısı konulan iki olgunun klinikopatolojik sonuçlarının literatür bilgileriyle birlikte tartışılması amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Mukosel, Safra Kesesi, Kolesistektomi, Kolesistit

### ABSTRACT

Gallbladder mucocele (GBM) is the development of a swollen gallbladder caused by the accumulating of semi-solid immobile mucoid material in the gallbladder fundus for functional or mechanical reasons. This is also called gallbladder hydrops. Its incidence is about 3%. Decreased bile flow, decreased gallbladder movement, and altered water absorption in the gallbladder lumen cause biliary sludge and thus predispose to the development of mucocele. The first case was a 26-year-old female patient who presented to the clinic with complaints of nausea, vomiting, flatulence, indigestion and pain in the epigastric region and the right-upper quadrant. On abdominal USG, it was determined that the gallbladder wall was normal and there were stones and sludge with a diameter of 14 mm in the gallbladder lumen. The second case was of a 34-year-old female patient who applied to the clinic with complaints of stomach pain and nausea. The patient was taken to the operation without performing USG in the second case. Laparoscopic cholecystectomy was performed in both cases, and histopathological examination revealed mucoid material in the lumen, flattened epithelium, and inflammatory cell infiltration in the focal areas. The diagnosis of 'Gallbladder Mucocele' was given to the patients accompanied by these findings. In this article, is discussed the clinicopathological results of two cases diagnosed with gallbladder mucocele together with the literature.

**Key words:** Mucocele, Gallbladder, Cholecystectomy, Cholecystitis



Atıf yapmak için/ Cite this article as: Ercihan E, Küçük Ş, Arslan RS, Küçük İG. Gallbladder Mucocele: Two Case Reports. Mev Med Sci. 2022;2(1): 38-41

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



## INTRODUCTION

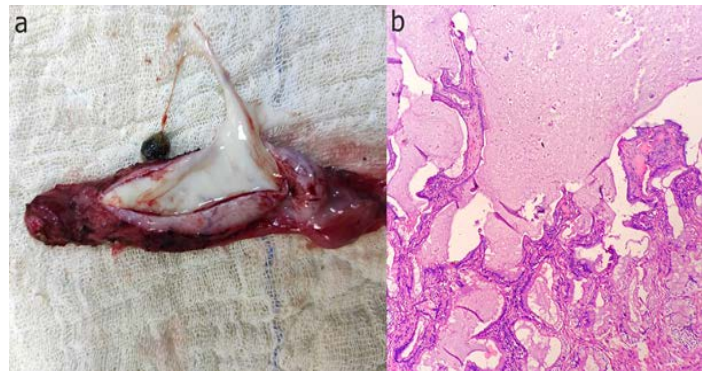
Gallbladder mucocele is the gallbladder distending because of the accumulation of semi-solid immobile mucoid material in the gallbladder fundus due to functional or mechanical reasons (1-8). The incidence of GBM is approximately 3%. Decreased bile flow, decreased gallbladder motion, and changes in water absorption in the gallbladder lumen are the predisposing factors for development of biliary sludge. Biliary sludge may play a role as a factor accelerating the development of biliary mucoceles. Besides, mucocele is likely a small part of a complex disease process incorporating the gallbladder wall inflammation (1,7). Mucin hypersecretion is a typical physiological reaction to any epithelial mucosa. In other words, mucocele may originate from the chronic injury of the epithelial mucosa of biliary system (3). The density of secretion changes with the changes in the lining surface of the gallbladder. The hypersecretion of mucus leads to the accumulation of thick gelatinous bile within the gallbladder. Viscosity increasing for weeks or months leads the thick gelatinous material to occupy all the gallbladder lumen and, under specific conditions, to be also present also in the canals. Gallbladder mucocele leads to the blockage of cystic canal by an affected gallstone. This is also called gallbladder hydrops. Patients apply for the signs and symptoms of acute or chronic cholecystitis (1,2).

In this article, 26- and 34-year-old women applying for with complaints of acute stomachache and nausea and who were surgically treated successfully are presented since they are rarely seen cases.

## CASE REPORT

### Case 1

The first case was a 26-year-old woman, who applied to the clinic for complaints of nausea, vomiting, flatulence, indigestion, and pain in the epigastric region and the right-upper quadrant. Having pain in the epigastric region and the right upper quadrant occasionally for approx. 2-3 years, the patient stated that she had indigestion, flatulence, and gas problem especially after eating very greasy foods. The patients, who intermittently experienced nausea and vomiting after the pain, has applied to many healthcare facilities for these complaints. The patient has never had jaundice and, after the severity of complaints increased and back pain was added, she applied to the polyclinic. On physical examination, bowel sounds were normoactive, and sensitivity was detected in the right-upper quadrant and epigastric region in the palpation. No rebound, defense, or organomegaly was found, traube was open and Murphy's sign was observed. Then, in abdominal USG, it was determined that the gallbladder wall was normal and there was a 14-mm-diameter stone and sludge in the gallbladder lumen. The patient was hospitalized

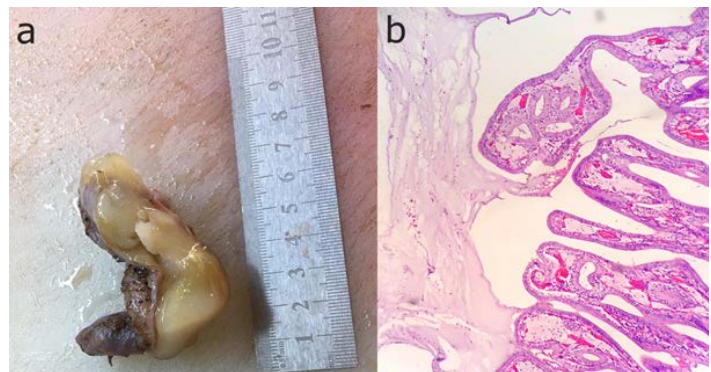


**Figure 1. a:** Gallbladder containing mucoid material and 14 mm diameter stone (macroscopy of the first case), **b:** Mucoid material in the lumen, flattened epithelial-lined surface and local inflammatory cell infiltration (microscopy of the first case) (H&E,x40).

on the preliminary diagnosis of cholelithiasis. No abnormal results were found in the hemograms or biochemical tests. Then, laparoscopic cholecystectomy surgery was performed. The specimen taken to the pathology was examined using macroscopy; it was determined that the gallbladder had the dimensions of 7.5x3 cm, contained mucoid material and had a 14-mm-diameter stone. From a microscopic aspect, the findings were mucoid material in the lumen, surface coated with flattened epithelium, and locally distributed inflammatory cell infiltration. Based on these findings, the case was diagnosed with "Gallbladder Mucocele" (Figure 1 a, b). Informed consent was obtained from the patients.

### Case 2

The second case was of a 34-year-old woman, who applied to the clinic for complaints of stomachache and nausea. Her complaints started about 1 month ago and gradually



**Figure 2. a:** Gallbladder material with mucus-filled lumen and opaque serosa (macroscopy of the second case), **b:** mucoid material in the lumen, the surface covered with flattened epithelium, and pointing regions cholesterosis (microscopy of the second case) (H&E,x20).



increased. On abdominal examination, sensitivity was detected in the right-upper quadrant and epigastric region. However, no rebound or defense was found, traube was clear and Murphy's sign was (-). The patient was hospitalized upon the preliminary diagnosis of cholelithiasis. No abnormal results were found in the hemograms or biochemical tests. Then, laparoscopic cholecystectomy surgery was performed. The specimen taken to the pathology was examined using macroscopy; it was determined that the gallbladder had the dimension of 7x2 cm, lumen was filled with mucus, and the serosa was opaque. No stones were found. From a microscopic aspect, there was mucoid material in the lumen, the surface was coated with flattened epithelium, and there also were locally distributed inflammatory cells. Based on these findings, the case was diagnosed with "Gallbladder mucocele" (Figure 2a, b). Informed consent was obtained from the patients.

## DISCUSSION

Mucocele might develop in all acute cholecystitis cases, regardless of with or without stone. Risk factors of gallbladder diseases include female gender, obesity, pregnancy, being in mid-forties, dramatic and fast weight loss, familial disposition. Other factors include estrogen hormone causing stone formation, increasing the bile cholesterol, and chronic diseases such as Diabetes Mellitus (DM), the contractility will decrease due to the neuropathic effect that might develop because of the disease and the stone formation will increase (1,9). Both of the present cases were female patients and stone formation was detected only in the first case. Patients apply to the clinics for complaints of loss of appetite, lethargy, polyuria, polydipsia, diarrhea, flatulence, pain in the right-upper quadrant, and pain in middle back or shoulder. Food intolerance (especially the greasy and spicy food), increasing gas, nausea, and vomiting can also be observed (1,4,5). Comprehensive anamnesis and physical examination are very important for the diagnosis. More specific findings in a physical examination include stomach ache, jaundice, fever, tachypnea, and tachycardia (1,4). The first case was a 26-year-old woman applying to the clinic for the complaints of pain in the right-upper quadrant, vomiting, nausea, and flatulence, whereas the second case was a 34-year-old woman applying to the clinic for the complaints of stomachache and nausea. In biochemical examination, increases can be observed in alkaline phosphatase (ALP), alanine aminotransferase (ALT), and gamma-glutamyl transpeptidase (GGT). Besides, it was also reported that blood urea concentrations, nitrogen (BUN), total bilirubin, and biliary acids might also increase. However, in chronic cholecystitis cases, these results may be within the reference range. The number of leukocytes may increase in acute cholecystitis or severe disease. Similarly, liver enzymes

may also increase. If the level of bilirubin is higher than 2, a possible common calculous biliary duct should be considered. However, even in the case of severe gallbladder disease, the laboratory values may be within the reference range. Amylase and lipase should be checked to exclude the pancreatitis (1). The laboratory results of the present cases were also found within the reference ranges. GM can be detected during the USG examination (sometimes incidentally), in histological examination after surgical excision, or during macroscopic examination. In USG, mucocele is characterized with an actinoid or fine-striped bile pattern and it differs from biliary sludge from the terms to of gravitation-based absence of bile. This model, which is generally named "kiwi fruit" gallbladder, is seen to be pathognomonic for GM (5,7). In the first case in this paper, abdominal USG was performed and it was found that the gallbladder wall was normal and there was 14-mm-diameter stone, sludge in the lumen. In the second case, no USG was performed.

On macroscopic examination in GBM; the gallbladder is enlarged, thickened, gray-white in color due to excessive mucus accumulation in the lumen. At the incision, semi-solid, thickened and white gelatinous mucus material occludes the lumen (3). From a histological perspective; GM is characterized by hyperplasia of glands, which secrete mucus in gallbladder mucosa, and abnormal mucus accumulation in gallbladder lumen (4). In the first case of this present study, it was found that the gallbladder was contained mucoid material and on microscopic examination, it was determined that there was mucoid material in the lumen, the wall was fibrotic, surface was coated with flattened epithelium. In macroscopic examination of the second case, the gallbladder had a lumen filled with mucus, and have an opaque serosa. In the microscopic aspect, mucoid material was found in the lumen and the surface was coated by flattened epithelium.

Many conditions can mimic gallbladder pathologies. Patients with acute biliary colic may experience cardiac pathologies. Among the patients having other common symptoms, peptic ulcer, irritable bowel disease, inflammatory bowel disease, gastroesophageal reflux, pulmonary emboli, and musculoskeletal disorders can be seen. Among the patients with palpable gallbladder, diagnosis of hydrops and acute cholecystitis is diagnosed with Murphy's sign and positive gallbladder USG (1). In both of present cases, sensitivity was found in the right-upper quadrant and epigastric region during palpation. No rebound or defense was observed, traube was clear, and Murphy's sign was (-).

In literature, the treatment recommended for GM is the cholecystectomy operation. Mucocele content cannot pass through the gallbladder under the effect of cholecystitis, mucocele may cause pressure necrosis, and gallbladder perforation and GM may be potentially complicated by the

secondary lethal bacterial infections (3,4,6,7,10). Laparoscopic surgery is preferred to decrease the complications and this surgical method was used in both cases in the present study. The most frequently seen reasons for perioperative death include sepsis, disseminated intravascular coagulation, surgical site separation, and pancreatitis. Important risk factors include increased ALP and GGT and increased bilirubin concentrations (3,4).

In conclusion; Gallbladder hydrops/mucocele is a diagnosis that should be considered in the differential diagnosis of right hypochondriac mass and stomach ache. For these cases, early diagnosis and appropriate treatment will prevent the development of complications.

**Çıkar Çatışması:** Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

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




**Sorumlu Yazar:** Şirin Küçük, Usak University, Faculty of Medicine, Department of Pathology, Usak, Turkey  
**e-mail:** ata2012irin53@yahoo.com

#### REFERENCES

- Valecha B. A Case of Mucocele Gallbladder with Review of Literature. Saudi J Pathol Microbiol 2019; 4(11): 842-5.
- Charan S, Annigeri VM, B Kalavant A, et al. Gallbladder Hydrops Secondary to Cystic Duct Stone in Child: A Case Report. Acta Scientific Paediatrics 2019;2(2):15-7.
- Thangapandiyar M, Sridhar R, Jeyaraja K, et al. Gallbladder mucocele in a dog: An ultrasonography and pathology report. Turk J Vet Anim Sci 2014;38:459-61.
- Mizutani S, Torisu S, Kaneko Y, et al. Retrospective analysis of canine gallbladder contents in biliary sludge and gallbladder mucoceles. J Vet Med Sci 2017;79(2):366-74.
- Cho SH, An D, Kim HJ, et al. A Case of Concurrent Gallbladder Mucocele and Hypothyroidism in a Dog; Dermatologic, Serum Chemical and Ultrasonographic Changes. J Vet Clin 2013;30(6):464-7.
- Shirah BH, Shirah HA, Albeladi KB. The value of intraoperative percutaneous aspiration of the mucocele of the gallbladder for safe laparoscopic management. Updates Surg 2018;70(4):495-502.
- Siddiqui FG, Memon AA, Abro AH, et al. Routine histopathology of gallbladder after elective cholecystectomy for gallstones: Waste of resources or a justified act? BMC Surgery 2013;13(26):1-5.
- Gookin JL, Correa MT, Peters A, et al. Association of Gallbladder Mucocele Histologic Diagnosis with Selected Drug Use in Dogs: A Matched Case-Control Study. J Vet Intern Med 2015;29:1464-72.
- Kucuk S, Ercihan E, Uncu AU, et al. A retrospective evaluation of the epithelial lesions / neoplasms of the gallbladder in Uşak city and determination of the visual frequency. Medicine Science 2020;9(1):26-32.
- Melib C, Morales M, Perez-Alenzas, et al. Gallbladder Mucocele in Two Dogs with Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism: A Case Report. J Appl him Res 2006; 30:117-20.

# Diyabetik Ketoasidozla Prezente Olan Covid 19 Olgusu Sunumu

## Case Report of Covid 19 Presenting with Diabetic Ketoacidosis

 Saime Ergen Dibekliolu<sup>1</sup>,  Beray Selver Ekliolu<sup>1</sup>,  Mehmet Emre Atabek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji, Konya, Türkiye

### Makale Tarihleri/Article Dates:

Geliş Tarihi/Received: 13 Ocak 2022

Kabul Tarihi/Accepted: 22 Mart 2022

Yayın Tarihi/Published Online:

12 Nisan 2022

### Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Saime Ergen Dibekliolu,  
Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye  
e mail: drsaimergeen@yahoo.com

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

### ÖZET

Diyabetik ketoasidoz (DKA), tip 1 diyabetes mellitusun (Tip 1 DM) akut, ciddi bir metabolik komplikasyonudur. İnsulin yetersizliği temelinde, insülin karşıtı hormonların artmış etkilerine bağlı olarak oluşan ve özellikle Tip 1 DM çocuklarda sıkça karşılaşılan bir durumdur. DKA diyabetin tanı anındaki klinik tablosu olabileceği gibi hastalığın seyri sırasında kötü tedavi yönetimi veya enfeksiyon benzeri metabolik dengenin bozulduğu stres dönemlerinde de gözlenebilmektedir. DKA çocukluk ve gençlik döneminde diyabete bağlı mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biridir.

Bu yazıda ağır DKA tablosuyla başvuran SARS-Coronavirus-2 (Covid 19) olgusu sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Çocuk, Covid 19, Diyabetik ketoasidoz, Solunum sıkıntısı

### ABSTRACT

Diabetic ketoacidosis (DKA) is one of the acute and serious metabolic complication of type 1 diabetes. It is a common condition in type 1 diabetes patients due to insulin deficiency and increased anti insulin hormones. Type 1 diabetes can present with diabetic ketoacidosis as well as during infection, metabolic balance and poor treatment management. DKA is one of the most important causes of diabetes-related mortality and morbidity in childhood and adolescence.

In this article, a case of SARS-Coronavirus-2 (Covid 19) in severe diabetic ketoacidosis is presented.

**Key words:** Children, Covid 19, Diabetic ketoacidosis, Respiratory distress



Atıf yapmak için/ Cite this article as: Ergen Dibekliolu S, Ekliolu BS, Atabek ME. Diyabetik Ketoasidozla Prezente Olan Covid 19 Olgusu Sunumu. Mev Med Sci. 2022;2(1): 42-44

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

## GİRİŞ

COVID-19 pandemisi, dünya çapında ciddi morbidite ve mortaliteyle sonuçlanan bir sağlık krizidir (1). Pandemi seyri boyunca uygulanan kısıtlamalar, psikososyal sorunların varlığı ve hastanede virüs bulaşı korkusu nedeniyle hastaneye başvuruda yaşanan gecikmeler, yaşamı tehdit eden klinik tablolar ile sonuçlanabilmektedir. ABD'de çocuk doktorları arasında yapılan ulusal bir anket çalışmasında klinisyenlerin % 32'si pandemi sürecinde, hastalarda gecikmiş başvurulara tanık olduklarını bildirmiştir (2). Dünyanın farklı bölgelerinden yapılan yayınlarda COVID 19 pandemisinin yaşandığı dönemde, Tip 1 DM tanılı hastaların DKA tablosuyla başvurma özellikle ağır DKA oranları önceki yıllara göre artmış durumdadır.

## OLGU

Üç yaş 1 aylık kız hasta nefes alamama, sürekli uyuma şikayeti ile hastaneye getirildi. Öykü derinleştirildiğinde son bir haftadır üst solunum yolu enfeksiyonu belirtilerinin olduğu, huzursuzluk ve iştahsızlığın eşlik ettiği, aynı evde birlikte yaşadıkları anne, baba ve ablasının COVID-19 nedeniyle izolasyonlarının devam ettiği öğrenildi. Aralarında akrabalık olmayan anne babanın ikinci çocuğu olan hastamızın özgeçmiş ve soy geçmişi özellik yoktu. Fizik muayenesinde uykuya meyilli ve ağır dehidrate görünümlü olan hastanın Glaskow Koma Skoru 9 idi. Vücut Isısı: 37.8°C, solunum sayısı: 55/dakika ile takipneik ve kusmaull solunumu paternindeydi, kalp tepe atımı 155 atım/d ile taşikardik, kan basıncı 85/40 mmHg yaşına göre normal aralıkta idi. Vücut ağırlığı 13 kg (-0,37 SDS), boyu 94 cm (0,23 SDS), puberte muayenesi Tanner Evre 1 ile uyumluydu. Hastanın pa akciğer grafisinde sağda parakardiyak infiltrasyonu görüldü. Orofarenks ve burun sürüntüsü ile alınan Covid-19 PCR'ı pozitif gelen vakanın diğer laboratuvar tetkiklerinde; Glukoz:413.8 mg/dl, pH:6.88, HCO3:4.3 mmol/L, Üre:33 mg/dl, Cre:0.65 mg/dl, CRP:10.47 mg/L, İnsülin:1.23 mU/L, C peptid: 0.178 mcg/L, HbA1C:%11.8, Anti İnsülin Antikor:%8.39 (<%20), Anti Adacık Antikor:7.84 U/mL (<28 U/mL), Anti GAD:9.05 IU/ml (<17 IU/ml), çölyak antikorları negatif idi. Ağır asidozu ve solunum sıkıntısı olması nedeniyle çocuk yoğun bakım ünitesinde takip ve tedavisi yapılan hastaya sıvı elektrolit ve insülin infüzyonuna ek olarak yüksek akım oksijen ile solunum desteği sağlandı. Diyabetik ketoasidoz tedavisi 12. saatinde subkutan insüline geçilen hastanın ateş ve solunum sıkıntısı devam etmesi nedeniyle yoğun bakım ünitesindeki takibine 36 saat devam edildi.

## TARTIŞMA

Tip 1 DM tanı anında başvuru şekilleri hiperglisemi, diyabetik ketoz ve DKA kliniği ile olabilmektedir. Başvuru anındaki kliniği ailenin bilinç düzeyi, sosyoekonomik düzeyi

ve sağlık hizmetlerine ulaşım belirler. Diyabetin tanısı geciktiğinde, COVID-19 pandemi sürecinde de gördüğümüz gibi, hızlı metabolik dekompanseasyonla seyredip DKA ile sonuçlanacaktır. DKA, diyabetin morbidite ve mortalitesi ile ilişkilidir, erken tanı ve uygun tedavi hayat kurtarıcı olmaktadır.

Genetik olarak yatkın bireylerde, çevresel tetikleyiciler ile oluşan pankreasın beta hücre hasarı Tip 1 DM patogenezinde kabul görmüş en önemli mekanizmadır (3). COVID 19'un vücuda anjiyotensin konverting enzim 2 (ACE2) reseptörüne bağlanarak girdiği bilinmektedir ve ACE2 pankreasın beta hücrelerinde eksprese edilmektedir (4). COVID 19 pandemi sürecinde Tip 1 DM insidans artışını bildiren çalışmalar beta hücrede eksprese edilen ACE2'ye bağlansa da, Tip 1 DM insidansında artışın yaşanmadığını bildiren yayınlarda mevcuttur (5, 6).

Dünyanın farklı bölgelerinde pandemi döneminde Tip 1 DM tanısı alan çocukların DKA ile başvurma oranları önceki yıllara göre belirgin artmıştır (7, 8). Avustralya' da üçüncü basamak bir sağlık merkezinin verilerine göre Tip 1 DM tanı anında DKA sıklığı pandemi döneminde, önceki dönemlere göre anlamlı olarak daha yüksek (% 68,2'ye karşı % 45,6; p< 0,001) olup şiddetli DKA insidansı da iki dönem kıyaslandığında pandemi döneminde daha yüksek bulunmuştur (2020'de % 27,1'e karşı 2019'da % 13,2;p= 0.01) (9). Nitekim Almanya ve İtalyadaki çocuklarda da diyabet teşhisi sırasında şiddetli ketoasidoz oranı geçmiş yıllara göre pandemi döneminde artış göstermiştir (7, 10, 11). Bizim hastamızın da semptomları COVID-19 enfeksiyonuna bağlı olduğu düşünüldüğü için sağlık merkezine başvurusu geç olmuştu ve başvuru anında pH:6.88, HCO3:4.3 mmol/L ile ağır DKA tablosu mevcuttu. Yeni tanı alan diyabetik hastaların, Covid 19 pandemisi sürecinde ağır DKA kliniğinin yanında çocuklarda Covid-19 ile olası ilişkili çoklu sistemik inflamatuvar sendrom (MİS-C) tablosu ile gelebileceği bildirilmiştir. MİS-C özellikle sağlık merkezine geç başvuran hastalarda, DKA bağlı hipovolemik şok, kardiyak tutulum nedeniyle kardiyak şok ve distribütif şok şeklinde sıvı tedavisinin yanında vazoaaktif / inotrop tedavi desteği gerektiren oldukça ağır bir klinikle başvuru olabilir (12,13). Hastamızın başvuru anında ağır dehidratasyon ve asidozunun olmasına rağmen beraberinde hiperinflamasyona bağlı sistemik belirtileri, düşmeyen ateş, gastrointestinal bulgular, döküntü, nörolojik bulgular, konjunktivit, mukozal membran bulguları yoktu. Pandemi döneminde DKA insidansında ve şiddetinde artışın yanında mortalite oranları, pandemi öncesi döneme göre daha yüksek olmuştur (14). Ağır asidoz ve ağır dehidratasyon ile başvuran hastamızda, uygun sıvı elektrolit replasmanı ve insülin tedavisi ile herhangi bir komplikasyon gözlenmedi.

Covid-19 enfeksiyonu, Tip 1 DM tanısı olan hastalarda



artmış DKA riskine sebep olabilirken daha önce sağlıklı olduğu bilinen ve otoimmün yatkınlığı saptanamayan çocuklarda yeni tanı vakalarla karşıımıza gelebilmektedir. Covid-19 ve DKA birlikteliğinde klinik çok daha ağır seyredebilmektedir. Solunum problemleriyle başvuran hastalarda Covid-19 enfeksiyonunun akciğer tutulumunun yanında diyabetik ketoasidozun tabloyu ağırlaştırabileceği unutulmamalıdır.

**Çıkar Çatışması:** Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

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





**Sorumlu Yazar:** Saime Ergen Dibekliöglu, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Anabilim Dalı, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı Konya, Türkiye  
**e-mail:** drsaimeergen@yahoo.com

#### KAYNAKLAR

1. Josephine Ho, Elizabeth Rosolowsky, Daniele Pacaud, et al. Diabetic ketoacidosis at type 1 diabetes diagnosis in children during the COVID-19 pandemic. *Pediatr Diabetes*.2021;22:552–557. DOI: 10.1111/pedi.13205.
2. Lynn RM, Avis JL, Lenton S, et al. Delayed access to care and late presentations in children during the COVID-19 pandemic: A snapshot survey of 4075 paediatricians in the UK and ireland. *Arch Dis Child* 2021;106:e8. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2020-319848>.
3. Lönnrot M, Lynch KF, Elding Larsson H, et al. Respiratory infections are temporally associated with initiation of type 1 diabetes autoimmunity: The TEDDY study. *Diabetologia* 2017;60(10):1931-40. DOI 10.1007/s00125-017-4365-5.
4. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, et al. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol* (2010) 47:193-199. DOI 10.1007/s00592-009-0109-4.
5. Tittel SR, Rosenbauer J, Kamrath C, et al. Did the COVID-19 Lockdown Affect the Incidence of Pediatric Type 1 Diabetes in Germany? *Diabetes Care*, 2020;43(11):172-3. <https://doi.org/10.2337/dc20-1633>.
6. Başatemur E, Jones A, Peters M. et.al. Paediatric critical care referrals of children with diabetic ketoacidosis during the COVID-19 pandemic. *Arch Dis Child* April 2021 Vol 106 No 4. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2020-320471>.
7. Kamrath C, Mönkemöller K, Biester T, et al. Ketoacidosis in Children and Adolescents With Newly Diagnosed Type 1 Diabetes During the COVID-19 Pandemic in Germany. *JAMA*. 2020;324(8):801-804. doi:10.1001/jama.2020.13445.
8. Dayal D, Gupta S, Raithatha D, et. al. Missing during COVID-19 lockdown: Children with onset of type 1 diabetes. *Acta Paediatr*. 2020;109(10):2144-6. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-28594/v1>.
9. Lawrence C, Seckold R, Smart C, et al. Increased paediatric presentations of severe diabetic ketoacidosis in an Australian tertiary Centreduring the COVID-19 pandemic. *Diabetic Medicine*. 2021;38:e14417. <https://doi.org/10.1111/dme.14417>.
10. Rabbone I, Schiaffini R, Cherubini V, et al. Has COVID-19 delayed the diagnosis and worsened the presentation of type 1 diabetes in children? *Diabetes Care*. 2020;43(11):2870-2872. <https://doi.org/10.2337/dc20-1321>.
11. Wolf RM, Noor N, Izquierdo R, et al. Increase in newly diagnosed type 1 diabetes in youth during the COVID-19 pandemic in the US: A multi-center analysis. *Pediatricdiabetes*. 25 February 2022. <https://doi.org/10.1111/pedi.13328>.
12. Hanan H Aly, Eman M Fouda, Alyaa A Kotby, et al. COVID-19-Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Presenting With New-Onset Type 1 Diabetes in Severe Ketoacidosis: A Case Series. *Diabetes Care* 2022; dc211094. <https://doi.org/10.2337/dc21-1094>.
13. Philip Zachariah. COVID-19 in Children *Infect Dis Clin N Am* 36 (2022) 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2021.11.002>.
14. Khan F, Paladino L, Sinert R. The impact of COVID-19 on Diabetic Ketoacidosis patients. *Diabetes Metab Syndr*. 2022 Jan; 16(1): 102389. doi: 10.1016/j.dsx.2022.102389.

# The Dramatic Response to Antidepressants Alone in Severe Cholinergic Urticaria Resistant to Antihistamines and Omalizumab

## Antihistaminiklere ve Omalizumaba Dirençli Şiddetli Kolinergic Ürtikerde Tek Başına Antidepresanlara Verilen Dramatik Yanıt

 Habibullah Aktaş<sup>1</sup>,  Ömer Kutlu<sup>2</sup>,  Gökşen Ertuğrul<sup>1</sup>,  Büşra Yıldız<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Karabük University, School of Medicine, Department of Dermatology and Venereology

<sup>2</sup>Tokat Gaziosmanpaşa University, School of Medicine, Department of Dermatology and Venereology

<sup>3</sup>Karabük University, School of Medicine, Department of Psychiatry

### Makale Tarihleri/Article Dates:

Geliş Tarihi/Recived: 25 Aralık 2021

Kabul Tarihi/Accepted: 28 Şubat 2022

Yayın Tarihi/Published Online:

12 Nisan 2022

### Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Habibullah Aktaş,

Karabük University, Faculty of Medicine,

Department of Dermatology, Karabük, Turkey

e mail: aktashabib@hotmail.com

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

### DEAR EDITOR;

Cholinergic urticaria (ChoIU) is a type of chronic urticaria characterized by pinpoint-sized wheals that are induced by exercising, body temperature rise, spicy foods, or psychological stress. Cholinergic urticaria typically begins in the third or fourth decade. One of the possible pathogenetic mechanisms of ChoIU is increased stimulation of the cholinergic nervous system (1). Omalizumab is a recombinant, humanized, a monoclonal antibody against human immunoglobulin E (IgE), approved for chronic urticaria. Omalizumab has been shown that is safe and very effective in patients with ChoIU (2).

A 22-year-old male presented with a pinpoint-sized rash accompanied by a severe stinging sensation that occurred after exercise or a hot bath. The rashes lasted 1-2 hours and disappeared by themselves, but the occurrence of the lesions after every exercise and feeling of excitement made the patient nervous and anxious. The medical history of the patient revealed that these lesions have recurred every day for the past one year. Although he took various antihistamine pills and steroids in high doses, he could not improve. Then, the patient received 300 mg omalizumab per month for 6 months, following a negative wide skin allergy test result. The patient, whose serum total IgE level was very high, surprisingly did not respond at all to Omalizumab treatment. The patient has had suicidal ideas as there was no response to the treatment. In fact, he had never needed a psychiatrist so far. The patient was then referred to take a psychiatric examination. The urticarial episodes of the patient gradually decreased and disappeared within a month after the initiation of sertraline and trazodone. He is still under control with these medications.



Atıf yapmak için/ Cite this article as: Aktaş H, Kutlu Ö, Ertuğrul G, Yıldız B. The Dramatic Response To Antidepressants Alone In Severe Cholinergic Urticaria Resistant To Antihistamines And Omalizumab. Mev Med Sci. 2022;2(1): 45-46

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

Patients with cholinergic urticaria are usually treated with various dosing antihistamines. A minor group that has no response to antihistamines needs to use other treatments mostly systemic steroids or omalizumab. Currently, omalizumab is considered the first choice of treatment for chronic urticaria cases who do not respond to high-dose second-generation antihistamines (3).

Sertraline is a widely used serotonin reuptake inhibitor that does not have a remarkable antihistamine or anticholinergic effect. However, immunomodulatory effect of sertraline has been demonstrated (4). Moreover, there is a study reporting sertraline corrected the alteration of proinflammatory and anti-inflammatory cytokine molecules (5). Thereby, sertraline might have been effective in regulating the altered possible immune response in patients with urticaria. On the other hand, trazodone exerts antagonistic properties against  $\alpha$ 1- and  $\alpha$ 2-adrenergic receptors and histamine H1 receptors, with minimal anticholinergic effects (6). Although the possibility of spontaneous recovery cannot be ruled out, it is noteworthy that a case of cholinergic urticaria responded rapidly to antidepressants alone, without taking antihistamines.

We would like to emphasize that immunomodulatory and anticholinergic actions of certain drugs including sertraline and trazodone might have beneficial effect on refractory cases with CholU.

**Key words:** Antidepressants, cholinergic urticaria, trazodone

**Anahtar kelimeler:** Antidepresanlar, kolinerjik ürtiker, trazodone

**Conflict of interest:** Authors declare that there is no conflict of interest between the authors of the article.

**Financial conflict of interest:** Authors declare that they did not receive any financial support in this study.

**Corresponding Author:** Habibullah Aktaş, Karabuk University, Faculty of Medicine, Department of Dermatology, Karabuk, Turkey  
**e-mail:** aktashabib@hotmail.com

## REFERENCES

1. Pozderac I, Lugović-Mihić L, Artuković M, et al. Chronic inducible urticaria: Classification and prominent features of physical and non-physical types. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2020;29(3):141-8.
2. Ghazanfar MN, Holm JG, Thomsen SF. Omalizumab for cholinergic urticaria: 6 months prospective study and systematic review of the literature. *Dermatol Ther* 2020;33(6):e14010.
3. Maurer M, Zuberbier T, Metz M. The Classification, Pathogenesis, Diagnostic Workup, and Management of Urticaria: An Update. *Handb Exp Pharmacol* 2022;268:117-33.
4. Baharav E, Bar M, Taler M, et al. Immunomodulatory effect of sertraline in a rat model of rheumatoid arthritis. *Neuroimmunomodulation* 2012;19(5):309-18.
5. Sutçigil L, Oktenli C, Musabak U, et al. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in major depression: effect of sertraline therapy. *Clin Dev Immunol* 2007;2007:76396.
6. Fagiolini A, Comandini A, Catena Dell'Osso M, et al. Rediscovering trazodone for the treatment of major depressive disorder. *CNS Drugs* 2012 Dec;26(12):1033-49.