

İç Hastalıkları Alanında Yeni Gelişmeler

Editör
BAŞAK HANEDAN

BİDGE Yayınları

İç Hastalıkları Alanında Yeni Gelişmeler

Editörler: Prof. Dr. Başak Hanedan

ISBN: 978-625-372-211-1

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 25.06.2024

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /
Ankara



ÖNSÖZ

Pansitopeni, kemik iliğinin primer veya sekonder olarak etkilendiği hastalıklara bağlı olarak gelişen ve kandaki üç ana periferik hücre serisinde (eritrositler, lökositler ve trombositler) azalmanın eşlik ettiği sendromdur. Pansitopeni gelişen hastalarda etiyolojik nedenler ve görülme sıklıkları açıklandı.

Behçet hastalığının etiyolojisi, klinik bulguları, tanı, sağaltım ve prognozu hakkında kapsamlı bilgiler sunuldu.

Ailesel akdeniz ateşi, kan trombosit düzeyi düşüklüğü ve kan ürik asit düzeyi düşüklüğü durumları kapsamlı şekilde ele alındı.

Otofaji hücre içinde hasarlı bileşenlerin, artık moleküllerin, metabolik hücresel içeriklerin lizozomlar tarafından katalizlenmesi, hormonal düzenin sağlanması, yaşlanma sürecinin içerisinde etkili olan sistemdir. Büyüme ve gelişme sürecinde otofaji basamakları sitoplazmik olarak, hücre fizyolojisinin devamlılığı için oldukça önemlidir. Bu kapsamda olmak üzere köpek ovaryumlarında Beclin-1 boyanma şiddeti ve reaksiyon yerleşim yeri dağılımı ve keçilerde uterusta otofaji değerlendirildi.

Kitapta yer alan konular kapsamaları itibariyle İç Hastalıkları alanında çalışanların yararlanabileceği güncel bilgileri içeren temel bir kaynak olarak okuyucularına sunuldu.

Editör

Prof. Dr. Başak HANEDAN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	3
İÇİNDEKİLER	4
Behçet Hastalığı	6
Abdullah DOĞAN.....	6
Hacer DOĞAN	6
Köpek Ovaryumunda Beclin 1'in İmmunohistokimyasal İfadesi .	24
Elif Nur TAŞ	24
Sema USLU.....	24
Pansitopeni ile Başvuran Hastaların Etyolojik Nedenleri ve Görülme Sıklıklarının Değerlendirilmesi	35
İlker ÇORDAN.....	35
Tufan TÜKEK.....	35
Ailesel Akdeniz Ateşi	50
Kübra ORAL	50
Nevzat GÖZEL.....	50
Trombositopenik Hastaya Tanısal Yaklaşım	91
Mustafa KARAGÜLLE	91
Keçilerde Üreme Sezonu İçinde ve Üreme Sezonu Dışında Uterusta Otofajinin Araştırılması	104
Sema USLU.....	104
Elif Nur TAŞ	104
Dekübit Ülseri Yönetimi.....	118
İrem ŞENOYMAK.....	118
Hypouricemia.....	137

Erdoğan ŞENGÜLDÜR	137
Demir Eksikliği Anemisi ve Ani Sensörinöral İşitme Kaybı Arasındaki İlişki.....	150
Füsun SUNAR.....	150
Sevde ÇEVİK	150
Diabetes Mellitus Complications and Treatment.....	176
İrfan ALİŞAN.....	176

BÖLÜM I

Behçet Hastalığı

Abdullah DOĞAN¹
Hacer DOĞAN²

Giriş

Behçet hastalığı (BH) ilk olarak kendisi de bir hekim olan Hulusi Behçet tarafından oral aft, genital ülser, üveit ve eritema noduzumu olan hastalarda tanımlanmıştır. Bununla birlikte, hastalık, Hipokrat tarafından tanımlanan benzer semptomlarla eski zamanlardan beri var olmuştur. Diğer klinik manifestasyonları olan vasküler, gastrointestinal, nörolojik ve eklem bulguları daha sonradan eklenen bu hastalık Behçet Sendromu (BS) olarak da bilinmektedir. Bu sendrom; tekrarlayan oral ve genital ülserler gibi mukokutanöz belirtiler, kronik tekrarlayan üveit ve her boyuttaki arter ve damarları içeren sistemik vaskülit kliniği ile karakterizedir (1).

¹ SBÜ Ankara Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ABD/ Romatoloji BD,

² Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya ABD

1. Etiyopatogenez

Sistemik bir vaskülit olan BH gelişiminde genetik ve çevresel faktörler rol oynamakla beraber hastalığın etiyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Genetik olarak yatkın bireylerde mikroorganizma ve enfeksiyon gibi çevresel etkenlerin anormal bir immün yanıtı yol açarak BH gelişimini başlattığı düşünülmektedir. Hastalık prevalansının en çok Türkiye, Irak, İran ve Çin gibi ipek yolu güzergâhındaki toplumlarda ve HLA-B51/B5 genetik yapısına sahip kişilerde görülmesi de genetik ve çevrenin etkisini desteklemektedir (2).

2. Klinik manifestasyonlar

BH'nin sık karşılaşılan klinik bulguları oral aft, genital ülser ve deri lezyonları gibi mukokutanöz bulgular ve oküler bulgulardır. Hastalığın nörolojik, eklem, vasküler ve gastrointestinal tutulumları olduğunda bu sistemlere ait belirti ve bulgular da görülebilir (2).

2.1. Mukokutanöz tutulum

Oral aft ve ülserler, hastalığın genelde ilk ve en sık belirtisi olup hataların yaklaşık %99'unda görülür. Bu lezyonların özellikleri; genelde tekrarlayan vasıflı, çok sayıda, sınırları belirgin ve ağrılı olmalarıdır (**Şekil 1**). Genital ülserler ikinci en sık lezyondur. Erkeklerde sıklıkla skrotumda kadınlarda da vulva veya vajinada görülür. BH'de %80 oranında görülen bu lezyonlar da genellikle tekrarlayıcı özellikte ve ağrılıdır (**Şekil 2**).



Şekil 1. Alt dudakta oral aftöz lezyonlar



Şekil 2. Skrotumda genital ülser skarı

Cilt bulguları arasında en yaygın olarak; akneiform lezyonlar, eritema nodozum ve psödofolikülitler görülür(1,3) .

Paterji, lokal cilt hasarına verilen reaksiyondur (**Şekil 3**). **BH tanı ve aktivitesinde kullanılan** paterji testi, BH için patognomonik değildir ancak çok karakteristik bir bulgudur. Paterji testinden 24-48 saat sonra eritemli papül veya püstül oluşumu değerlendirilir. Reaksiyon olmaması veya endurasyonsuz eritem olması negatif olarak değerlendirilir. Eritemli zeminde papül veya püstül oluşması da pozitif olarak kabul edilir (4). Paterji pozitifliği Türkiye ve Japonya toplumlarında %60-70 iken, kuzey Avrupa ve Amerikan toplumlarında bu oran daha düşük düzeydedir (5).



Şekil 3. Ön kolda pozitif paterji testi



Şekil 4. Üveite bağlı kızamık göz

2.2. Göz tutulumu

Genelde tanıdan birkaç yıl sonra ortaya çıkan göz tutulumu erkeklerde ve gençlerde daha sık olmakla beraber tüm Behçet hastalarının yarısından çoğunda görülebilmekte ve tedavisiz kaldığında körlüğe kadar ilerleyebilmektedir. Rekürren, kronik ve bilateral üveit en yaygın göz tutulum şeklidir (Şekil 4). Ön üveit eritem ve fotofobiye neden olurken, arka üveit görme kaybı yapabilir. Retinal vaskülit tehlikelidir ve körlükle sonuçlanabilir (6).

2.3. Vasküler tutulum

BS her boyuttaki hem arteriyel hem de venöz yapıları tutması ile diğer vaskülitlerden ayrılır. Sendromun çoğu klinik belirtisi de vaskülite bağlı olup vaskülit morbidite ve mortalitenin esas nedenidir Vasküler tutulum hastaların dörtte birinde ve daha çok erkeklerde görülmektedir. Venöz tutulum arteriyel tutulumdan daha sık olup en sık alt ekstremitelerde yüzeysel tromboflebit ve derin ven trombozu şeklindedir. Budd-Chiari sendromu veya vena kava obstrüksiyonu da nadiren görülebilir. BH’de trombüs gelişse dahi damar duvarı inflamasyonu olduğundan trombüsler endotele sıkıca

yapışık ve emboli çok nadiren gelişir. Bu sebeple antikoagulan tedavi hayati tutulum haricinde gerekmez. Pulmoner arterlerin büyük proksimal dallarını tutan pulmoner arter anevrizmaları, BH'de en sık görülen pulmoner vasküler lezyondur. ve nadiren diğer hastalıklarda görülür. Pulmoner arter anevrizmalarında hemoptizi en sık görülen semptom olupöksürük, nefes darlığı, ateş ve plöritik ağrı da görülebilir. Pulmoner arter anevrizması şüphesinde akciğer grafisi ve ekokardiyografi fikir verebilir ancak doğru tanı için bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans anjiyografi gereklidir (7).

2.4. Kas- iskelet sistemi tutulumu

Hastaların yaklaşık yarısında eklem tutulumu görülür ve bu tutulum artrit veya artralji kliniği şeklinde ortaya çıkar. BH'de görülen artrit genellikle tekrarlayan özellikte, noneroziv ve deformite bırakmayan tarzdadır. Diz, dirsek ve bilek eklemlerinin daha sık etkilendiği mono-oligoartiküler tutulum en sık eklem tutulum şeklidir (8).

2.5. Gastrointestinal tutulum

Gastrointestinal sistem tutulumu olan Behçet hastalarının semptomları arasında karın ağrısı, kilo kaybı, ishal ve kanama bulunur. Endoskopide, oral aft ve genital ülser lezyonlarına benzeyen mukozal ülserler tüm gastrointestinal sistem boyunca görülebilmekle beraber en sık terminal ileum, çekum ve kolonda görülür (9).

2.6. Nörolojik tutulum

Hastaların % 5-10'unda santral sinir sistemi tutulumu görülür ve bunların % 80'i piramidal ve duyuşal belirtilere yol açan

parankimal tutulumudur. Erkeklerde daha sık görülmektedir. Diğer vaskülitlerden farklı olarak periferik sisnir sistemi tutulumu, mononöritis multipleks şeklinde değildir. Klinik yansıması baş ağrısı, kişilik değişikliği, psikiyatrik bozukluklar veya demans şeklinde olabilir. Parankimal tutulumun değerlendirilmesinde magnetik rezonans görüntülemeyen faydalanılır. Bu şekilde fokal lezyonlar ya da parankim atrofisi tespit edilebilir. Serebellar tutulum nadir olup baş ağrısı ve papilödeme yol açabilen dural sinüs trombüsü ile karakterize nonparankimal tutulum ise norolojik tutulumun % 20'sini oluşturmaktadır. Ayrıca dural sinüs trombozu ile periferik derin venöz tromboz arasında ilişki vardır (10).

BS'de nadir de olsa renal ve kardiyak tutulumda görülebilir. Hematüri ve proteinüri şeklinde bulgu veren renal tutulum nadiren böbrek yetmezliğine ilerler. Semptomatik kalp hastalığı sık olmamakla birlikte perikardit, miyokardit, miyokart enfarktüsüne sebep olabilen koroner arterit ve koroner arter anevrizmaları görülebilir (11).

3. Tanısal yaklaşım

BS tanısı, patogonomik bir laboratuvar tetkiki olmaması nedeni ile klinik bulgular esas alınarak konulmaktadır. Kronik hastalık anemisi, lökositoz ve akut faz değerlerinde yükselme gibi laboratuvar bulguları genellikle BS'ye özgü olmayıp birçok inflamatuvar hastalıkta da görülebilmektedir. Akut faz değerleri; oral aft, göz tutulumu, santral sinir sistemi tutulumu olan hastalarda normal aralıkta iken genital ülser, vasküler, intestinal ve eklem tutulumu olanlardagenelde yükselmiş bulunur. Örneğin oral aftöz ülserler genel popülasyonda çok yaygın olduğundan BS'ye hemen bağlanamaz ancak tekrarlayan aftöz ülserlere genital ülserler veya

karakteristik sistemik belirtiler de eşlik ediyorsa BS akla gelmelidir. Sistemik belirtiler arasında oküler hastalık, özellikle hipopyon, panüveit veya retinal vaskülit; karakteristik merkezi sinir sistemi parankim bulguları dâhil nörolojik hastalık; vasküler hastalık, özellikle pulmoner arter anevrizmaları, Budd-Chiari sendromu, serebral venöz tromboz ve cilt bulguları (Paterji pozitifliği) olan hastalarda BS akla gelmelidir. Doğu Asya ve Akdeniz toplumlarına mensup olan bireylerde yukarıda belirtilen semptom ve bulgular olduğunda özellikle BS daha güçlü düşünülmelidir (12).

BS için birkaç tane sınıflandırma kriteri seti önerilmiştir. Diğer kriterler gibi, bunlar da çalışma amacıyla hastaları kategorize etmek için geliştirilmiştir ve bireylerde hastalığı teşhis etmek için geliştirilmemiştir. Bu bağlamda tablo 1’de gösterilen Uluslararası Çalışma Grubunun (ISG) önerdiği ve geniş çevrelerce kabul gören sınıflandırma kriterleri 1990 yılında yayınlanmıştır.

Tablo 1. Behçet Sendromu için ISG sınıflandırma kriterleri

Kriter	Gerekli özellikler
Rekürren oral ülser	12 ay süresince en az 3 kez tekrarlayan aftöz ülserler
İle beraber aşağıdakilerden en az iki tanesi olmalı	
Rekürren genital ülser veya aft	Klinisyen veya hasta tarafından görülen aftöz ülserasyon veya skar izi
Göz lezyonu	Üveit ya da retinal vaskülit
Cilt lezyonu	Papüllopüstüler lezyon, akneiform lezyon veya eritema nodozum
Paterji testi pozitifliği	24 ila 48 saatte klinisyen tarafından doğrulanmış

Tablo2’de gösterilen Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri (ICBD) ise ISG kriterlerine kıyasla duyarlılığı artırmak amacıyla 2006 yılında geliştirilmiştir, ancak bunlar da beklentiyi karşılamamış ve geniş çapta kabul görmemiştir (13).

Tablo 2. Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri (ICBD)

Kriter	Tanımlama	Puan
Oküler lezyonlar	Ön üveit, arka üveit ya da retinal vaskülit	2
Genital ülser veya aft		2
Oral aft		2
Cilt tutulum bulgusu	Psödofolikülit ya da eritema nodozum	1
Vasküler lezyon	Yüzeysel flebit, tromboz (Arter/ven) veya anevrizma	1
Nörolojik belirtiler		1
Paterji pozitifliği		1

*Behçet Sendromunun teşhisi için toplamda en az üç puan gereklidir.

Hâlihazırda BS sınıflandırma kriterleri için önerilen güncel yaklaşım şöyledir; diğer sistemik hastalıkların yokluğunda, yılda en az üç kez olmak üzere tekrarlayan oral aftı olan hastada aşağıdaki klinik özelliklerden ikisi varsa hastayı BS olarak sınıflayabiliriz:

- Tekrarlayan genital ülser veya skarı (Hekim veya hastanın doğruladığı)
- Göz lezyonları (Hekim muayenesinde doğrulanmış ön/arka üveit veya retinal vaskülit)
- Deri lezyonları (Eritema nodozum, psödofolikülit, papülloplastik lezyonlar, akneiform nodüller)

- Pozitif paterji testi (Cilde iğne batırıldıktan 24 ila 48 saat sonra gelişen papulopüstüler cilt reaksiyonu)

4. Tedavi

BS'nin klinik şiddeti hastanın cinsiyetine ve yaşına bağlı olarak farklı seyir gösterebilmektedir. Örneğin genç erkeklerde genel olarak kadınlara ve yaşlılara göre daha ağır klinik bulgularla seyretmektedir. Oküler, vasküler, nörolojik ve gastrointestinal tutulum ise daha kötü prognozla ilişkili olabilmektedir. Bu sebeple tedavide, **Avrupa Romatizma ile Mücadele Ligi (EULAR)** ve diğer birçok kılavuzun yaklaşımında; hastanın yaşı, cinsiyeti, predominant hastalık manifestasyonu ve hayati organ tutulumları göz önünde bulundurularak aktif hastalıkta tedavi seçiminin bireyselleştirilmesi önerilmektedir.

4.1. Mukokutanöz bulgular

4.1.1. Oral aft ve genital ülserler

Topikal kortikosteroidler, lidokain içeren kremler veya sukralfat süspansiyonu minör orogenital lezyonların çoğunda kullanılabilir. İzole oral aftlar için başlangıç tedavisi olarak triamsinolon asetonid krem (Orabase % 0.1) gibi topikal kortikosteroidler günde üç ila dört kez uygulanabilir. Bunlar ülserden kaynaklanan ağrı kesilene kadar kullanılmalıdır. Dirençli oral veya genital ülserler için ise betametazon dipropiyonat veya clobetazol propiyonat gibi daha güçlü topikal kortikosteroidler de gerekebilir. Bunlar oral lezyon için ağza sürüldüğünde yarım saat kadar yiyecek veya içecek alınmamalı. Tekrarlayan oral ve genital ülserlerin önlenmesi için, oral glukokortikoidler yerine bölünmüş dozlarda 1-2 mg/gün kolşisin kullanılması uygundur. Oral yoldan

uygulanan bir fosfodiesteraz-4 inhibitörü olan apremilastın da tekrarlayan oral ülserlerin önlenmesinde etkili olduğu kolşisine makul bir alternatif olduğu gösterilmiş ve 2019 yılında BS'nin ağız ülserlerinin tedavisi için apremilast onaylanmıştır. İzole oral aftlar veya genital ülserler topikal kortikosteroidler, kolşisin ve apremilasta dirençli ise ya da birden fazla lezyon mevcutsa, sistemik glukokortikoidler diğer bir seçenektir. Ayrıca şiddetli ya da refrakter orogenital lezyonlar için dapson, talidomid veya metotreksat düşünülebilir (14)

4.1.2. Kutanöz tutulum

Eritema nodozum ve piyoderma gangrenozum haricinde, BS'nin diğer kutanöz bulgularının çoğu (Akneiform-papülopüstüler lezyonlar, nodüller, yüzeysel tromboflebit ve palpabl purpura) kolşisin ve düşük - orta dozlarda steroid tedavisine iyi yanıt verir. Kutanöz tutulumda hafif belirtiler için 1-2 mg / gün kolşisin, kolşisine dirençli lezyonlar için ise prednizon verilebilir. 40 mg/gün ile başlanıp 5-10 mg/gün idame doz ile devam edilen prednizon ile çoğu cilt belirtisi kontrol edilebilir. Eritema nodozuda kolşisin etkisiz ise sistemik glukokortikoidler ve azatioprin alternatiflerdir. Piyoderma gangrenozumda ise cerrahi müdahale genellikle paterji fenomeni ile komplike olabileceğinden debridman önerilmez. Bunun yerine topikal ve sistemik kortikosteroidler, topikal takrolimus ve sistemik siklosporin kullanımı faydalı olmaktadır (14).

4.2. Kas iskelet tutulumu

Behçet sendromunun artriti deformite bırakmadığı için nadiren tedavi belirleyicisidir ve artrit olması durumunda bile tedavinin esas belirleyicisi diğer manifestasyonlar olmaktadır.

Artriti olan hastalar için, bölünmüş dozlar halinde günde 1 ila 2 mg kolşisin genelde yeterli olmakta ve semptomatik olarak da nonsteroid analjezik tedavisi uygun olmaktadır. Artriti kolşisin ile kontrol edilmeyen hastalarda düşük doz sistemik steroid tedaviye eklenebilir. 10 mg/gün prednizon_artrit için uygun bir başlangıç dozudur, ancak sürekli tedavi gerekiyorsa, potansiyel yan etkilerinden korunmak için hedef doz 5 mg/gün veya daha düşük dozlar olmalıdır. Kolşisine ve steroida dirençli sık artrit atakları olan hastalar için, sülfasalazin, azatioprin, ve TNF- α (Tumor necrosis factor-alpha) antagonistleri de düşünülebilir (14).

4.3. Göz tutulumu

Oküler hastalık varlığında, üveitin değerlendirilmesi ve tedavisinde deneyimli bir göz doktoru ile işbirliği içinde olmak gereklidir. BS'de en sık görülen iki oküler bulgu; ön ve arka üveit, farklı klinik sonuçlara sebep olabilmeleri yönüyle tedavilerinde farklı yaklaşımlar vardır. Topikal steroid ile ön üveiti kontrol altına alınamayan hastalarda sistemik steroid ile kısa süreli tedavi gerekebilir. Posterior üveit ise görme kaybı tehdidi oluşturduğu için daha ciddi bir durumdur ve yoğun immüsupresyon gerektirir. Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda kortikosteroid ile kombine halde 2,5 mg/gün azatioprin tedavisinin üveit atağını, sıklığını ve etkilenmemiş gözde üveit oluşumunu azalttığı gösterilmiştir. Ancak azatioprinin etkili olmasının yaklaşık üç ay sürdüğü hatırd tutulmalıdır. Bununla birlikte, görmeyi tehdit eden üveitin ilk veya tekrarlayan atağıyla başvuran hastalar için, azatioprin ile kombinasyon halinde infliksimab veya adalimumab gibi TNF-alfa inhibitörleri ile tedavinin daha etkili olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (15). Yukarıda bahsedilen tedavi

yaklaşımlarına rağmen refrakter göz tutulumu olan hastaların tedavisinde mikofenolat mofetil, siklosporin veya interferon-alfa da kullanılabilecek diğer seçeneklerdir.

4.4. Vasküler tutulum

Tedavi yaklaşımı venöz veya arteriyel tutulumu göre farklılık gösterir. Klinikte en sık karşılaşılan venöz tutulumlarda (DVT) glukokortikoidlerle beraber immünsupresif tedaviler önerilmektedir (14) Diğer nedenlere bağlı olan venöz tromboz tedavilerinden en önemli farkı antikoagülan kullanımının DVT nüksünü önlemede etkisiz olmasıdır. Buna karşılık immünsupresif olmadan sadece antikoagülan alan hastalarda DVT nüksünün çok daha fazla olduğu görülmüştür (15). Venöz tutulumda immünsupresiflerden en sık kullanılan ilaç azatioprindir. Siklofosfamid, metotreksat ve siklosporin-A diğer seçeneklerdir. Dirençli vakalarda ise monoklonal anti-TNF antikorları önerilir (14). Eğer hastada eş zamanlı pulmoner arter anevrizması (PAA) yok ve kanama riski düşük ise antikoagülanların dirençli hasta grubunda eklenebileceği ifade edilmiştir. Yakın zamanlı çalışmalarda BS ilişkili venöz trombozda adalimumab, trombozun rezolüsyonunda ve nüksü azaltmada immünsupresiflere karşı daha etkili bulunmuştur (16). Arteriyel tutulumu yaklaşım pulmoner arter ve pulmoner arter dışı tutulumu göre farklılık göstermektedir. Pulmoner arter tutulumunda 3 gün 1 gr metilprednizolon intravenöz ve takiben oral 1 mg/kg/gün prednizolon şeklinde yüksek doz glukokortikoid ile beraber aylık 1 gr intravenöz siklofosfamid tedavisi önerilmektedir (14). Dirençli olgularda monoklonal anti-TNF antikorların da etkili bulunmuştur. Açık cerrahi hayatı tehdit eden durumlar dışında önerilmemektedir (17). Embolizasyon da majör kanama riski olan hastalarda bir

seçenek olarak önerilmektedir. PAA dışındaki anevrizmalarda farklı olarak cerrahi tedavi sıklıkla gerekmektedir. Fakat cerrahi tedavi öncesinde İS (Siklofosamid ve glukokortikoid) tedavinin başlanması önerilmektedir (14).

4.5. Gastrointestinal sistem tutulum

Gastrointestinal tutulumu işaret eden bulgular varlığında tutulumun yaygınlığını, ciddiyetini belirlemek için gastroenterolojiyle işbirliğı yapılmalı ve başlanacak glukokortikoid tedavisi için gastroenterolojinin de görüşü alınmalıdır. Gastrointestinal tutulum tanısı mutlaka endoskopik yöntemlerle konulmalı ve non-steroid anti-inflamatuvar ilaç ile ilişkili ülser, inflamatuvar barsak hastalığı ve tüberküloz gibi enfeksiyonların dışlanması gerekmektedir. İlk tedavi glukokortikoid ile birlikte 5-ASA veya azatiopridir. Uzun dönem glukokortikoidin yan etkilerinden kaçınmak için glukokortikoid ile birlikte bir İS ajanının tedaviye eklenmesi önerilir. Yanıtsızlık durumunda TNF- α inhibitörleri de kullanılabilir (14).

4.6. Nörolojik tutulum

Fokal parankimal lezyonlar, ensefalit ve orta damar vasküliti gibi potansiyel olarak yaşamı tehdit eden durumlar bir immünsupresif ajan ile kombinasyon halinde yüksek doz glukokortikoid tedavisi gerektirir. İmmunsupresif olarak genelde azatioprin steroidle kombine edilir. Bu tedaviye yanıt alınamadığında veya agresif klinik gidişatta monoklonal TNF-alfa inhibitörleri kullanılabilir. Dural sinüs trombozu için ise kortikosteroidler kullanılabilir. Ayrıca daha fazla nörolojik tutulum

atağı ile ilişkili olduğundan BS'nin nörolojik tutulumunda siklosporin tedavisinden kaçınılmalıdır (14).

5. Tedavi süresi ve prognoz

Hastalığın doğası gereği çoğu hastada zamanla hastalık bulgularında gerileme gözleendiğinden inaktif hastalarda immüsupresif tedavinin ne kadar süre devam edilmesi gerektiği konusu net değildir ancak; şiddetli belirtileri olan hastalarda, genellikle en az 18 ila 24 ay boyunca bir immüsupresif tedaviye devam edilmesi uygun olacaktır. Bu süre zarfında, glukokortikoid tedavisi kademeli olarak azaltılır ve toksisite potansiyeli daha yüksek immüsupresif ajanlar (örneğin infliksimab veya siklosporin), daha güvenli idame immüsupresifler (Örneğin azatioprin) ile değiştirilir. BS relapslar ve remisyonlarla seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık gençler ve erkeklerde daha şiddetli tutulumlara neden olmaktadır. Prognoz klinik organ tutulumuna göre değişmektedir. En büyük morbidite ve mortalite nörolojik, oküler ve büyük damar tutulumundan (Pulmoner hastalık, serebrovasküler hastalık, gastrointestinal kanama, bağırsak perforasyonu, superior ve inferior vena kava sendromu) kaynaklanır. Mukokutanöz, artiküler ve oküler hastalıklar genellikle hastalığın ilk yıllarında en kötü durumdadır, ancak merkezi sinir sistemi ve büyük damar tutulumu tipik olarak hastalığın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkar. Yıllar geçtikçe hastalık aktivitesi azalabilse de kümülatif oküler, nörolojik veya vasküler hasar nedeniyle hastalık yükü artabilir. Oküler ve nörolojik lezyonlar, immüsupresif tedavi ile iyileşebilir, ancak genellikle tam olarak geri döndürülemez. Agresif tedavi olmadan genellikle ilerlerler. Oküler hastalığı olan hastaların önemli bir kısmı ilerleyici görme kaybından muzdariptir. Nörolojik

tutulumda nonparankimal tutulumu olanlarla karşılaştırıldığında parankimal hastalığı olan hastalar daha yüksek nüks oranı ve hastalık progresyonu ilişkili olup daha kötü prognoz gösterir. Bununla birlikte tedavide kullanılan yeni ajanlar sayesinde son zamanlarda morbidite ve mortalite oranlarında önemli düşüşler elde edilmektedir.

Kaynaklar

1. Seyahi E. (2019). Phenotypes in Behçet's syndrome. *Intern Emerg med.* 14(5):677-689.
2. de Menthon, M., Lavalley, M. P., Maldini, C., Guillevin, L., & Mahr, A. (2009). HLA-B51/B5 and the risk of Behçet's disease: A systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. *Arthritis Care & Research*, 61(10), 1287-1296.
3. Ideguchi, H., Suda, A., Takeno, M., Ueda, A., Ohno, S., & Ishigatsubo, Y. (2011). Behçet disease: evolution of clinical manifestations. *Medicine*, 90(2), 125-132.
4. Tunc, R., Uluhan, A., Melikoglu, M., Ozyazgan, Y., Ozdogan, H., & Yazici, H. (2001). A reassessment of the International Study Group criteria for the diagnosis (classification) of Behçet's syndrome. *Clinical and experimental rheumatology*, 19(5; SUPP/24), S-45.
5. Dinç, A., Karaayvaz, M., Caliskaner, A. Z., Pay, S., Erdem, H., & Turan, M. (2000). Dermographism and atopy in patients with Behçet's disease. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*, 10(6), 368-371.
6. Tugal-Tutkun, I., Onal, S., Altan-Yaycioglu, R., Altunbas, H. H., & Urgancioglu, M. (2004). Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. *American journal of ophthalmology*, 138(3), 373-380.
7. Hamuryudan, V., Er, T., Seyahi, E., Akman, C., Tüzün, H., Fresko, I., ... & Yazici, H. (2004). Pulmonary artery aneurysms

- in Behçet syndrome. *The American journal of medicine*, 117(11), 867-870.
8. Karaca, M., Hatemi, G., Sut, N., & Yazici, H. (2012). The papulopustular lesion/arthritis cluster of Behçet's syndrome also clusters in families. *Rheumatology*, 51(6), 1053-1060.
 9. Valenti, S., Gallizzi, R., De Vivo, D., & Romano, C. (2017). Intestinal Behçet and Crohn's disease: two sides of the same coin. *Pediatric Rheumatology*, 15, 1-8.
 10. Al-Araji, A., & Kidd, D. P. (2009). Neuro-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. *The Lancet Neurology*, 8(2), 192-204.
 11. Vural, U., Kizilay, M., & Aglar, A. A. (2019). Coronary involvement in Behçet's disease: what are its risks and prognosis?(rare cases and literature review). *Brazilian journal of cardiovascular surgery*, 34, 749-758.
 12. Alpsoy, E. (2005). Behçet's disease: treatment of mucocutaneous lesions. *Clinical and experimental rheumatology*, 23(4), 532.
 13. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD), Davatchi, F., Assaad-Khalil, S., Calamia, K. T., Crook, J. E., Sadeghi-Abdollahi, B., ... & Ziaei, N. (2014). The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *Journal of the european Academy of Dermatology and Venereology*, 28(3), 338-347.

14. Hatemi, G., Christensen, R., Bang, D., Bodaghi, B., Celik, A. F., Fortune, F., ... & Yazici, H. (2018). 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*, 77(6), 808-818.
15. Ozguler, Y., Leccese, P., Christensen, R., Esatoglu, S. N., Bang, D., Bodaghi, B., ... & Hatemi, G. (2018). Management of major organ involvement of Behçet's syndrome: a systematic review for update of the EULAR recommendations. *Rheumatology*, 57(12), 2200-2212.
16. Emmi, G., Vitale, A., Silvestri, E., Boddi, M., Becatti, M., Fiorillo, C., ... & Prisco, D. (2018). Adalimumab-based treatment versus disease-modifying antirheumatic drugs for venous thrombosis in Behçet's syndrome: a retrospective study of seventy patients with vascular involvement. *Arthritis & Rheumatology*, 70(9), 1500-1507.
17. Hamuryudan, V., Seyahi, E., Ugurlu, S., Melikoglu, M., Hatemi, G., Ozguler, Y., ... & Yazici, H. (2015, December). Pulmonary artery involvement in Behçet's syndrome: Effects of anti-Tnf treatment. In *Seminars in arthritis and rheumatism* (Vol. 45, No. 3, pp. 369-373). WB Saunders.

BÖLÜM II

Köpek Ovaryumunda Beclin 1'in İmmunohistokimyasal İfadesi

Elif Nur TAŞ¹
Sema USLU²

Giriş

Son yıllarda köpekler; avcılık, bekçilik ve askeri amaçlarla yararlanılmasının yanı sıra pet hayvanı olarak da yaygın olarak sahiplenilmektedir. Günümüzde evcil hayvanlara olan ilginin artması, bu hayvanların doğal ortamları dışında bakılmalarını ve beslenmelerini gerektirmiştir. Farklı ırk özelliklerinde olan köpekler döl verimi baskısının olması nedeniyle infertilite sorunu yaşamaktadırlar. Köpeklerin yaşam özellikleri ve östrüs sikluslarının diğer evcil hayvanlardan farklılık göstermesi reproduktif sorunlarının çözümünde de değişik yaklaşımlara ihtiyacı ortaya

¹ Arş. Gör., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Histoloji ve Embriyoloji, Orcid: 0009-0007-4349-8987

² Prof. Dr., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Histoloji ve Embriyoloji, Orcid: 0000-0002-2239-7841

çıkarmıştır (Erdem, 2002). Ovaryumlar, dişi köpeklerde primer üreme organlarıdır ve infertilite ile ilgilidirler. Köpek ovaryumlarının temel fonksiyonu, follikülogenezis sürecinde etkili ovulasyon ve steroidogenezistir. Ovaryumlar, oosit üretip dişi genital kanala vererek ekzokrin, dişi cinsiyet hormonlarını salgılayarak da endokrin işlevlerini yerine getirirler. Endokrin görevleri ile östrojen ve progesteron salgılayarak sekonder cinsiyet karakterlerini oluştururken, gebeliğin devamlılığı için de önemli görev yürütürler. Bütün bu fonksiyonlar ovaryumu infertilitede araştırılması gereken bir organ yapmaktadır (Kaymaz vd., 2013).

Otofaji hücre içinde hasarlı bileşenlerin, artık moleküllerin, metabolik hücresel içeriklerin lizozomlar tarafından katalizlenmesi, hormonal düzenin sağlanması, yaşlanma sürecinin içerisinde etkili olan sistemdir (Ozpolat ve Benbrook, 2015). Homeostazın korunmasına katkıda bulunur. Büyüme ve gelişme sürecinde otofaji basamakları sitoplazmik olarak, hücre fizyolojisinin devamlılığı için oldukça önemlidir (Sato ve Sato, 2011).

Otofajinin mekanizmasında Beclin1 önemli bir yerde bulunmaktadır (Cao ve Klionsky, 2007). Yaşam süresinin uzaması, apoptotik süreç, genetik özellikler, tümör baskılanması, embriyonel gelişim ve immün yanıtın yanında, nörodejenerasyon, kalp hastalıklarında da etkili olduğu göstermiştir (Sui vd, 2018).

Beclin 1, üç temel alanda farklı özelliklere sahiptir. 125 amino asit içeren ve anti-apoptotik protein ailesinin üyelerini bağlayabilen BH3 alanıdır. Çift kıvrımlı merkezi alan UV ışınlama direnci-ilişkili ve sınıf III PI3 kinaza bağlı olan alandır. Üçüncü ise evrimsel özellikte sınıf III PI3 kinaza bağlanan ve hücre

organellerinin lipid membranlarının bağlanmasına katılan alandır (Hung vd., 2012). Beclin-1 proteininde nükleer eksport sinyali (NES) sağlayan C-terminalinde lokalize kısa bir lösin-zengini amino asit sistemi bulunur (Sui vd, 2018).

Materyal Metot

Çalışmada kullanılan hayvanlar Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesine 2000-2023 yılları arasında ovariyo-histerotomi amacıyla getirilen ırk ve yaş ayrımı yapılmayan köpeklerden sağlanmıştır. Köpeklerden belirtilen dönemde 6 adet hayvandan alınan ovaryumlar atık doku olarak ayrılmakta olup, ayrılmış ovaryumların sol tek tarafta olanları kullanılmıştır. Çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Deney hayvanları Etik Kurulundan 24.05.2024 tarihinde yapılan toplantı ile izin alınarak yapılmıştır.

İmmunohistokimya İnceleme

Doku materyallerinin %10 tamponlu nötr formolde 24-48 saat tespit edilmesinden sonra, rutin doku takibi aşamaları uygulandı ve sonrasında bloklara gömüldü. Hazırlanan bloklardan mikrotom ile 5 µm kalınlığında kesitler alınıp adesiv lamlara yerleştirildi.

Hazırlanmış parafin bloklardan alınan kesitlerde Beclin 1 dağılımı ile yoğunluğunun immunohistokimyasal olarak belirlenmesi için Strept avidin-biyotin Peroksidaz kompleks (sABC) boyama metodu uygulandı (Uslu ve Uslu, 2024). Kesitler ksilollerde deparafinize, alkol serilerinde de dehidre edildikten sonra antigen retrieval işlemine geçildi. Antigen retrieval için 10 kat sulandırılmış sitrat buffer solüsyonuna batırılan lamalar mikrodalga fırında 600 Watt'ta 20 dakika ısıtıldı. Bu işlemten sonra kesitler 20-30 dakika

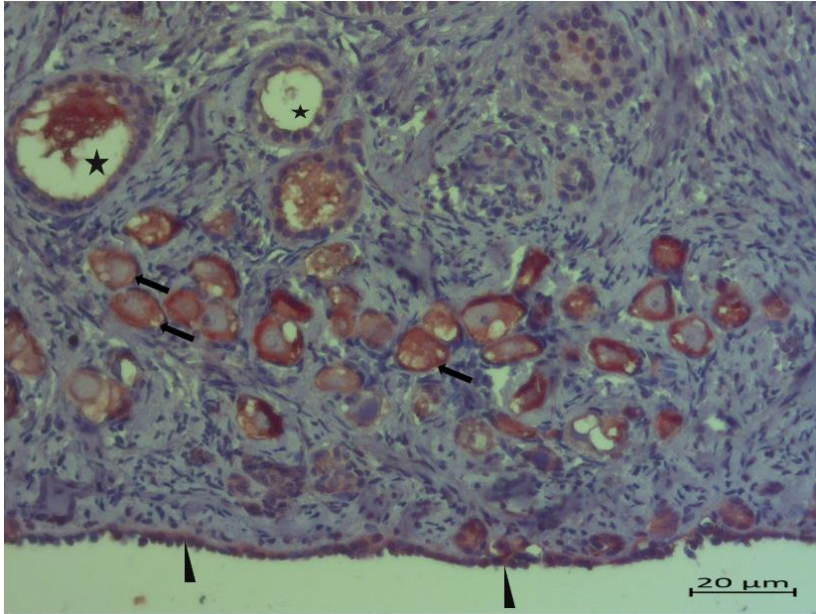
soğumaya bırakıldı. PBS solüsyonunda 15 dakika yıkandıktan sonra endojen peroksidaz aktivitesinin bloke edilmesi için karanlık ortamda %3 hidrojen peroksit solüsyonunda 20 dakika inkube edildi. İnkubasyon bitince kesitler tekrar PBS solüsyonuyla 15 dakika yıkamaya alındı. %0,2'lik Triton X 100-PBS solüsyonuyla 15 dakika muamele edildi. Bu aşamadan sonra nonspesifik antikor bağlanmasını önlemek için dokuların üzerine Ultra V Blok solüsyonu damlatılıp 10 dakika beklendi, yıkama yapılmadan sulandırılmış primer antikor ile +4 °C'de bir gece inkube edildi. Primer antikor olarak Beclin1 (Affbiotec-Aff5128) 1/100 konsantrasyonda kullanıldı. Primer antikor inkubasyonundan sonra PBS ile 15 dakika yıkanan kesitler rutin immunohistokimyasal işlemlerden geçirildikten sonra reaksiyonun gösterilmesi için AEC kromojenine uygulanarak Gill's hematoksilen ile zıt boyama yapılan kesitler su bazlı medium ile kapatılıp mikroskop altında incelendi. Pozitif kontrol olarak için seçilen primerlerin verilerindeki dokular kullanıldı Negatif kontrolde protein bloklama işleminden sonra primer antikor yerine PBS kullanılıp dokular bir gece bu solüsyon ile inkube edildi. İmmunohistokimyasal boyama sonuçları semikantitatif olarak değerlendirildi (Sema USLU ve Elif Nur TAŞ tarafından değerlendirilerek ortalaması alındı).

Bulgular

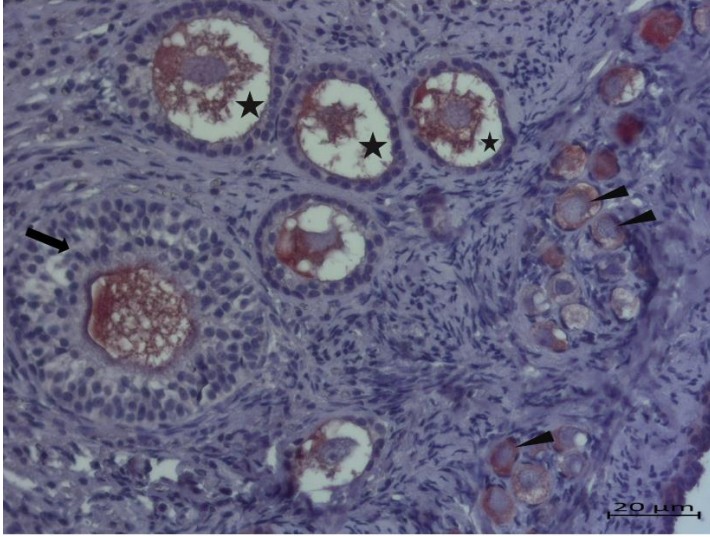
Ovaryumlar Beclin-1 boyanma şiddeti ve reaksiyon yerleşim yeri- dağılımı yönünden değerlendirildi. Ovaryumda germinatif epitel, korteks(foliküllerin duvarı, interstiyel hücreler, korpus luteumda luteal hücreler), medulla değerlendirildi. Tabloda semikantitatif şekilde gösterildi.(TABLO 1)

Tablo 1: Köpeklerde ovaryumun (foliküler fazı /luteal fazı) Beclin 1'in immunohistokimyasal dağılımının semikantitatif olarak ifadesi

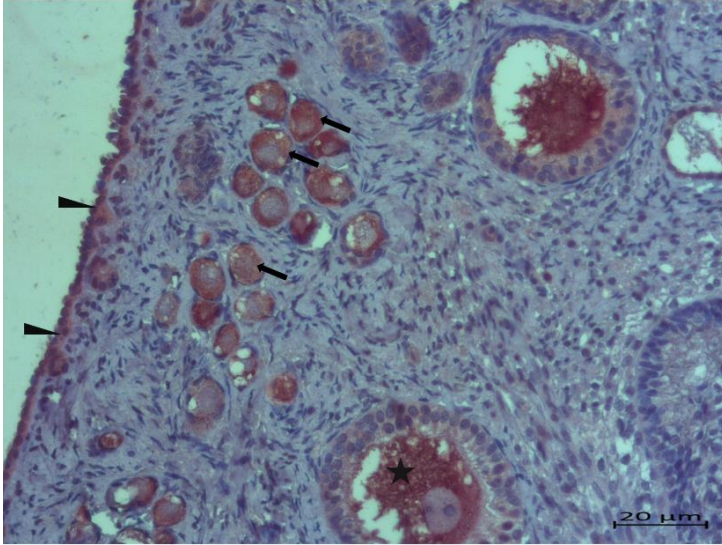
Ovaryum	Beclin 1 (Foliküler faz/luteal faz)
Germinatif epitel	+++ /+++
İnterstisyel hücre	±
Primordiyal folikül/Primer folikül	++
Sekonder/Tersiyer Folikül	+/-
Atretik Folikül	---
Korpus Luteum	---/---
Medulla Damarlar/stromal alan	±



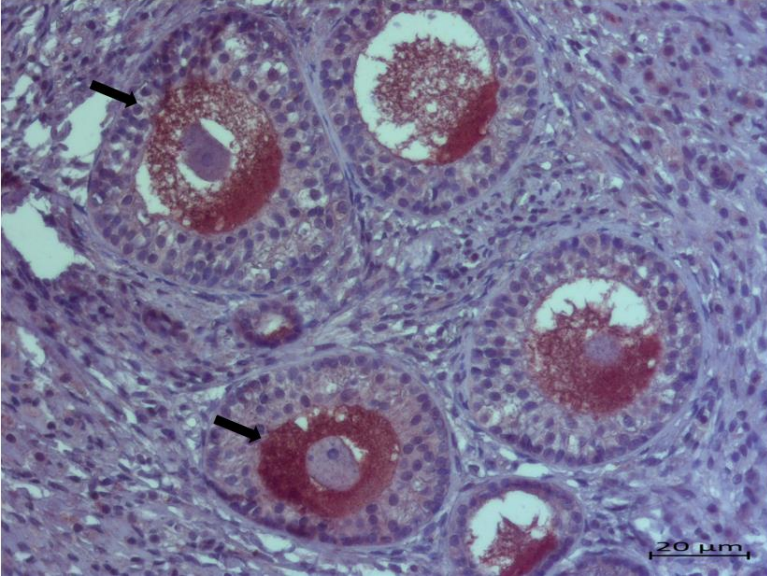
Şekil 1. Köpek ovaryum kesiti. Germinatif epitel (ok başı), primordiyal folikül (oklar), unilaminar primer folikül (yıldız). Bar: 20 µm.



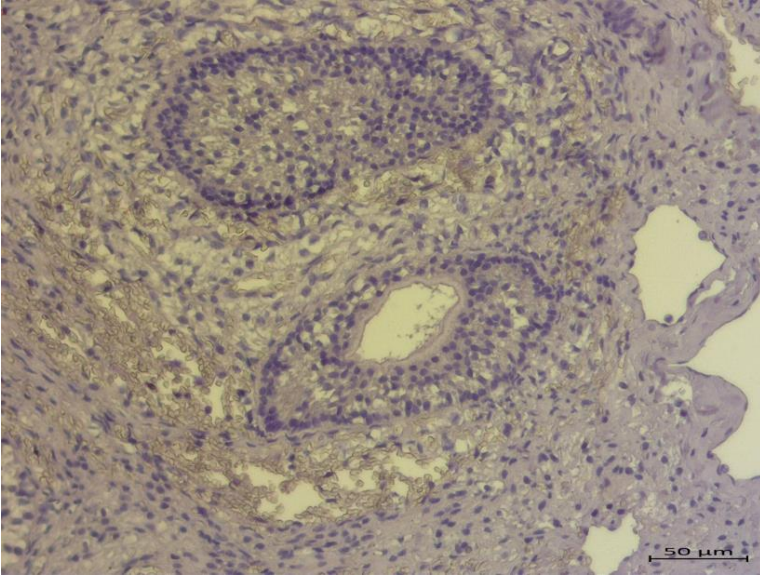
Şekil 2. Köpek ovaryum kesiti. Primordiyal folikül (ok başı), multilaminar folikül (oklar), unilaminar primer folikül (yıldız). Bar: 20 μ m.



Şekil 3. Köpek ovaryum kesiti. Germinatif epitel (ok başı), primordiyal folikül (oklar), sekonder folikül (yıldız). Bar: 20 μ m.



Şekil 4. Köpek ovaryum kesiti. Sekonder folikül (oklar). Bar: 20 μm .



Şekil 5. Köpek ovaryum kesiti. Negatif kontrol. Bar: 50 μm .

Tartışma

Ovaryumda hormon üretim basamaklarında, etkili olan otofaji mekanizması içinde Beclin 1 progesteron üretimi ile ilişkili olarak belirlenmiştir. Zhao vd. 2014 yılında farelerde yaptıkları araştırmada Beclin 1 eksikliği ile progesteron üretimi eksikliği arasındaki bağlantıyı ortaya koymuşlardır. Eksojen progesteron desteği ile deneysel uygulama yaptıkları çalışmalarında sonuç olarak ovaryumda Beclin 1 etkisi ile ortaya konulan otofajinin belirlendiği ve ovaryumda progesteron, gebelik ve foliküler gelişme basamaklarında etkisini ifade etmişlerdir. Köpeklerde yapılan bu çalışmada da Zhang ve ark., 2020 yılında elde edilen sonuçlarına benzer olarak, foliküler ve luteal süreçlerde ovaryumda otofajinin ana belirteçlerinden biri olan BECLIN 1 pozitifliğinin (+) bulunduğu ve bu pozitifliğin hormonal farklılaşma ile etkilendiği belirlenmiştir. Zhang J vd., 2020 yılında yapılan çalışmalarında otofajinin steroidogeneizde ve dolayısıyla başarılı bir üremede rol oynayabileceğini söyleyerek gelecekteki deneyler için ovaryumdaki süreçte BECLIN 1'in otofajiye bağımlı ve otofajiden bağımsız fonksiyonlarını daha derinlemesine incelenmesi gerektiğini aktarmışlardır. Cao vd., 2017 yılında yaptıkları çalışmanın kontrol grubunda istatistiksel olarak Beclin 1' in immunohistokimyasal ekspresyonu %16.7 olarak tespit edilmiştir. Ovaryumda Beclin 1' in hücre sitoplazmasında lokalize olduğu belirtilmiş otofajinin, oosit gelişiminden başlayarak, implantasyon, gebeliğin gerçekleştirilmesi ve plasantanın fizyolojisinin korunması da dahil olmak üzere doğum sonrası yeniden yapılanmaya kadar dişi üreme fonksiyonları üzerindeki etkisini doğrulamıştır. Köpek ovaryumunda yapılan immunohistokimyasal çalışmada da (+) reaksiyon dağılımının Cao

vd., 2017 yılındaki çalışmalarında gördükleri (+) liğin yerleşim yerlerine benzer olarak germinatif epitel, foliküllerdeki granüloza hücrelerinde olduğu belirlendi.

Ovaryumda, oogoniumlardan başlayarak foliküllerin gelişimine ve bunların dejenerasyonuna kadar olan süreçte uygun fonksiyonel otofaji önemlidir ve etkilidir sonucuna ulaşan Zhang C vd., (2020), Cao vd., (2017)'nin sonuçlarını destekleyerek köpeklerde de ovaryumda foliküler gelişimde ve foliküler atrezide Beclin 1 etkili olarak görülmüştür. Kumariya vd., 2021 yılında yaptıkları çalışmada, oosit olgunlaşma defekti ve germ hücre deformitesi olasılığının, temel otofajik moleküllerin yetersizliği ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Temel otofajik moleküllerin yetersizliği ile ilişkili olduğu bildirilmektedir, bu nedenle dişi üreme sisteminde otofajinin rolünün net bir şekilde anlaşılması gerekmektedir sonucu ovaryumda yapılan çalışmada da vurgulanmaktadır.

Sonuç olarak yapılan bu çalışma otofojinin üreme sistemi üzerinde olan etkisinin köpeklerde yapılabilecek çalışmalara katkı sağlayacağı düşünülmüştür.

Kaynaklar

Cao, Y., & Klionsky, D. J. (2007). Physiological functions of Atg6/Beclin 1: a unique autophagy-related protein. *Cell research*, 17(10), 839-849.

Cao, B., Camden, A. J., Parnell, L. A., & Mysorekar, I. U. (2017). Autophagy regulation of physiological and pathological processes in the female reproductive tract. *American Journal of Reproductive Immunology*, 77(5), e12650.

Erdem H. (2002). Köpeklerde ovariohisteroktomi. *Hayvancılık Araştırma Dergisi*, 12, 1: 67-70.

Hung, T. H., Chen, S. F., Lo, L. M., Li, M. J., Yeh, Y. L., & Hsieh, T. S. T. A. (2012). Increased autophagy in placentas of intrauterine growth-restricted pregnancies. *PloS one*, 7(7), e40957.

Kaymaz M, Fındık M, Rışvanlı A, Köker A. (2013) Köpek ve Kedilerde Doğum ve Jinekoloji, Medipres, Malatya.

Kumariya, S., Ubba, V., Jha, R. K., & Gayen, J. R. (2021). Autophagy in ovary and polycystic ovary syndrome: role, dispute and future perspective. *Autophagy*, 17(10), 2706-2733.

Ozpolat, B., & Benbrook, D. M. (2015). Targeting autophagy in cancer management—strategies and developments. *Cancer management and research*, 291-299.

Sato, M., & Sato, K. (2011). Degradation of paternal mitochondria by fertilization-triggered autophagy in *C. elegans* embryos. *Science*, 334(6059), 1141-1144.

Sui, X., Li, Y., Sun, Y., Li, C., Li, X., & Zhang, G. (2018). Expression and significance of autophagy genes LC3, Beclin1 and

MMP-2 in endometriosis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 16(3), 1958-1962.

Uslu, D., & Uslu, S. (2024). Immunohistochemical Investigation of Autophagy in the Uterus during the First Trimester of Pregnancy in Rats. *Van Veterinary Journal*, 35(1), 59-63.

Zhang, J., Zhang, S., Shi, Q., Allen, T. D., You, F., & Yang, D. (2020). The anti-apoptotic proteins Bcl-2 and Bcl-xL suppress Beclin 1/Atg6-mediated lethal autophagy in polyploid cells. *Experimental Cell Research*, 394(1), 112112.

Zhang, C., Hu, J., Wang, W., Sun, Y., & Sun, K. (2020). HMGB1-induced aberrant autophagy contributes to insulin resistance in granulosa cells in PCOS. *The FASEB Journal*, 34(7), 9563-9574.

Levine, B., & Kroemer, G. (2008). Autophagy in the pathogenesis of disease. *Cell*, 132(1), 27-42.

Zhao, F., Zhao, W., Ren, S., Fu, Y., Fang, X., Wang, X., & Li, B. (2014). Roles of SIRT1 in granulosa cell apoptosis during the process of follicular atresia in porcine ovary. *Animal reproduction science*, 151(1-2), 34-41.

BÖLÜM III

Pansitopeni ile Başvuran Hastaların Etyolojik Nedenleri ve Görülme Sıklıklarının Değerlendirilmesi

**İlker ÇORDAN
Tufan TÜKEK**

Giriş

Pansitopeni, kemik iliğinin primer veya sekonder olarak etkilendiği hastalıklara bağlı olarak gelişen ve kandaki üç ana periferik hücre serisinde (eritrositler, lökositler ve trombositler) azalmanın eşlik ettiği sendromdur. Hematoloji pratiğinde ve dahiliye pratiğinde sıklıkla görülen ve çeşitli hastalıklar sonucu ortaya çıkan klinik bulgular grubunu ifade eder¹(Vargas-Carreter & ark.,2019)

Pansitopeni, farklı mekanizmalarla oluşabilen bir durumdur. Bu mekanizmalar arasında hematopoetik hücre üretiminde azalma, kemik iliğinin infiltrasyonu, immün aracılı kemik iliğinin baskılanması, inefektif hematopoez, retiküloendotelial sistem

tarafından kan hücrelerinin periferik sekestrasyonu ve artmış kan hücresi yıkımı bulunur. Yetersiz beslenme, otoimmün hastalıklar, maligniteler, enfeksiyonlar ve konjenital hastalıklar gibi çeşitli nedenler pansitopeniye yol açabilir(Das Makheja & ark., 2013). Pansitopeni, bazen masum bir hastalığın belirtisi olabileceği gibi, bazen de ciddi ve potansiyel olarak ölümcül bir hastalığın ilk belirtisi olabilir. Klinik semptomlar ve bulgular, anemi, lökopeni ve trombositopeninin derecesine ve gelişme hızına bağlı olarak değişebilir. Solukluk, nefes darlığı, kanama, morarma ve enfeksiyonlara yatkınlık gibi klinik belirtiler gösterebilir; ancak bazen yavaş ilerleyen durumlarda asemptomatik olabilir(Farooque & ark., 2020).

Pansitopeninin altında yatan neden hem tedaviyi hem de prognozu belirleyen en önemli faktördür Bu nedenle, ayrıntılı bir anamnez, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri ile hastalığın etiyolojisinin belirlenmesi esastır. Non-invaziv laboratuvar ve görüntüleme yöntemleriyle tanı konulamayan hastalarda, kemik iliği aspirasyonu ve biyopsi, özellikle kemik iliği kaynaklı hastalıkları belirlemek için en etkili, kolay uygulanabilen ve güvenli bir invaziv işlemdir(Weinzierl & ark., 2013)

Tanı işlemleri sırasında bölgede en sık görülen hastalıkların dikkate alınması ve buna göre tanı yaklaşımlarının geliştirilmesi tanı sürecini hızlandırabilir. Bu çalışmamızda bölgemizde pansitopeni ile başvuran hastalarımızın etyolojik nedenleri ve görülme sıklıklarını belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem

Çalışmamıza Ocak 2008-Kasım 2010 tarihleri arasında Vakıf Gureba Eğitim araştırma Hastanesi II. Dahiliye polikliniğine ve acil polikliniğe herhangi bir sebeple başvurusunda hemogram incelemesinde pansitopeni tespit edilen 16 yaş ve üzeri 102 (67 kadın, 35 erkek) hasta dahil edildi. Hastaların hemogram parametreleri hastanemiz hematoloji laboratuvarlarında kabul edilen normal değerlere (WBC: 4,60-10,2 K/uL, Hb: 12,2-18,1 g/dL, Hct: % 37,7-53,7, Trombosit: 142-424 K/uL) göre değerlendirildi. Önceden pansitopeni tanısı almış veya kemoterapi/radyoterapi görmüş hastalar çalışmaya alınmadı.

Tam kan sayımı için alınan kan 2 cc olarak EDTA'lı tüplere alınarak, ölçümler Vakıf Gureba Eğitim Araştırma Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarlarında ABBOTT firmasına ait Cell Dyn3700 cihazı ile yapıldı. Tüm hastalardan kliniğe yatırıldıktan sonra transfüzyon öncesinde parmak uçlarından kan örneği alındı. Alınan materyal May Grunwald-Giemsa ile boyandı ve ışık mikroskobunda x100 büyütme ile değerlendirildi.

Anamnez (hastanın cinsiyeti, yaşı, yaşadığı bölge, kullandığı ilaç ve alkol hikayesi) ve fizik muayene bulgularına göre olası tanı ve ön tanılara yönelik ANA (Anti-Nükleer Antikor), Anti ds-DNA Hepatit markerleri, batin ultrasonografisi, Kemik iliği aspirayon ve biyopsisi, tiroid fonksiyon testleri, vitamin B12 ve folik asit düzeyleri , brucella tüp aglünitasyon testi ve kan kültürleri değerlendirmeye alındı.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 112 hastanın 67'si kadındı (%64.3), 35'i erkekti (%35.7). Yaş aralığı 16 ile 94 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 56.50 idi. En yaygın yaş grubu 70-79 yaş aralığındaki hastalar olup, bu grupta 22(%19.6) hasta mevcuttu. Bunu ikinci en sık 60-69 (%18.8) yaş aralığındaki hastalar takip etti. *Dekadlara göre hasta sayılarının dağılımı Grafik 1 'de verilmiştir.*

Ortalama lökosit değerleri $3058.3 \pm 941.0 / \text{mm}^3$, ortalama eritrosit değerleri $2940 \times 10^3 \pm 88.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$, ortalama hemoglobin değeri $8.1 \pm 2.5 \text{ gr/dl}$, ortalama hematokrit değeri $\%25.7 \pm 6.2$, ortalama trombosit değerleri $85830 \pm 37114 / \text{mm}^3$, ortalama MCV (ortalama corpuscular hacim) değeri $91.4 \pm 13.2 \text{ fl}$ olarak saptandı. Hastaların 7'sinde ağır trombositopeni ($\text{Plt} < 20.000 \text{ K/uL}$), 21'inde ağır anemi ($\text{Hb} < 7 \text{ gr/dl}$), 7'sinde ise ağır nötropeni (nötrofil $< 500 \text{ K/uL}$) saptandı.

Etyolojik olarak en sık görülen nedenler arasında Vitamin B12 eksikliği (n=23, %20.5) ve hipersplenizm (n=23, %20.5) bulunmaktaydı. *Tüm pansitopenili hastaların etyolojik nedenleri ve sıklıkları Tablo 1 'de özetlenmiştir.*

Vitamin B12 eksikliği saptanan olguların 12'si erkek (%52.1) ve 11'i kadın (%47.9) hastadan oluşmaktaydı. B12 eksikliği olan hastaların ortalama yaşının 65.2 ± 15.5 olduğu belirlendi. En sık 50-59 ve 80-89 yaş aralığında (n=6, %26.0) görüldü. Vitamin B12 eksikliği olan hastalarda ortalama Hb (hemoglobin) değeri $6.9 \pm 1.3 \text{ g/dL}$, ortalama Hct (hematokrit) değeri $19.7 \pm 3.8\%$, ortalama trombosit sayısı $94.3 \pm 36.4 \text{ K/uL}$, MCV (ortalama korpusküler hacim) $108.9 \pm 11.6 \text{ fl}$, ortalama MCH (ortalama korpusküler

hemoglobin) 38.4 ± 4.5 pg, ortalama MCHC (ortalama korpusküler hemoglobin konsantrasyonu) 35.2 ± 17.1 g/dL olarak ölçüldü.

Hipersplenizme bağlı pansitopeni gelişen hastalardan (n=23), 19'u kadındı (%82.6), 4'ü erkekti (%17.4). Hipersplenizm yapan nedenlerin büyük çoğunluğu karaciğer sirozu idi (n=18, %78.2). Karaciğer sirozlu hastaların 14'ü kadın (%77.7), 4'ü erkek (%22.3) şeklindeydi. Karaciğer sirozu dışındaki hipersplenizm nedenleri ise idiopatik hipersplenizm (n=2), non-sirotik portal hipertansiyon (n=2) ve hereditör sferositoz (n=1) olarak görüldü. Karaciğer sirozu olan olgularda ortalama yaş $59,7 \pm 15,6$ idi. Yaş gruplarına göre yapılan dağılıma bakıldığında 60-69 yaş arası (n=8, % 44,4) en yoğun gruptu.

Miyelodisplastik sendromlara bağlı pansitopeni toplam 12 hastada (%10.7) görüldü. Bu 12 hastanın 5'i erkek (%41.6), 7'si kadındı (%58.4). Hastaların yaş ortalaması 69.9 ± 15.3 olup, yaş gruplarına göre en yoğun grubu 70-79 ve 80-89 yaş arasındaki hastalar oluşturdu (n=4, %33.3).

Çalışmaya alınan hastaların 18'inde (%16.0) hematolojik malignite saptandı. Olguların 10'unda (%8.9) akut lösemi (5 hasta AML, 5 hasta ALL), 4 hastada Multiple Myelom, 1 hastada Hodgkin Lenfoma, 2 hastada Non-Hodgkin Lenfoma ve 1 hastada Hairy cell lösemi tespit edildi.

Enfeksiyöz hastalıklara bağlı pansitopeni görülen 12 hastanın (%10.7), 6'sında sepsis (3 hastada pnömoni, 1 hastada infektif endokardit, 2 hastada belirlenemeyen odak), 3'ünde Brusellozis, 1'inde ise salmonella paratifi enfeksiyonu tespit edildi.

Solid organ tümörü ve metastazlarına bağılı olarak 4 hastada pansitopeni gözlemlendi. Bunlardan 2'sinde metastatik prostat karsinomu, 1'inde metastatik beyin tümörü, ve bir hasta ise primeri belli olmayan metastatik malignite tanısı aldı.

SLE'ye bağılı 5 hasta ve ilaç kullanımına bağılı 6 hastada pansitopeni tespit edildi. Bu hastalarda %100 kadın hakimiyeti gözlemlendi. SLE tanısı alan hastaların tamamının reproduktif dönemde olduğı dikkat çekti. Etyolojisi ilaca bağılı olan hastalarda, sorumlu ilaçlar olarak, birer olgu olmak üzere Linezolid, Klonazepam, interferon alfa, hidroksiüre, Azathioprine, Karbamezepin kullanımı tespit edildi.

İki hastaya aplastik anemi tanısı konuldu. Bir hastada hipertiroidiye bağılı pansitopeni, bir hastada demir eksikliğine bağılı pansitopeni saptandı.

Tanı konulamayan beş hasta(3'ü tetkikleri devam ederken exitus oldu, 2 hastada kendi rızasıyla taburcu edildi) çalışma dışı bırakıldı.

Hastalardan 8'i (% 7,1) yatışı sırasında exitus oldu. Exitus olan hastalardan iki hasta 67 yaş (K), 87 yaş (E) sepsis, bir hasta, 53 yaş (E) prostat karsinomu, yaygın metastaz, bir hasta (61 yaş, E) ALL, bir hasta (55 yaş, K) AML tanısı aldı. Üç hasta (18 yaş K, 53 yaş E, 84 yaş K) tetkikleri devam ederken, tanı konulamadan exitus oldu. 18 yaşında exitus olan bayan hastanın periferik yaymasında blastlar görüldü, yüksek ihtimalli olarak akut lösemi düşünöldü ancak biyopsi yapılamadan exitus olduğı için nedeni bulunamayan gruba dahil edildi.

Tartışma

Çalışmamızda, bölgemizdeki pansitopeninin en sık nedeni olarak tüm hastaların %41'inde hipersplenizm ve vitamin B12 eksikliği tespit ettik. Bu bulgu, bölgemizdeki pansitopeni vakalarının önemli bir kısmının bu iki benign hastalığa bağlı olabileceği konusunda fikir vermesi açısından önemlidir. Bu sonuçlara göre pansitopeni ile başvuran bir hastada ilk planda hematolojik malignitelerden daha çok sistemik bir hastalık göz önünde bulundurulmalıdır. Bu çalışma, üçüncü basamak bir hastanede gerçekleştirildi ve genel dahiliye hastalarının değerlendirildiği bir klinikte yapıldı. Hematoloji hastalarının kabul edildiği spesifik birimlerde yapılan benzer çalışmalar, etiyolojik dağılımın farklılık gösterebileceğini göstermektedir.

Pansitopeni sık rastlanılan ve geniş ayırıcı tanı spektrumu olan bir problem olmasına rağmen ana hematoloji ve dahiliye kitaplarında göreceli olarak az tartışılmış bir konudur. Bu kitaplardan pansitopeniye yol açan hastalıkların listesi edinilebilir ve hatta en sık sebepleri de tartışılmış olabilir. Fakat yayınlanmış birkaç çalışma dışında pansitopeni yapan hastalıkların sıklığı hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır (2,3). Bizim bilgilerimize göre Türkiyede pansitopeni sebeplerinin sıklığı ve demografik özellikleri hakkında yapılmış çok kısıtlı çalışma vardır.

Türkiye' de Ş. Ecirli ve arkadaşlarının 2002 yılında, pansitopenili 198 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, hastaların %22,2'sinde ikinci en sık sebep olarak Megaloblastik anemi olarak rapor edildi(Ecirli & ark.,2002). Yokuş ve ark. tarafından yapılan ve pansitopenisi olan 137 hastanın dahil edildiği çalışmada ise en sık B12 vitamini eksikliği (% 17)) saptandı(Yokuş &ark., 2016).

Bölgemizde yapılan bu iki çalışmadaki nedenler ve sıklıkları, kendi çalışmamızla benzerdi.

Ishtiaq O. ve arkadaşlarının Pakistan’ da 100 hasta üzerinden yaptıkları çalışmada % 39, Savage D.G. ve arkadaşlarının 1999 yılında Zimbabwe’de 134 hasta üzerinden yapmış oldukları çalışmada % 35,8 sıklığında birinci neden olarak megaloblastik anemi saptamışlardır (. Ishtiaq & ark.,2004, . Savage &ark., 1999). Bu çalışmalarla karşılaştırıldığı zaman bizim çalışmamızda da megaloblastik anemi en sık iki sebepten birisi olarak tespit edilmiş olması ile birlikte bu çalışmaların yapılmış olduğu ülkelerdeki beslenme ile ilgili faktörler megaloblastik anemi sıklığının yüksek olmasında, birincil faktör olarak düşünülmektedir.

Hipersplenizm (%20,5), çalışmamızda pansitopeni etyolojisi için megaloblastik anemi ile birlikte saptadığımız en sık iki sebepten bir tanesiydi. Tüm vakaların % 16,07’sinin Karaciğer sirozuna bağlı olduğu görüldü. Ecirli Ş. ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada Karaciğer parenkim yetersizliğine bağlı pansitopeni sıklığının birinci en sık sebep ve % 23,8 sıklığında olması yine bizim çalışmamızla uyumluydu(Ecirli & ark.,2002). Yemen’de, Hindistanda ’da yapılan çalışmalarda Hipersplenizm sıklığının fazla olması malarya, kalaazar, brusella gibi enfeksiyon hastalıklarının insidansındaki yüksekliğe bağlı olabilir (Hamid &ark., 2008), (Jain & ark., 2013). Bizim gibi gelişmekte olan ülkelerde hepatit B ve C ye bağlı kronik karaciğer hastalığı ve sirozun sık olması bu hastalıklara bağlı hipersplenizm ve pansitopeni sıklığını açıklamaktadır. Aynı şekilde 10 yıllık sürede aşılama politikaları ve toplumda bilinçlenmenin artması ile hepatit olgularının önlenmesi ve dolayısı ile sirozun daha az görülür hale gelmesi ile pansitopeni

etyolojisiindeki karaciğer sirozunun rolü azalacaktır. Nitekim 2002 yılında Ecirli ve ark. tarafından yapılan çalışmaya göre bir miktar azalma dikkati çekmektedir.

Yapılan çalışmalarda pansitopeni nedenlerinin sıklığı açısından oldukça farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu farklılıklar bölgesel farklılıklar, genetik farklılıklar, endemik hastalıklardaki farklılıklar, beslenme alışkanlıkları, sosyal alışkanlıklar, ekonomik durum, farklı toksik maddelere maruz kalma, çalışma yöntemlerindeki farklılıklar, tanı kriterlerinin farklı olması gibi nedenlere bağlı olabilir.

Aplastik anemi olgularımızın % 1,8'inde görülmüştür. Vermal ve arkadaşlarının 1992 yılında 202 hasta üzerinden yapılmış çalışmasında % 40,6 sıklığında, Jha ve arkadaşlarının 2007 yılında Nepalde yapmış oldukları 148 hastalık çalışmada erişkin hastaların % 25,4'ünde aplastik anemi saptanmıştır (Varma & ark.,1992),(Jha & ark.,2008). Bu bölgelerde aplastik aneminin yaygın olarak görülmesi genetik farklılıklar, endemik enfeksiyon hastalıkları (HIV, Epstein-Barr virüsü, hepatit vb.) ve sosyokültürel alışkanlıkların farklı olmasına bağlı olabilir.

Hematolojik maligniteye bağlı pansitopeni görülme sıklığı, çalışmamızda % 16,0 (Akut Lösemi, Lenfoma, Multipl Myelom, Hairy cell lösemi) olarak saptandı. Primer kemik iliği hastalıklarının nispeten daha az sıklıkla saptanması merkezimizin primer hematoloji merkezi olmaması ile açıklanabilir. Ancak İç hastalıkları pratiğinde hastalıkların gerçek sıklıklarının bizim verilerimizde görüldüğü şekilde olduğunu düşünüyoruz. Çünkü merkezimiz çok sayıda her türlü hastaya hizmet verdiği için verilerin daha sağlıklı

olduğunu düşünüyoruz. Yokuş ve ark. Hematolojik malignite sıklığının %36,7 olarak açıkladılar(Yokuş &ark., 2016). Aradaki farkın bu kadar belirgin olması, bu çalışmanın hematoloji polikliniğine yönlendirilen hastalar arasından seçilmiş olmasına bağlı olabilir.

Hematoloji veya genel dahiliye pratiğinde pansitopeni sıklıklarının farklı olmasına rağmen, altta yatan neden genellikle iyi huylu hastalıklardır. Ülkemizden 766 hasta ile gerçekleştirilen bir çalışmada, hastaların %77,7'sinde hematolojik olmayan nedenlere bağlı pansitopeni saptandı. Hematolojik nedenlere bağlı pansitopeni gelişen hastaların ise küçük bir kısmında (%27,8) malign hastalıklara bağlıydı. Bu nedenle, pansitopeni ile başvuran bir hastada ilk planda hematolojik malignitelerden ziyade sistemik bir hastalık düşünülmelidir(. Erişmiş &ark., 2020).

Sistemik lupus eritematoz (SLE), otoimmün bir hastalık olup, genellikle genç kadınlarda daha sık görülür(Aleem & ark., 2014). SLE 'ye bağlı pansitopeni gelişen beş hastanın tamamı kadındı ve reproduktif dönemdeydi. Bu hastaların tamamının üreme döneminde olması, pansitopeni ayırıcı tanısında oldukça önemli bir delil olabilir. Pansitopeni tanısında, hastanın cinsiyeti ve yaşının göz önünde bulundurulması gereklidir. Bu faktörler, hastalığın nedenlerinin belirlenmesi ve tedavi planının oluşturulmasında önemli ipuçları sağlayabilir.

İlaçlara bağlı pansitopeni, birçok farklı ilacın kullanımıyla ilişkilendirilebilen nadir bir yan etkidir. Bu durum, kemoterapi ilaçları gibi kemik iliğini etkileyen ilaçlarla sıklıkla ilişkilendirilse de, antibiyotikler, antikonvülsanlar, antitiroid ilaçlar ve nonsteroidal

antiinflamatuvar ilaçlar gibi birçok farklı ilaç sınıfı da pansitopeniye neden olabilir(Carey & ark., 2003). Hastanın ilaç kullanım geçmişı detaylıca değerdendirilmeli ve ilaca bağı pansitopeni şüphesi varsa ilaç derhal kesilmelidir. Hastalarımız arasında, pansitopeniye neden olan ilaçlar şunlardır: Linezolid, Klonazepam, interferon alfa, hidroksiüre, Azathioprine ve Karbamezepin.

Üç Hastamız tetkikleri devam ederken pansitopeniye yol açan hastalık belirlenemedenden öldü.

Sonuç

Biz çalışmamızda, bölgemizde yaşayan hastalardaki pansitopeni nedenlerini ve sıklıklarını belirleyip buna göre tanısal bir yaklaşım için öncelikleri vurgulamayı amaçladık. Dikkatli bir fizik muayene, Tüm hastalara yapılan periferik kan incelemesi, klinik tablolarına göre laboratuvar incelemelerinin ve görüntüleme tekniklerinin, sırasıyla uygulanması sonucunda tetkikleri sırasında exitus olmayan tüm hastalarımızda pansitopeninin etyolojik nedenleri saptanmıştır.

Kaynaklar;

1. Vargas-Carretero CJ, Fernandez-Vargas OE, Ron-Magaña AL, Padilla-Ortega JA, Ron-Guerrero CS, Barrera-Chairez E. Etiology and clinico-hematological profile of pancytopenia: experience of a Mexican Tertiary Care Center and review of the literature. *Hematology*. 2019 Dec;24(1):399-404. doi: 10.1080/16078454.2019.1590961.

2. Das Makheja K, Kumar Maheshwari B, Arain S, Kumar S, Kumari S, Vikash. The common causes leading to pancytopenia in patients presenting to tertiary care hospital. *Pak J Med Sci*. 2013 Sep;29(5):1108-11. doi: 10.12669/pjms.295.3458.

3. Farooque R, Iftikhar S, Herekar F, Patel MJ. Frequency and Etiology of Pancytopenia in Patients Admitted to a Tertiary Care Hospital in Karachi. *Cureus*. 2020 Oct 20;12(10):e11057. doi: 10.7759/cureus.11057.

4. Weinzierl EP, Arber DA. Bone marrow evaluation in new-onset pancytopenia. *Hum Pathol*. 2013 Jun;44(6):1154-64. doi: 10.1016/j.humpath.2012.10.006.

5. Ecirli Ş, Borazan A, Polat H (2002). Pansitopeni tespit ettiğimiz 198 erişkin olgunun klinik değerlendirilmesi. *Türkiye Tıp Dergisi Dahili Tıp Bilimleri*, 9(1), 26 - 29.

6. Yokuş O, Gedik H. Etiological causes of pancytopenia: A report of 137 cases. *Avicenna J Med*. 2016 Oct-Dec;6(4):109-112. doi: 10.4103/2231-0770.191447.

7. Ishtiaq O, Baqai HZ, Anwer F, Hussain N. Patterns of pancytopenia patients in a general medical ward and a proposed

diagnostic approach. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2004 Jan-Mar;16(1):8-13.

8. Savage DG, Allen RH, Gangaidzo IT, Levy LM, Gwanzura C, Moyo A, Mudenge B, Kiire C, Mukiibi J, Stabler SP, Lindenbaum J. Pancytopenia in Zimbabwe. Am J Med Sci. 1999 Jan;317(1):22-32. doi: 10.1097/00000441-199901000-00004.

9. Hamid GA, Shukry SA. Patterns of pancytopenia in Yemen. Turk J Haematol. 2008 Jun 5;25(2):71-4.

10. Jain A, Naniwadekar M. An etiological reappraisal of pancytopenia - largest series reported to date from a single tertiary care teaching hospital. BMC Hematol. 2013 Nov 6;13(1):10. doi: 10.1186/2052-1839-13-10.

11. Varma, N., & Dash, S. (1992). A reappraisal of underlying pathology in adult patients presenting with pancytopenia. *Tropical and geographical medicine*, 44(4), 322-327.

12. Jha A, Sayami G, Adhikari RC, Panta AD, Jha R. Bone marrow examination in cases of pancytopenia. JNMA J Nepal Med Assoc. 2008 Jan-Mar;47(169):12-7.

13. Erişmiş, B., Gulcicek, G., Şişman, M., Ozturk, B. Y., Yılmaz, D., & Demiriz, İ. Ş. (2020). Etiological evaluation in 766 patients with pancytopenia; a single center experience. *Ortadoğu Tıp Dergisi*, 12(2), 165-169.

14. Aleem A, Al Arfaj AS, khalil N, Alarfaj H. Haematological abnormalities in systemic lupus erythematosus. Acta Reumatol Port. 2014 Jul-Sep;39(3):236-41.

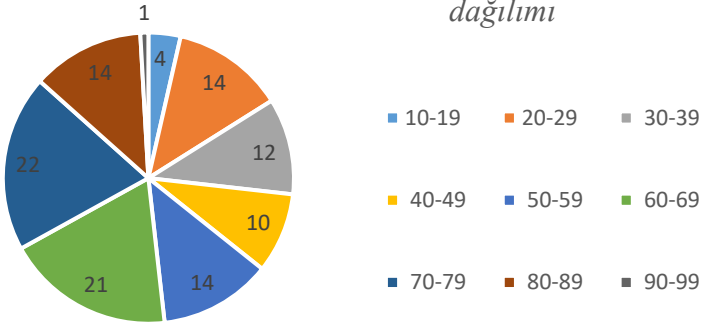
15. Carey PJ. Drug-induced myelosuppression : diagnosis and management. Drug Saf. 2003;26(10):691-706. doi: 10.2165/00002018-200326100-00003.

Tablo 4: Pansitopenili olgularımızın etyolojik dağılımı

ETYOLOJİ	TOPLAM		ERKEK		KADIN	
	n	%	n	%	n	%
Vit. B12 eksikliği	23	(20,5)	12	(52,1)	11	(47,9)
Hipersplenizm	23	(20,5)	4	(17,4)	19	(82,6)
MDS	12	(10,7)	5	(10,7)	7	(10,7)
Akut lösemi	10	(8,9)	5	(50)	5	(50)
Enfeksiyon hastalıkları	12	(10,7)	5	(41,6)	7	(58,4)
Lenfoma	3	(2,7)	1	(33,3)	2	(66,6)
Multpl Myelom	4	(3,6)	2	(50)	2	(50)
Hairy cell lösemi	1	(0,9)	1	(100)	0	–
Aplastik anemi	2	(1,8)	1	(50)	1	(50)
SLE	5	(4,5)	0	–	5	(100)
Malignite metastazı	4	(3,6)	2	(50)	2	(50)
İlaç kullanımı	6	(5,4)	0	–	6	(100)
Hipertroidi	1	(0,9)	0	–	1	(100)
Nedeni bilinemeyen	3	(2,7)	1	(40)	2	(60)
Aplastik anemi	2	(1,8)	1	(50)	1	(50)
Demir eksikliği	1	(0,9)	0	–	1	(100)

Kısaltmalar; MDS(Myelodisplastik sendrom), SLE(sistemik lupus eritematozus)

Grafik1; Hasta sayılarının dekadlara göre dağılımı



BÖLÜM IV

Ailesel Akdeniz Ateşi

Kübra ORAL¹
Nevzat GÖZEL²

Giriş

Ailesel Akdeniz ateşi (AAA), tekrarlayan ateş atakları ve seröz zarlardaki inflamatuvar reaksiyonlarla kendini gösteren genetik özelliği olan otoinflamatuvar bir hastalıktır. Ailesel Akdeniz ateşi en çok Türk, Ermeni, Orta Doğu ve Kuzey Afrika’da yaşayan Yahudi ve Arap kökenli insanlarda görülmektedir. Ermeni bireyler arasında AAA taşıyıcılığı oranı yaklaşık yedide birdir ve gözlemlenen hastalık oranı kabaca 500’de 1’dir. İsrail’deki Yahudi nüfusu arasında taşıyıcılık oranı Askenazi kökenlilerde sekizde bir, Kuzey Afrika kökenlilerde altıda bir ve Irak kökenlilerde dörtte bir oranında

¹ Uzm. Dr., Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği, Elazığ/Türkiye, Orcid: 0000-0001-6461-5811, kubraaltun88@gmail.com

² Prof. Dr., Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ/Türkiye, Orcid: 0000-0001-7326-6860 drngozel@hotmail.com

görülmektedir. Fakat AAA sadece yukarıda belirttiğimiz ırklarla sınırlı bir hastalık değildir. Ayrıca; Yunanistan, İtalya, Japonya ve Çin gibi diğer birçok popülasyonda da daha düşük bir yaygınlıkta görüldüğü rapor edilmiştir. Ailesel Akdeniz ateşi, periyotlar halinde tekrar eden ateş ve serozit (örneğin; peritonit, plörit, perikardit, sinovit) veya erizipel benzeri eritematöz ataklar ile kendini gösteren klinik bir durumdur. AAA vakalarının çoğunluğu ilk atağı erken çocukluk döneminde yaşar. İlk atak, vakaların %65-90'ında sırasıyla 10-20 yaşlarından önce meydana gelir. Ancak nadiren ilk atağın görülme zamanı 50 yaştan sonraki dönemlere de sarkabilir. Ailesel Akdeniz ateşi otozomal resesif bir hastalık olarak bilinir. Etkilenen olgularda, 16. kromozomun kısa koluna lokalize Akdeniz ateşi (MEFV) geninde bialellik patojenik mutasyonlar bulunur (16p 13.3). Ailesel Akdeniz ateşi tedavisinin amacı, ani atakları engellemek, ataksız dönemlerdeki belirgin olmayan klinik inflamatuvar olayları minimize etmek ve amiloidoz oluşumunu ve progresyonunu engellemektir. AAA'nın tedavisinde ilk seçenek kolşisin'dir. AAA hastalarının yaklaşık %5'i kolşisine dirençlidir ve %2 ila 5'i temelde gastrointestinal olumsuzluklar nedeniyle ilacı tolere edememektedir. Tedavide; ikinci basamak olarak İnterlökin (IL) 1 inhibitörleri tercih edilir.

Epidemiyoloji

Ailesel Akdeniz ateşi (AAA) en sık Türk, Ermeni, Orta Doğu ve Kuzey Afrikalı Yahudi ve Arap kökenli kişilerde görülmektedir. Ermeni bireyler arasında AAA taşıyıcılığı oranı yaklaşık yedide bir olup, gözlemlenen hastalık oranı kabaca 500'de 1'dir (Sarkisian & ark., 2008). İsrail'deki Yahudi nüfusu arasında taşıyıcılık oranı Askenazi kökenlilerde sekizde bir, Kuzey Afrika kökenlilerde altıda

bir ve Irak kökenlilerde dörtte bir oranında görülmektedir (Livneh, 2005). Ancak AAA bu etnik gruplarla sınırlı değildir. Ayrıca; Yunanistan, İtalya, Japonya ve Çin gibi diğer birçok popülasyonda da daha düşük bir prevalansta rapor edilmiştir (Livneh, 2005; Ben-Chetrit ve Touitou, 2009; Li, Wang ve Zhong, 2019; Wu, Shen ve Zeng, 2018).

Amerika Birleşik Devletleri'nde AAA en sık Askenazi Yahudileri ile Orta Doğu ve Ermenistan'dan gelen göçmenlerde görülmektedir. Almanya'da AAA hastalarının çoğu Türk kökenlidir. Fransa'da, Kuzey Afrika kökenli nispeten büyük bir AAA popülasyonu bulunmaktadır. Balkanlarda AAA hasta sayısı ve MEFV mutasyon taşıyıcılığı oranı Türkiye'den uzaklaştıkça azalmaktadır (Debeljak ve ark., 2015). Bu durum Osmanlı İmparatorluğu'nun bu bölgedeki genişlemesini yansıtıyor olabilir. İtalya'da AAA prevalansı güney kesimde en yüksektir ve kuzey bölgeye doğru giderek azalmaktadır; bu da hastalığın ülkenin güneydoğu kısmından kuzeybatı kısmına yayıldığını düşündürmektedir. AAA'nın kökeninin 3000 yıl önce Mezopotamya'da birden fazla olduğu varsayılmaktadır (Samuels, 1997). Hastalık buradan Antik Dünya'da Ermenistan ve Türkiye'ye yayıldı. Modern dünyada hastalığın Akdeniz havzasından uzak ülkelere yayılması, yurt dışına ve daha sonra havayoluyla ulaşımın kolay olmasıyla açıklanabilir. AAA, bölgelere göre klinik belirtilerin ciddiyeti ve tipi açısından önemli farklılıklar gösterir. Bu değişkenlik muhtemelen MEFV mutasyonlarındaki farklılıklara, ek genetik değiştiricilere ve ilişkili çevresel faktörlere bağlıdır.

Genetik

MEFV gen mutasyonları — AAA genellikle otozomal resesif bir klinik durum olarak bilinir ve etkilendiği kişilerde, 16. kromozomun kısa kolunda bulunan Akdeniz ateşi (MEFV) geninde bialellik patojenik mutasyonlar bulunur (16p 13.3) (The International FMF Consortium, 1997; French FMF Consortium, 1997). MEFV geninin 10 eksonu vardır ve bugüne kadar tanımlanmış 370'den fazla varyantı vardır (Van Gorp, 2020). Genom dizilemenin kullanılmasıyla varyantların sayısı artıyor. Beş temel mutasyon, V726A, M694V, M694I, M680I ve E148Q, Ermeni, Arap, Yahudi ve Türk popülasyonlarındaki tipik vakalardaki AAA kromozomlarının yaklaşık %75'ini oluşturur (Touitou, 2001). M694V, %20-65 oranında değişebilen bir prevalansla, yukarıda bahsedilen dört etnik yapıda en sık karşılaşılan mutasyon türüdür. Ancak AAA tanı kriterlerini taşıyan kişilerin neredeyse %10-20'sinde MEFV mutasyonu ile karşılaşmaz. Bu durumun AAA benzeri bir hastalık mı yoksa henüz tanımlanamayan genetik varyasyonlara sahip gerçek AAA mı olduğu tartışmalıdır (Ben-Zvi & ark., 2015).

Genotip-fenotip uyumu — AAA hastalarında MEFV geninin tamamında mutasyonlar bulunmasına rağmen, hastalığın en şiddetli formlarına (M694V ve M680I) sahip mutasyonlar, B30.2/ olarak bilinen SPRI proteinin C terminalindeki alan, bir motifi kodlayan ekzon 10'da kümelenmiştir. M694V homozigotları ciddi bir fenotipe sahiptir ve diğer MEFV mutasyonlarına sahip bireylerle karşılaştırıldığında erken hastalık başlangıcı, artrit, erizipel benzeri deri bulguları, yüksek seyirli ateş, dalak büyümesi, daha sık ataklar ve renal amiloidoza sahip olma olasılıkları daha yüksektir

(Grossman & ark., 2019). Ayrıca bu mutasyonlara sahip hastalar, diğerk genotiplere sahip hastalarla karşılaştırıldığında atakların sıklığını azaltmak için daha yüksek doz kolşisine ihtiyaç duyarlar. M694V mutasyonu, AAA'lı Kuzey Afrika Yahudilerinin çoğunu etkilemektedir; bu hastaların ataklarının daha şiddetli olduğu bilinir. Kolşisin tedavisinin kullanımda olmadığı dönemlerde amiloidoz sıklığı daha yüksekti (Shinar & ark., 2000). M694V mutasyonunun nispeten düşük sıklığına sahip olan Askenazi Yahudileri ve Dürziler, düşük amiloidoz prevalansı ile AAA'nın daha hafif versiyonlarına sahip olma eğilimindedir. Ekzon 2 (örn., E148Q, R202Q) ve 3'te (P369S) yer alan genetik değişiklikler sıklıkla AAA'nın daha az ciddi klinik belirtileriyle ve hatta sadece hafif spesifik olmayan inflamatuvar belirtilerle ilişkilidir. Ancak durum her zaman böyle değildir ve bu varyantların daha şiddetli veya atipik olduğu yönünde raporlar mevcuttur. Örneğin, çeşitli çalışmalar E148Q, P369S ve R408Q'nun tek bir alel üzerinde (cis olarak) bulunabileceğini ve AAA benzeri hastalık veya PFAPA (periyodisite gösteren ateş, aftlarla seyreden stomatit, farenjit, adenit) sendromu ile ortaya çıkabileceğini göstermiştir (Aksentijevich & ark., Davies & ark., 2019; Yamagami & ark., 2017).

Diğerk genetik faktörler: AAA'nın eksik penetrasyonu ve değişken ekspresyonu, hastalığın ortaya çıkışını etkileyebilecek diğerk muhtemelen genetik faktörlerin varlığını düşündürmektedir. MEFV geninin klinik ekspresyonunu başka bir genin modüle edebileceğinin ispatı, değişik klinik bulgulara sahip AAA hastaları arasında majör doku uyumluluk sınıfı I zincirle ilişkili gen A'nın (MICA) farklı alellerinin ayrılmasıdır. Etkilenmiş 151 olguyu ve ailede yer alan diğerk üyeleri beş ortak MICA alelinin varlığı

yönünden inceleyen bir klinik araştırmada, A-9 alleli, M694V homozigot olanlarda hastalığın daha erken başlangıcıyla kuvvetli bir şekilde ilişkili bulunmuşken, A-4 allelinin, M694V homozigotları AAA atak frekansı üzerine olumlu bir etki gösterdiği tespit edilmiştir (Touitou, 2001). MICA'ya sıkı bir şekilde bağlı olan ve farklı MICA alelleriyle bağlantı dengesizliği içinde olan başka bir genin olasılığı dışlanmamıştır. MICA'nın veya başka bir yakından bağlantılı genin AAA fenotipini etkileme mekanizması belirsizdir. Ek hastalık değiştirici proteinler arasındaki heterojenlik, aynı MEFV genotiplerine sahip olgular içerisindeki farklı fenotiplere de katkı sağlayabilir (Cazeneuve & ark., 2000). Bu durum, 127 ailenin dahil edildiği 137 Ermeni olgunun genotipinin değerlendirildiği bir çalışmada gösterilmiştir (Bakkaloglu, 2004). Bu çalışmada serum amiloid A1 (SAA1) alfa homozigot genotipinin varlığı araştırıldı. Diğer SAA1 genotipleriyle karşılaştırıldığında renal amiloidoz riskinin yedi kat artışıyla ilişkili bulunmuştur. Arg753Gln polimorfizmi, patojenlere karşı doğuştan gelen bağışıklık tepkisini değerştirerek AAA'nın şiddetini etkileyebilir ve bakteriyel hasarın daha yaygın olduğu coğrafi bölgelerde AAA fenotipini değerştirebilir (Ozen, 2006). SAA1 geninin 59-yan bölgesindeki -13T/C SNP ve ekson 3 içindeki SNP'lerden (2995C/T ve 3010C/T polimorfizmleri) oluşan SAA1 gen polimorfizmleri, Japon popölasyonunda AAA'ya duyarlılıkla ilişkili bulunmuştur (Migita, 2013).

Patogenezi

MEFV geni, sinovyal fibroblastlar ve dendritik hücrelerin yanı sıra miyeloid serideki hücrelerin (dolaşımdaki hücreler arasında) sitoplazmasında ağırlıklı olarak eksprese edilen 781 amino asitli bir protein olan pirini kodlar (Tidow, 2000). Pyrin, dışardan

etki eden patojenik etkenlere ve öteki zarar verici etmenlere karşı primer savunmayı oluşturan doğumdan itibaren gelen bağışıklık sisteminde önemli bir rol oynar (Stehlik ve Reed, 2004). Tam rolü ve etki mekanizması, Rho-GTPaz etkileşimindeki değişiklikleri algılamak gibi görünmektedir (Jéru, 2005). Ras homolog gen ailesinin, üyesi olan A (Rho A) peptidi, GTPazların ve öteki protein kinazların aktif hale gelmesinin kontrol edilmesinde önemli rol oynar. GTPaz ve protein kinaz enzimleri, pirin dahil hücre içinde yer alan proteinlerin fosforile edilmesinde önemli rol oynarlar. 14.3.3 isimli peptit yapılı proteinler, fosforilasyona uğramış proteinlerin tanımlanmasında rol oynarlar. Ayrıca; onları yakalama ve aktivitelerini bloke edebilme görevleri de olan proteinlerdir (Jéru, 2005). Pirinin, patojen virülans aktivitesini tespit eden bir model tanıma reseptörü (PRR) görevi görebileceği gösterilmiştir. Bununla birlikte, Rho-GTPase sistemi çoğu memeli PRR'sinin aksine, mikrobiyal ürünleri doğrudan tanımaz, ancak; bunların vücut üzerindeki aşağı yöndeki etkilerine yanıt verir (Xu & ark., 2014). Çoğu nozokomiyal ishal vakasına neden olan Clostridioides difficile'ye ait olan önemli bir virülans faktörü olan sitotoksin TcdB6-8, bir CARD (ASC) peptidi ve prokaspaz içeren apoptozla ilişkili benek benzeri proteini alarak bu enfeksiyonla savaşılan inflamatuvar süreç pirin maddesinin toplanmasını tetikler (Jéru, 2005; Xu & ark., 2014).

Clostridium toksininin pirin üzerinde gösterdiği bu etkisine özellikle Rho ve GTPaz enzimleri üzerinden direkt etkisi aracılık eder. Clostridium toksinine maruz kalma sırasında Rho etkisiz hale gelir; böylece GTPazlar pirin fosforilasyon oranlarını azaltır (Jéru, 2005). Bu da pirin yakalama oranını 14.3.3 peptidleri kadar azaltır

ve pirin inflamatuvarının birleştirilmesi için daha yüksek miktarda fosforile edilmemiş pirin bırakır. Enflamasyon, pro-interlökin (IL) 1 ve pro-IL-18'i aktif hallerine dönüştüren procaspazı kaspaza aktive etmeyi amaçlamaktadır. Buna paralel olarak kaspaz, Gasdermin D'yi (gözenek oluşturucu bir protein) parçalayarak hücre zarı yırtılmasına (piroptoz) neden olur ve inflamatuvar süreci sürdürmek için sitokinlerin hücre dışına salınmasına neden olur (Park & ark., 2016). Bahsedilen klinik ve gözlemsel çalışmalar, Clostridium toksini veya diğer infektif ajanların sebep olduğu inflamasyonda pirinin rolünü açıklamaktadır. AAA ve MEFV mutasyon(lar)ı olan hastalarda önemsiz bir tetikleyiciyi (örneğin duygusal stres) takiben, mutasyona uğramış pirin proteini öncelikli olarak çok daha az fosforile olur. Bu nedenle, daha aktif (fosforile edilmemiş) pirin kalır ve bu da iltihabı yaymak için pirin inflamatuvarını oluşturma kapasitesine sahiptir. Bu durum, MEFV genindeki mutasyonların, pyrin proteininin fonksiyon kazanmasına neden olduğunu, böylece bir toksin veya enfeksiyon etkeni gibi dışardan bir provokatif etmene gerek kalmadan harekete geçtiğini düşündürmektedir. Bu süreç sonucunda, IL-1, IL-18 ve kemotaksisi ve nötrofiliyi arttıran ve AAA atağına neden olan diğer inflamasyon araçlarının salgılanmasıdır (Zheng ve Li, 2020).

Klinik Bulgular

Ailesel Akdeniz ateşi (AAA), tekrarlayan ateş ve serozit (örn; peritonit, plörit, perikardit, sinovit) veya erizipel benzeri eritem atakları ile karakterizedir. AAA olgularının birçoğu ilk atağı erken çocukluk döneminde yaşar. İlk atak, vakaların sırasıyla %65-90'ında 10 ve 20 yaşlarından önce meydana gelir (Sohar, 1967). Ancak nadiren ilk atak 50 yaşından sonra bazı bireylerde ortaya çıkabilir.

Ateş ve ağrı gibi bulguların başlaması (bazen bir veya daha fazla bölgenin serozitine bağlı olarak) genellikle ani olur ve başlangıçtan hemen sonra zirveye ulaşır. Bazı hastaların ataklarından önce stereotipik bir prodromu (aura) vardır (Lidar & ark., 2006). Bu, semptomun ortaya çıkacağı bölgede huzursuzluktan, anksiyeteye, sinirliliğe, iştah artışı ve tat değişikliklerine kadar değişebilen çeşitli yapısal ve fiziksel belirtileri içerebilir (Lidar & ark., 2006). Ataklar ortalama 1-3 gün kadar sürer ve daha sonra kendiliğinden düzelir. Ataklar arasında hastaların herhangi bir semptomu olmaz. Atakların görülme sıklığı aynı bir olguda bile değişkenlik gösterebilir. Atakların arasındaki aralıklar düzensizdir; bir haftadan birkaç aya veya yıla kadar değişir. Genellikle AAA olguları elle tutulur bir tetikleyici hadise ortaya koyamazlar. Böyle olmakla birlikte, ağır fiziksel egzersiz, duygusal stres, araya giren enfeksiyonlar, soğuğa maruz kalma, ameliyat ve menstruasyon bazı hastalarda atakla ilişkili bulunmuştur. Gebelik esnasında olguların neredeyse 1/3'ünde, AAA'nın seyri kötüleşebilir, hastaların üçte birinde iyileşme görülür ve geri kalanında klinik değişmeden kalır (Eviatar & ark., 2013).

AAA'nın klinik belirtileri farklı popülasyonlar arasında da farklılık gösterir (Ben-Chetrit ve Yazici, 2019). Orta Doğu'da tipik bir AAA vakası neredeyse her zaman tek bir atakta bir veya daha fazla bölgede serozit (peritonit, plörit, perikardit veya sinovit) ile birlikte tekrarlayan ateş ataklarını içerir. AAA'nın karakteristik cilt belirtisi erizipel benzeri eritemdir (ürtiker veya makülopapüler döküntü yoktur). Japon veya Avrupalı AAA hastalarında ateş ve peritonit sıklığı nispeten düşükken, baş ağrısının varlığı oldukça yaygındır. Ayrıca Japon ve Avrupalı hastalarda çeşitli tipte deri

döküntüleri görülebilmektedir ve bu durum AAA tanısı konusunda ciddi şüpheler ortaya çıkarmaktadır (Ben-Chetrit ve Yazici, 2019). Bu farklılıklar esas olarak genotipik farklılıklarla ilgilidir; Tipik Orta Doğu AAA paterni ekzon 10 mutasyonlarıyla ilişkilidir. AAA'nın atipik özellikleri (Japon hastalarda görülenler gibi) ekson 10 dışı mutasyonlarla ilişkilidir (Ben-Chetrit ve Yazici, 2019).

Tekrarlayan ateş — Ateş'in olması, AAA'nın en bariz özellikleri arasında ilk sırada yer alır. Hemen hemen bütün olgularda ataklar sırasında mevcuttur (Padeh & ark., 2010). AAA olgularının birçoğunda ateş 38°-40°C'ye kadar yükselebilir, ama hafif seyreden ataklara subfebril ateş (37,5°-38°C) de eşlik edebilir. Ateş 12 saat ile 3 gün arasında sürer. Ateş, özellikle küçük çocuklarda FMF'nin ilk ve tek belirtisi olabilir (Padeh & ark., 2010). Kolşisin tedavisi gören AAA olgularında ateş görülmeden de akut atak meydana gelebilir.

Karın ağrısı — AAA'nın sık görüldüğü Orta Doğu toplumlarında, AAA olgularının %95'e varan oranda epizodik karın ağrısı vardır (Sohar & ark., 1967). Karın ağrısı ve hassasiyet başlangıçta lokalize olabilir ve daha sonra daha yaygın hale gelebilir. Karın ağrısının nedeni periton iltihabı olduğundan defans, rebound, hassasiyet, sertlik ve adinamik ileus gibi periton enfeksiyonu belirtileri oldukça yaygındır. Bu belirti ve bulgular, akut cerrahi batın ile karıştırılarak tanının gecikmesine ve hatta bazen sonuçsuz operasyonlara yol açabilmektedir.

Göğüs ağrısı — Ağrılı AAA epizotları, olgunun etnisitesine bağlıdır. Ve olguların %33 -84'ünde göğüs bölgesine lokalizedir (Ben-Chetrit ve Touitou, 2006). Ermeni AAA hastalarında plöretik tutulum oranının diğer ırklardan daha fazla olduğu bilinmektedir.

Göğüs ağrısı, plevra iltihabından veya subdiyafragmatik iltihaplanmadan kaynaklanan ağrıdan kaynaklanabilir. Plevra iltihabı tipik olarak nefes alma veya öksürmeyle kötüleşen tek taraflı göğüs ağrısıyla kendini gösterir. Hastalarda sıklıkla küçük, geçici bir plevral efüzyon vardır. Sıvı eksüdatif karakterdedir ve nötrofiller daha baskındır. Olguların bazılarında atakların tekrarlaması sonucu plevrada kalınlaşma ve yapışıklıklar rapor edilmiştir. Ataklar sıklıkla üç günde düzelir fakat yedi güne kadar da sürebilir. Plöritli hastalarda perikardit de eşlik edebilir.

Eklem ağrısı - AAA'lı Askenazi olmayan Yahudilerin yaklaşık %75'i, küçük bir travma veya uzun süreli yürüme gibi eforla artabilen ani eklem ağrısı atakları yaşamaktadır. Eklem atakları genellikle monoartiküler olup; diz, ayak bileği, kalça gibi büyük eklemlerden birini tutar. Nadir durumlarda, hastalar gezici poliartritle başvurur. Semptom ve bulguların aşamalı olarak düzelmesi, 24-48 saat içinde pik seviyeye ulaştıktan sonra ortaya çıkar. İncelenen sinoviyal sıvı tipik olarak sterildir ve beyaz küre sayısı 200 ile >100.000 /mm³ arasında değişir (Garcia-Gonzalez ve Weisman, 1992). Sinovyal tutulum sıklıkla eklemde tahribat oluşturmada tamamen iyileşir. Bununla birlikte, AAA'lı hastaların yaklaşık %5-10'u, esas olarak dizleri ve kalçaları etkileyen, bir aydan fazla, hatta nadiren yıllar boyu sürebilen artrit atakları yaşayabilirler (Uthman, 2005; Sneh, 1977). Kalça artritinin süresi uzadıkça yıkıcı karakterde olma olasılığı artar. Yapılan çalışmaların neticesinde; kalça eklemi tutulan olguların neredeyse %30'unda total kalça protezine ihtiyaç duyulduğu gösterilmiştir (Uthman, 2005).

Erizipele benzer cilt lezyonları- AAA olgularının %12-40'ında erizipele benzer bir cilt lezyonu rapor edilmiştir (Lidar &

ark., 2013). Lezyon tipik olarak 10 ila 35 cm'lik bir alana sahiptir, hassas, kabarık ve eritemlidir ve genellikle bir tarafta bacağın alt kısmında, ayak bileğinde veya ayak sırtında oluşur. Lezyonlar ağrı veya hassasiyet olmaksızın geçici bir süre sıcak olabilir. Erizipele benzer cilt bulguları çocuk olgularda AAA'nın ilk bulgusu olabilir ve yanlılıkla enfeksiyon kaynaklı erizipel veya selülit olarak teşhis edilebilir (Lidar & ark., 2013; Majeed ve ark., 1990). Ataklar esnasında kas ağrısı ve erizipele benzer cilt bulguları olan çocuk olgular, akut faz reaktanlarının yükselmesiyle kanıtlandığı gibi, ataksız dönemlerde subklinik inflamasyon açısından yüksek risk altındadırlar (Bayram & ark., 2015). İyileşme kendiliğinden gerçekleşir ve antibiyotik gerektirmez.

Diğer belirtiler: AAA'nın diğer nadir belirtileri şunlardır:

Egzersize bağlı miyalji – Egzersizle ortaya çıkan kas ağrısı, AAA için oldukça tipik bir belirtidir. Hastalığı olan çocuk ve ergenlerde genellikle alt ekstremiteler (uyluk ve baldır) etkilenir. Ataklar halinde görülmez ve kolşisin ile tedavi edilmesi kontrol altına alınmasında yetersiz kalır. İstirahat ve/veya steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler) ile tedavi edilirse düzelir.

Akut perikardit – Semptomatik akut perikardit, AAA'lı hastaların yüzde birinden azında görülür (Kucuk & ark., 2014). AAA'lı olgularda; akut perikardit hala nadir görülen bir olay olmasına rağmen, yapılan bir çalışmada perikardit sıklığı genel popülasyonla kıyaslandığında 11 kat daha fazla bulunmuştur. Perikarditin klinik özellikleri arasında göğüs ağrısı (keskin ve plöretik, oturmak ve öne eğilmekle azalan), perikardiyal sürtünme sesi ve elektrokardiyogramda yaygın ST segment elevasyonu yer alır

(Kees, 1997). Böyle bir atağın süresi, tipik bir AAA atağınıninkine benzer veya biraz daha uzundur (dört ila beş gün). AAA'ya bağlı tekrarlayan perikardit atakları genellikle konstriktif perikardite yol açmaz.

Akut skrotal tutulum – AAA'lı çocuk vakalarda akut skrotal tutulum sıklıkla unilateral ağrı ve ödemli skrotumla karakterizedir. Ameliyat bulguları normal testisler ve epididim ile peritonun bir uzantısı olan kalın ve hiperemik tunika vajinalisi göstermektedir. Akut skrotal tutulum cerrahi müdahale gerektirmez fakat; testis torsiyonundan ayırımı yapılmalıdır. Orşite bağlı akut skrotal şişlik ve hassasiyet, AAA'nın nadir görülen bir belirtisidir (Drenth ve Van der Meer, 2001).

Uzun süreli ateşli miyalji – AAA'lı hastalar, sekiz haftaya kadar sürebilen uzun süreli ateşli miyalji nöbetleri ile başvurabilirler. Ateşin eşlik ettiği kas ağrıları sıklıkla alt ekstremiteleri tutar fakat; bazen daha yaygın kas tutulumu şeklinde görülebilir (Eshel & ark., 1994; Ertekin ve Selimoğlu, 2005). Ateşin eşlik ettiği kas ağrıları olan olgularda eritrosit sedimentasyon hızı artar. Ancak serum kreatin kinaz düzeyi normaldir. Elektromiyogram (EMG) da normaldir. Yapılan çalışmalarda; uzun süreli febril kas ağrılarınin, AAA'nın şiddetli seyretmesi ve homozigot M694V mutasyonları ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Etiyolojisi açık olmasa da febril miyaljinin AAA'nın vaskülitik bir belirtisi olduğu düşünülmektedir. Ancak bu hastalardan alınan kas biyopsilerinin hiçbirinde bariz vaskülit gösterilememiştir (Langevitz, 1994).

Baş ağrısı ve aseptik menenjit – Genellikle hafif seyirli olan baş ağrısı, akut AAA ataklarına eşlik edebilir. Tekrarlayan

aseptik menenjitte bağlı olarak; daha şiddetli baş ağrısı da görülebildiği rapor edilmiştir, fakat bu klinik bulgunun AAA'ya bağlı olup olmadığı hala belirsizliğini korumaktadır (Capron, 2013).

Döküntü ve ağız ülserleri – Avrupa ve Japonya kökenli olgularda cilt lezyonları ve ağız ülserleri rapor edilmiştir (Kishida, 2014; Gattorno, 2008). Bu bulgular; AAA'nın atipik özellikleri arasında yer alır ve tümör nekroz faktör (TNF) reseptör-1 ile ilişkili periyodik sendrom (TRAPS), kriyopirin ile ilişkili periyodik sendrom (CAPS) ve mevalonat kinaz enzim eksikliği (MKD) gibi diğer otoinflamatuvar hastalıkları olan olgularda ortaya çıkabilirler. Tipik olmayan AAA olgularında cilt döküntüsü nadiren görülebilir (Ben-Chetrit ve Touitou, 2009).

İlişkili hastalıklar – İmmünoglobulin A vasküliti (IgAV; Henoch-Schönlein purpurası [HSP]) ve klasik poliarteritis nodosa gibi granülomatöz olmayan sistemik vaskülitler AAA hastaları arasında daha yüksek insidansa sahiptir (Rigante, 2015). Bu hastalıkların aslında AAA'nın nadir görülen belirtileri olma ihtimali de ileri sürülmüştür (Ben-Chetrit ve Yazici, 2016). Bu olguların çoğunda hastalar MEFV geninde en az tek bir M694V mutasyonu taşırlar. Bazı alışmalar Behçet sendromu, ankilozan spondilit ve inflamatuvar barsak hastalıklarının AAA hastalarında daha sık görüldüğünü ne sürmekle birlikte, bu ilişki tartışmalı olmaya devam etmektedir (Cosan & ark., 2010; Watad, 2019).

Laboratuvar Bulguları

Ailesel Akdeniz ateşi (AAA)'nin akut atakları esnasında, eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein gibi inflamatuvar markerlerin yükselmesi de eşlik eder. En sık görülen laboratuvar

bulgularını řu şekilde sıralayabiliriz: n6trofil hakimiyetinin olduğu l6kositoz, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A (SAA) proteini ve fibrinojen y6ksekliği. Ataklar arasında başka t6rl6 açıklanamayan protein6rinin varlığı renal amiloidozu d6ř6nd6rebilir. Ancak kolşisin ile tedavi edilen protein6risi olan AAA hastaları amiloidoz dışı sebepler y6n6nden de araştırılmalıdır.

Uzun D6nem Komplikasyonlar

Sekonder amiloidoz (AA) — Progresif ikincil (AA) amiloidoz, Ailesel Akdeniz ateşi hastalarında 6nemli bir 6l6m nedenidir (Van der Hilst, 2005). AAA'lı olgular nadiren sadece renal amiloidozis ile başvurabilirler (Heller, 1961). Bu hastalar semptomsuz protein6ri veya nefrotik sendromla başvurabilirler. Ve yavaş yavaş son d6nem b6brek hastalığıyla birlikte ilerleyici nefropati gelişebilir. Son d6nem renal hastalık, protein6ri başladıktan ortalama 2-13 yıl sonra ortaya çıkar (Sohar & ark., 1967). Amiloid birikimi ayrıca; dalakta, karaciğerde ve gastrointestinal sistemde ve ardından kalpte, tiroidde ve testislerde de meydana gelebilir. Gastrointestinal sistemde amiloidoz gelişmiş olgular sıklıkla diyare ve malabsorbsiyonla başvururlar.

Kolşisin tedaviye girmeden 6nce, 40 yaş ve daha b6y6k olgularda, amiloidoz g6r6lme oranları %60-75 olarak rapor edilmiştir (Gafni & ark., 1968). D6zenli kolşisin kullanımıyla amiloidoz g6r6lme sıklığı bariz olarak azalmıştır. Fakat, 6zellikle AAA'nın sık g6r6ld6ę6 ve kolşisine erişim konusunda problemlerin olduğu b6lgelerde amiloidozun komplikasyonları, hala 6nemli bir sorundur (Ben-Chetrit ve Levy, 1998). T6rkiye'de yapılan iki b6y6k toplum temelli çalışmada amiloidoz sıklığı %12,9 (Tunca, 2005) ve

%8,6 (Kasifoglu & ark., 2014) olarak rapor edilmiştir. AAA olgularında amiloidozun ortaya çıkması için önemli ek risk faktörleri arasında şunlar yer alır: erkek cinsiyet, ailede pozitif AA amiloidoz öyküsü ve Doğu Akdeniz ve Ermenistan'da yaşayan hastalar için risk daha yüksektir (Touitou & ark., 2007).

İnce bağırsak tıkanıklığı – Tekrar eden periton enfeksiyonu epizotları yapışıklıklara ve ince bağırsak tıkanıklığına yol açabilir (Berkun & ark., 2007). AAA ataklarını kontrol eden kolşisin tedavisi de periton yapışıklıklarının oluşmasını önlemede oldukça etkindir (Granat & ark., 1983).

İnfertilite - Kolşisin öncesi dönemde pelvik yapışıklıklar ve fallop tüpünün obstrüksiyonları kadın cinsiyette mekanik kısırlığa yol açıyordu. Erkek olgularda ise testislerde oluşan amiloidoz azospermi veya sperm penetrasyonundaki bozulma nedeniyle fertilitiyi azaltabilir.

Tanı

AAA tanısı ne zaman düşünülmeli — Peritonit, sinovit veya plöritin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları, tekrarlayan erizipel benzeri eritem, altta yatan tanımlanabilir bir patoloji olmaksızın akut karın için tekrarlanan laparotomiler olan bireylerde Ailesel Akdeniz ateşi tanısından şüphelenilmelidir. AAA'lı birinci derece akraba ve/veya risk altındaki bir etnik gruba mensubiyet durumunda da akla getirilmelidir. AAA öncelikle Askenazi olmayan Yahudilerde, Ermenilerde, Türklerde, Araplarda, Yunanlılarda ve İtalyanlarda tanımlanmıştır. Ancak hastalık sadece bu gruplarla sınırlı değildir. Örneğin Amerika Birleşik Devletleri'nde Askenazi Yahudilerinde AAA'ya sıklıkla rastlanmaktadır. Japonya'da orijinal etnik kökene

sahip 500'den fazla AAA hastası bulunmaktadır (Ben-Chetrit ve Touitou, 2009). AAA tanısı klinik semptomlara dayanarak konur. Irk ve aile hikayesi ile desteklenir. AAA için genetik testler, klinik olarak tanı konulan olgularda teşhisi destekler ve ayrıca risk altındaki akrabalara danışmanlık yapmaya ve terapötik yaklaşıma rehberlik etmeye hizmet eder (Babior ve Matzner, 1997). Klinik olarak AAA tanısı konulan ancak; genetik test sonuçlarının tanıyı desteklemediği (yalnızca bir patojenik MEFV mutasyonu var veya hiç patojenik MEFV mutasyonu yok) olgularda altı ay kolşisin tedavisi verilir. Atakların ve atak tekrarlamalarının hafiflemesinin gözlemlenmesi ile de AAA tanısı konulabilir (Booty & ark., 2009).

Tipik ataklar aşağıdaki özelliklerin tamamının varlığıyla tanımlanır: Serozite bağlı ağrı, atakların tekrarlama (aynı türden ≥ 3), ateş varlığı (rektal sıcaklığın 38°C veya daha yüksek olması) ve kısa sürmesi (12-72 saat arasında süren). Tek başına ateş atakları, tekrarlayan ve kısa süreli görünüyorsa ve saptanabilir başka bir nedeni yoksa tipik olarak kabul edilir (Livneh & ark., 1997).

Tipik atakları olan hastalarda AAA tanısı Tablo 1'deki kriterlere göre konulur.

Tablo 1: Ailesel Akdeniz ateşi tanısı için ayrıntılı kriterler

MAJÖR TANI KRİTERLERİ	MİNÖR TANI KRİTERLERİ	DESTEKLEYİCİ TANI KRİTERLERİ
TİPİK ATAKLAR	1-3. Aşağıda belirtilen bölgelerden bir veya daha fazlasını tutan tamamlanmamış ataklar;	1.AAA aile öyküsü olması
1. Peritonit (Yaygın)	1.Abdomen	2.Uygun etnik orjin
2. Plevrit (Tek taraflı) veya Perikardit	2.Göğüs	3.Hastalığın 20 yaşından önce başlaması
3. Monoartrit (Ayak bileği, Diz, Kalça)	3.Eklem	4-7. Atakların özellikleri:
4. Ateş	4. Eforla gelen bacak ağrısı	4. Yatak istirahati gerektiren şiddetli atak
	5. Kolşisine olumlu yanıt	5. Spontan iyileşme
		6. Belirtisiz dönem
		7. Beyaz kan hücresi sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, serum amiloid A ve/veya fibronojen için bir veya daha fazla anormal test sonucuyla birlikte geçici inflamatuvar yanıt
		8. Epizodik proteinüri/hematüri
		9.Negatif laparotomi veya normal apendiksın çıkarılması
		10. Ebeveynlerin akrabalığı

AAA: Ailesel Akdeniz Ateşi

Livneh A, Langevitz P, Zemer D, ve arkadaşları. Artrit Rheum 1997; 40:1879. 'den uyarlanmıştır.

Tablo 1 'deki verilere göre ; ≥ 1 major kriter, ≥ 2 minör kriter, 1 minör artı 5 destekleyici kriter veya 1 minör kriter artı ilk 5 destekleyici kriterin ≥ 4 'ü mevcut ise AAA tanısı konulur.

AAA tanısının duyarlılığı ve özgüllüğü karşılanan kriterlerin sayısına göre değişir (algoritma 1) (Livneh & ark., 1997; Yalçinkaya & ark., 2009; Ozçakar & ark., 2011; Kondi & ark., 2010). Ancak bu kriterlerin AAA'nın kesin tanısı için önemli bir araç olan genetik

analiz sonuçlarını içermemesi dikkat çekicidir. Daha sonra AAA için daha yeni sınıflandırma kriterleri önerilmiştir (Gattorno, 2019). Bu kriterler, doğrulayıcı MEFV genotipinin ve aşağıdaki dört klinik özelliğten en az birinin varlığını gerektirir: bir ila üç günlük atakların süresi, artrit, göğüs ağrısı veya karın ağrısı. Alternatif olarak doğrulayıcı MEFV genotipinin olmadığı durumlarda hastanın yukarıdaki özelliklerden en az ikisine sahip olması gerekir. Doğrulayıcı genotip, patojenik veya olası patojenik mutasyonların homozigot veya bileşik heterozigot olarak taşınması anlamına gelir. Doğrulayıcı olmayan genotip, tek bir mutasyon (heterozigot) taşımak anlamına gelir. Genetik varyantların patojenitesinin skorlanması yakın zamanda yayınlanmıştır (Shinar & ark., 2020). Tek bir patojenik mutasyon (heterozigot) taşıyan bireylerin çoğu yaşam boyu asemptomatik kalır. Aslına bakılırsa bunların yalnızca yaklaşık %2'si tam gelişmiş AAA hastalığıyla başvuracaktır. Çoğu durumda, bu hastalar hastalığın bulgu ve belirtilerini yalnızca yaşamlarının ikinci veya üçüncü on yılında gösterirler. Birkaç yıl süren aktif bir hastalıktan sonra çok azı "ataksız" hale gelebilir. Ayrıca, iki patojenik mutasyon taşıyan ve asemptomatik kalan nadir bireyler de vardır, ancak bu kişilerin daha sonraki yaşamlarında hastalığa yakalanıp yakalanmayacağını tahmin edemiyoruz.

Genetik test- Genetik test, AAA teşhisini desteklemek ve AAA'yı klinik olarak taklit edebilecek diğer otoinflamatuvar hastalıkları dışlamak için kullanılır. AAA kalıtsal olarak genellikle otozomal resesif bir özellik gösterir. Bir kişide MEFV geninde iki patojenik mutasyonun saptanması tanıyı doğrular. Ancak; Orta Doğu toplumlarında AAA'nın klinik kriterlerini taşıyan olguların neredeyse %33'ünde tanımlanabilir tek bir mutasyon vardır

(Samuels ve ark., 1998). Ayrıca, klinik olarak tanı konulan olguların %10-20'si AAA için bilinen herhangi bir mutasyon taşımamaktadır (Padeh & ark., 2003). Bu durumlarda AAA tanısı kesin olmaktan ziyade muhtemeldir.

Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanı hastanın baskın klinik özelliklerine göre değişir. Ama ayırıcı tanıda; periyodik ateş sendromları, sistemik juvenil idiyopatik artrit/erişkin başlangıçlı Still hastalığı, karın bölgesini tutan sistemik vaskülit, sistemik romatizmal hastalıklar, enfeksiyonlar (Borrelia, Human parvovirus B19), maligniteler (lenfoma, lösemi veya miyelodisplastik sendromlar), apandisit, kolesistit, pankreatit ve ince bağırsak tıkanıklığı gibi karın ağrısının diğer nedenleri düşünülmelidir.

Ailesel Akdeniz Ateşi Tedavisi Ve Yönetimi

Ailesel Akdeniz ateşi'ni tedavi etmekteki amaçlar, akut atakların gelişmesini engellemek, ataklar arasındaki hafif seyirli inflamatuvar reaksiyonları en aza indirmek, amiloidozun oluşumunu ve progresyonunu engellemektir. Bu amaçla tedavinin ilk basamağında tercihimiz kolşisin olmalıdır.

Kolşisin — Kolşisin öncelikle AAA ataklarını önlemede profilaktik tedavi olarak oldukça etkilidir. Atakların sıklığına ve yoğunluğuna bakılmaksızın tüm hastalara önerilir. Aralıklı yüksek doz kolşisin tedavisi sadece akut AAA ataklarını tedavi etmek için kullanılır. Asemptomatik dönemlerde aralıklı yüksek doz kolşisin tedavisi kullanılmaz. Çünkü; düşük dereceli inflamasyondan kaynaklanan oluşabilecek amiloidoz gelişimini engellemediği

gösterilmiştir (Goldfinger, 1972; Zemer & ark., 1974; Dinarello & ark., 1974; Goldstein ve Schwabe, 1974; Wright & ark., 1977).

Doz ve uygulama — AAA tanısı konulduğu anda kolşisin tedavisine başlanmalı ve süresiz olarak devam edilmelidir. Bununla birlikte, birkaç (beş yıldan fazla) yıldır asemptomatik olan ve akut faz reaktanlarında artış görülmeyen nadir heterozigot AAA olgularında, kolşisinin kesilmesi mümkün olabilir (Hentgen & ark., 2013; Ben-Zvi & ark., 2014). Yapılan bir çalışmada AAA'lı 59 çocuk kolşisini bıraktıktan sonra ortalama $5\pm3,05$ yıl süreyle takip edilmiştir (Aviel & ark., 2021). Takip döneminde 11 (%20) olguda atak (çoğunlukla ateş) saptanmış ve kolşisin tedavisine tekrar başlanması gerekmiştir. Kolşisinin kesilmesinden önce miyalji ve artrit, kolşisin tedavisine yeniden başlanması gereken çocuklarda daha yaygın olarak saptanmıştır, oysa kolşisinin kesilmesinden önce ataksız geçen sürenin daha uzun olması, kolşisinin başarılı bir şekilde bırakılmasını öngörüyordu.

Kolşisin başlangıç dozu aşağıdaki gibi önerilir (Ozen, 2016):

- 5 yaş altı çocuklar için $\leq 0,5$ mg/gün (tabletlerin 0,6 mg içermesi durumunda $\leq 0,6$ mg/gün).
- 5 - 10 yaş arası çocuklar için 0,5 ila 1 mg/gün (tabletlerin 0,6 mg içermesi durumunda 0,6 ila 1,2 mg/gün).
- 10 yaş üstü çocuklar ve yetişkinler için 1 ila 1,5 mg/gün (0,6 mg içeren vaka tabletlerinde 1,2 ila 1,8 mg/gün).
- Önceden komplikasyonları (örn. renal amiloidoz) veya daha fazla hastalık aktivitesi (örn. yüksek atak sıklığı, her atağın uzun sürmesi, atak sırasında birden fazla bölgenin

tutulumu ve eklem tutulumu) olan hastalarda (Mor & ark., 2005), maksimum 2 mg/gün olacak şekilde daha yüksek başlangıç dozları (Böbrek ve karaciğer fonksiyonlarının normal olması koşuluyla) gereklidir (Livneh & ark., 1994; Zemer & ark., 1992; Livneh & ark., 1992).

Kolşisin tedavisine hasta uyumu, günde tek doz kullanan olgularda daha yüksektir ve etkinliği dozun iki bölünmüş günlük doza bölünmesiyle aynıdır (Polat & ark., 2016). Sıklıkla gastrointestinal yan etkilere sebep olabilir. Böyle bir durum yoksa günde tek olan kolşisin dozunu bölmek gerekir. Genellikle daha düşük bir dozla başlanır ve 12 yaşın altındaki çocuklar için 2 mg ve yetişkinler için 3 mg olan maksimum önerilen günlük kolşisin dozunu aşmadan, hastanın yanıtına ve toleransına göre dozu 0,5 ila 0,6 mg arttırabiliriz. Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda kolşisin dozunun ayarlanması gereklidir. Gut profilaksisi için bazı bölgelerde oral kolşisin solüsyonu da (0.6 mg/5 mL) mevcuttur. Hapları yutmakta zorluk çeken veya küçük doz ayarlamaları gerektiren AAA hastalarında endikasyon dışı kullanılabilir (Gloperba, 2016). Hastalar veya bakıcılar, mL işaretli bir oral ölçüm şırıngasını güvenilir bir şekilde kullanabilirler. Sadece akut AAA atağı sırasında kolşisin verilmesinin veya akut atak sırasında dozunun arttırılmasının genellikle atak semptomları üzerinde hiçbir etkisi yoktur. Ayrıca yüksek dozda kolşisin önemli yan etkilere sebep olabilir. Ciddi yan etki riski nedeniyle kolşisini intravenöz olarak uygulamaz.

İzlem - Kolşisin başlandıktan sonra AAA'lı hastalar, atak sıklığı ve şiddeti üzerindeki terapötik etkisini gözlemlemek için üç ila altı ay boyunca yakından takip edilmelidir. Uygun kolşisin dozu

belirlendikten sonra hastalar yaklaşık altı ayda bir toksisite ve tedaviye yanıt açısından izlenmelidir. Kolşisin toksisitesine yönelik laboratuvar testleri, lökopeniyi değerlendirmek için tam kan sayımını (CBC) içerir. Hastalık yanıtını izlemek için eritrosit sedimentasyon hızını (ESR), C reaktif proteinini (CRP) ve mümkün olduğunda serum amiloid A'yı (SAA) kontrol etmek gerekir. Ayrıca böbrek amiloidozunun ilk belirtisi olabilecek proteinüri açısından da idrarı kontrol edilmelidir. Kolşisin dozunda herhangi bir değişiklik gerekmediğinden emin olmak için karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri yıllık olarak kontrol edilmelidir. Kas enzimleri rutin olarak izlenmez. Kolşisin kaynaklı miyopati, hastada böbrek yetmezliği (yüksek kreatinin) olduğunda veya kolşisin, sitokrom P450 3A4 ve/veya glikoprotein 1 pompasını inhibe eden diğer ilaçlarla birlikte verildiğinde ortaya çıkar. Seçilen bu vakalarda kolşisin dozunu azaltmak gerekir ve kas enzimleri (kreatin fosfokinaz [CPK], laktat dehidrojenaz [LDH]) izlenmelidir.

Etki mekanizması - AAA'nın patofizyolojisi, serozal yüzeylerde nötrofillerin toplanmasını ve aktivasyonunu içerir. Kolşisin, nötrofillerin hareketliliğini azaltarak, tübülün yapısını bozarak etki eder. Bu özellikler, inflamatuvar uyaranlara yanıt olarak ekstrasvazyonları için çok önemlidir. Ek mekanizmalar arasında, NALP3 ve pirin enflamasomlarının inhibisyonu ve dendritik hücre olgunlaşmasının ve antijen sunumunun uyarılması dahil olmak üzere makrofajlar üzerindeki çeşitli inhibitör etkiler yer alır (Paschke & ark., 2013; Leung & ark., 2015; Van Gorp & ark., 2016).

Etkinlik — Kolşisin, akut inflamatuvar atakların önlenmesinde, atak sıklığını azaltmada ve ayrıca amiloidoza doğru ilerlemenin önlenmesinde veya yavaşlatılmasında oldukça etkindir

(Goldstein ve Schwabe, 1974). Kolşisin tedavisine rağmen bazı hastalarda Ailesel Akdeniz ateşi semptomları ya da ataklar arasında akut faz reaktanlarında artış (eritrosit sedimentasyon hızı [ESR], C-reaktif protein [CRP]) devam eder. Bu hastalar özel dikkat gösterilerek dikkatle yeniden değerlendirilmelidir (Lidar & ark., 2003).

Kolşisin direnci veya intoleransı - AAA hastalarının yaklaşık %5'i kolşisine yanıt vermiyor ve %2-5'i gastrointestinal yan etkiler nedeniyle ilacı tolere edemiyor (Ter Haar, 2013). İnterlökin (IL) 1 inhibisyonu bu hastalar için tercih edilen ikinci basamak tedavidir. Çalışmalar, IL-1 inhibisyonunun amiloidoz üzerinde yararlı bir etkiye sahip olduğunu ileri sürmektedir, ancak bu gözlemi doğrulamak için daha fazla veriye ihtiyaç vardır. IL-1 inhibitörlerine yanıt vermeyen hastalarda TNF inhibitörleri (örneğin adalimumab) veya tocilizumab ile tedavi denenebilir.

İnterlökin 1 inhibisyonu — Artan veriler, IL-1 inhibisyonunun, kolşisine yanıt vermeyen veya kolşisine tolerans gösteremeyen AAA hastaları için nispeten güvenli ve etkili bir alternatif olduğunu göstermektedir. IL-1 inhibitörünün seçimi, etkinlik, yan etki, uygulama yolu ve maliyet gibi faktörlere dayanmaktadır. Canakinumab, dört ila sekiz haftada bir cilt altı enjeksiyon olarak verildiği için genellikle etkinliği ve rahatlığı nedeniyle tercih ediliyor. Ayrıca, iki gözlemsel çalışmadan elde edilen veriler, anakinra ile tedavinin başarısız olması veya anakinraya karşı intoleransın ardından canakinumabın faydalı olabileceğini düşündürmektedir (Druyan & ark., 2021; Atas & ark., 2021). Bildirilen en yaygın yan etkiler enjeksiyon bölgesinde reaksiyon ve enfeksiyonlarda hafif artış olmuştur.

Canakinumab – Canakinumab, IL-1-beta'ya karşı yönlendirilen bir insan immünoglobulin G (IgG) antikorudur (Gül & ark., 2015).

Anakinra – Anakinra, IL-1 reseptör antagonistinin rekombinant bir versiyonudur (Van der Hilst & ark., 2016).

Rilonacept – Rilonacept, insan IL-1 reseptörünün hücre dışı kısımlarından ve IL-1'i bağlayan ve nötralize eden insan IgG1'in Fc bölgesinden oluşan dimerik bir füzyon proteinidir (Hashkes & ark., 2012).

Diğer ajanlar — Birkaç AAA hastası, talidomid, etanersept, adalimumab, infliximab ve tocilizumab'a yanıt vermiştir. Ancak bu ajanlarla tedavinin gerçek etkinliği ve güvenirliliği, kontrollü çalışmaların bulunmaması nedeniyle belirsizliğini koruyor. Çeşitli çalışmalar ayrıca interferon alfa'nın atakların durdurulmasında veya önlenmesinde potansiyel bir rolünü tanımlamıştır, ancak interlökin-1 inhibitörlerinin etkinliği ve tolere edilebilirliği göz önüne alındığında bu pek kullanılmamaktadır (Seyahi & ark., 2006; Calguneri & ark., 2004).

Spesifik Özelliklerin Yönetimi

Ailesel Akdeniz ateşi tanısı olan bazı hastalarda, kolşisin veya interlökin (IL) 1 inhibitörlerine yanıt vermeyen ve ek tedavi gerektiren farklı klinik özellikler gelişebilir. Bu klinik durumlar ve tedavilerinden aşağıda kısaca bahsedilecektir.

Kronik artrit — Kolşisin, AAA ile ilişkili kronik artrit için her zaman etkili bir tedavi değildir ve hastaların biyolojik olmayan veya hastalığı değiştiren biyolojik antiromatizmal ilaçlara (DMARD'ler) ihtiyacı olabilir (Langevitz & ark., 1997; Sakallıoğlu

& ark., 2006). Spondiloartropatili (genellikle insan lökosit antijeni [HLA]-B27-negatif sakroiliit) AAA hastalarında sülfasalazin ve/veya metotreksat ile tedaviye başlanabilir, yanıt alınamazsa anti-tümör nekroz faktör (TNF) ajanları eklenir.

Uzun süreli ateşle seyreden miyalji - Uzun süreli ateşli miyaljisi olan hastalar tipik olarak semptomların giderilmesi için glukokortikoid tedavisine ihtiyaç duyarlar. Genellikle bir ila iki hafta boyunca günde 1 mg/kg prednizon ile tedaviye başlanır ve ardından doz dört ila sekiz hafta içinde kademeli olarak azaltılıp ilaç kesilir.

Egzersizle oluşan miyalji - Egzersize bağlı miyalji çoğunlukla, dinlenme veya nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar (NSAID'ler) ile iyileşir. NSAID'ler hasta kas ağrısı yaşadığında verilebilir ve semptomlar genellikle tek dozla düzelir. Egzersiz öncesinde profilaktik NSAID kullanımı önerilmez. Herhangi bir NSAID kullanılabilir ve bazı durumlarda asetaminofen de etkilidir.

Özel Gruplar

Hamilelik — Hamilelik boyunca kolşisin tedavisine devam etmenin faydaları, fetusa yönelik her türlü riskten daha ağır basar ve aynı zamanda anne için ağırlı semptomatik atakları da önler. Bu nedenle Ailesel Akdeniz ateşi olan gebe hastalarda kolşisin kullanımına devam edilmesi önerilmektedir. Toplam 1000'den fazla kolşisine maruz kalan gebelikleri kapsayan dört büyük çalışma, sitogenetik veya konjenital anormalliklerde bir artışa dair hiçbir kanıt göstermemiş ve kolşisin tedavisinin erken doğum riskini arttırmadığını öne sürmektedir (Ben-Chetrit & ark., 2010; Diav-Citrin & ark., 2010; Berkenstadt & ark., 2005; Sotskiy, 2021).

Emzirme — Kolşisin almaya devam eden AAA'lı kadınlarda emzirme güvenlidir (Herscovici & ark., 2015). Yapılan çalışmalarda serum ve anne sütündeki kolşisin konsantrasyonları seri olarak ölçülmüş ve düşük bulunmuştur (Ben-Chetrit & ark., 1996).

Kaynaklar

Aksentijevich I, Torosyan Y, Samuels J, et al. (1999). Mutation and haplotype studies of familial Mediterranean fever reveal new ancestral relationships and evidence for a high carrier frequency with reduced penetrance in the Ashkenazi Jewish population. *Am J Hum Genet*, 64:949.

Atas N, Eroglu GA, Sodan HN, et al. (2021) Long-term safety and efficacy of anakinra and canakinumab in patients with familial Mediterranean fever: a single-centre real-life study with 101 patients. *Clin Exp Rheumatol* 39(132), 30.

Aviel YB, Rawan S, Fahoum S, et al. (2021) Discontinuation of Colchicine Therapy in Children With Familial Mediterranean Fever. *J Rheumatol* 48,1732.

Babior BM, Matzner Y. (1997). The familial Mediterranean fever gene--cloned at last. *N Engl J Med* 337,1548.

Bakkaloglu A, Duzova A, Ozen S, et al. (2004). Influence of Serum Amyloid A (SAA1) and SAA2 gene polymorphisms on renal amyloidosis, and on SAA/C-reactive protein values in patients with familial mediterranean fever in the Turkish population. *J Rheumatol* 31,1139.

Bayram MT, Çankaya T, Bora E, et al. (2015). Risk factors for subclinical inflammation in children with Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 35,1393.

Ben-Chetrit E, Ben-Chetrit A, Berkun Y, Ben-Chetrit E. Pregnancy outcomes in women with familial Mediterranean fever

receiving colchicine: is amniocentesis justified? *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62,143.

Ben-Chetrit E & Levy M. (1998) Familial Mediterranean fever. *Lancet* 351,659.

Ben-Chetrit E, Scherrmann JM, Levy M. (1996). Colchicine in breast milk of patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*, 39,1213.

Ben-Chetrit E, Touitou I. (1996). Familial mediterranean Fever in the world. *Arthritis Rheum*, 61,1447.

Ben-Chetrit E, & Yazici H. (2019). Familial Mediterranean fever, different faces around the world. *Clin Exp Rheumatol* 37 121,18.

Ben-Chetrit E, Yazici H. (2016) Non-thrombocytopenic purpura in familial Mediterranean fever comorbidity with Henoch-Schönlein purpura or an additional rare manifestation of familial Mediterranean fever? *Rheumatology (Oxford)* 55,1153.

Ben-Zvi I, Herskovizh C, Kukuy O, et al. (2015). Familial Mediterranean fever without MEFV mutations, a case-control study. *Orphanet J Rare Dis* 10,34.

Ben-Zvi I, Krichely-Vachdi T, Feld O, et al. (2014) Colchicine-free remission in familialMediterranean fever, featuring a unique subset of the disease-a case control study. *Orphanet J Rare Dis*. 9,3.

Berkenstadt M, Weisz B, Cuckle H, et al. (2005) Chromosomal abnormalities and birth defectsamong couples with

colchicine treated familial Mediterranean fever. *Am J Obstet Gynecol* 193,1513.

Berkun Y, Ben-Chetrit E, Klar A, Ben-Chetrit E. (2007). Peritoneal adhesions and intestinal obstructions in patients with familial Mediterranean fever-are they more frequent? *Semin Arthritis Rheum* 36,316.

Booty MG, Chae JJ, Masters SL, et al. (2009). Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation, where is the second hit? *Arthritis Rheum* 60,1851.

Calguneri M, Apras S, Ozbalkan Z, et al. (2004). The efficacy of continuous interferon alphaadministration as an adjunctive agent to colchicine-resistant familial Mediterraneanfever patients. *Clin Exp Rheumatol* 22,41.

Capron J, Gateau G, Steichen O. (2013). Is recurrent aseptic meningitis a manifestation of familial Mediterranean fever? A systematic review. *Clin Exp Rheumatol*, 31,127.

Cazeneuve C, Ajrapetyan H, Papin S, et al. (2000) Identification of MEFV-independent modifying genetic factors for familial Mediterranean fever. *Am J Hum Genet* 67,1136.

Cosan F, Ustek D, Oku B, et al. (2010) Association of familial Mediterranean fever-related MEFV variations with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*, 62,3232.

Davies K, Lonergan B, Patel R, Bukhari M. (2019) Symptomatic patients with P369S-R408Q mutations, familial Mediterranean fever or mixed auto-inflammatory syndrome? *BMJ Case Rep*, 12.

Debeljak M, Toplak N, Abazi N, et al. (2015) The carrier rate and spectrum of MEFV gene mutations in central and southeastern European populations. *Clin Exp Rheumatol*, 33,19.

Diav-Citrin O, Shechtman S, Schwartz V, et al. (2010). Pregnancy outcome after in uteroexposure to colchicine. *Am J Obstet Gynecol* 203,144.

Dinarello CA, Wolff SM, Goldfinger SE, et al. (1974). Colchicine therapy for familial mediterranean fever. A double-blind trial. *N Engl J Med* 291,934.

Drenth JP, van der Meer JW. (2001) Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 345,1748.

Druyan A, Giat E, Livneh A, et al. (2021) Effect of interleukin-1 inhibition in a cohort of patientswith colchicine-resistant familial Mediterranean fever treated consecutively withanakinra and canakinumab. *Clin Exp Rheumatol* 39(132),75.

Ertekin V, Selimoğlu MA, Alp H, Yilmaz N. (2005). Familial Mediterranean fever protracted febrile myalgia in children, report of two cases. *Rheumatol Int* 25,398.

Eshel G, Vinograd I, Barr J, Zemer D. (1994). Acute scrotal pain complicating familial Mediterranean fever in children. *Br J Surg* 81,894.

Eviatar T, Zaks N, Kukuy OL, et al. (2013) The effect of pregnancy on disease course in FMF. *Pediatr Rheumatol Online J* 11(1), 63.

French FMF Consortium. (1997) A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 17,25.

Gafni J, Ravid M, Sohar E. (1968) The role of amyloidosis in familial mediterranean fever. A population study. *Isr J Med Sci* 4,995.

Garcia-Gonzalez A, Weisman MH. The arthritis of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1992; 22,139.

Gattorno M, Hofer M, Federici S, et al. (2019) Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis* 78,1025.

Gattorno M, Sormani MP, D'Ousaldo A, et al. (2008) A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children. *Arthritis Rheum* 58,1823.

Gloperba (colchicine oral solution) US prescribing information version January 2019. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/210942s000lbl.pdf (Accessed on January 14, 2020).

Goldfinger SE. (1972) Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 287,1302.

Goldstein RC, Schwabe AD. (1974) Prophylactic colchicine therapy in familial Mediterranean fever. A controlled, double-blind study. *Ann Intern Med* 81,792.

Granat M, Tur-Kaspa I, Zylber-Katz E, Schenker JG. (1983). Reduction of peritoneal adhesion formation by colchicine, a comparative study in the rat. *Fertil Steril*, 40,369.

Grossman C, Kassel Y, Livneh A, Ben-Zvi I. (2019) Familial Mediterranean fever (FMF) phenotype in patients homozygous to the MEFV M694V mutation. *Eur J Med Genet*, 62,103532.

Gül A, Ozdogan H, Erer B, et al. (2015). Efficacy and safety of canakinumab in adolescents and adults with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *Arthritis Res Ther* 17,243.

Hashkes PJ, Spalding SJ, Giannini EH, et al. (2012) Riloncept for colchicine-resistant or -intolerant familial Mediterranean fever, a randomized trial. *Ann Intern Med*, 157,533.

Heller H, Sohar E, Gafni J, Heller J. (1961). Amyloidosis in familial Mediterranean fever. An independent genetically determined character. *Arch Intern Med*, 107,539.

Hentgen V, Grateau G, Stankovic-Stojanovic K, et al. (2013) Familial Mediterranean fever in heterozygotes, are we able to accurately diagnose the disease in very young children? *Arthritis Rheum* 65,1654.

Herscovici T, Merlob P, Stahl B, et al. (2013) Colchicine use during breastfeeding. *Breastfeed Med* 10,92.

Jéru I, Papin S, L'hoste S, et al. (2015) Interaction of pyrin with 14.3.3 in an isoform-specific and phosphorylation-dependent manner regulates its translocation to the nucleus. *Arthritis Rheum* 52,1848.

Kasifoglu T, Bilge SY, Sari I, et al. (2014) Amyloidosis and its related factors in Turkish patients with familial Mediterranean fever, a multicentre study. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53,741.

Kees S, Langevitz P, Zemer D, et al. (1997) Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (FMF). *QJM* 90,643.

Kishida D, Nakamura A, Yazaki M, et al. (2014) Genotype-phenotype correlation in Japanese patients with familial Mediterranean fever, differences in genotype and clinical features between Japanese and Mediterranean populations. *Arthritis Res Ther* 16,439.

Kondi A, Hentgen V, Piram M, et al. (2010). Validation of the new paediatric criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever, data from a mixed population of 100 children from the French reference centre for auto-inflammatory disorders. *Rheumatology (Oxford)* 49,2200.

Kucuk A, Gezer IA, Ucar R, Karahan AY. (2014) Familial Mediterranean Fever. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 57,97.

Langevitz P, Livneh A, Zemer D, et al. (1997) Seronegative spondyloarthropathy in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 27,67.

Langevitz P, Zemer D, Livneh A, et al. (1994) Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 21,1708.

Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB. (2015). Colchicine-Update on mechanisms of action andtherapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum* 45,341.

Li J, Wang W, Zhong L, et al. (2019). Familial Mediterranean Fever in Chinese Children, A Case Series. *Front Pediatr*.7,483.

Lidar M, Doron A, Barzilai A, et al. (2013). Erysipelas-like erythema as the presenting feature of familial Mediterranean fever. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 27,912.

Lidar M, Scherrmann JM, Chetrit A, et al. (2003). Clinical, genetic, pharmacokinetic and socioeconomical characterization of colchicine nonresponsiveness in FMF (abstract). *Clin Exp Rheumatol* 29 (26),88.

Lidar M, Yaquobov M, Zaks N, et al. (2006). The prodrome, a prominent yet overlooked pre-attack manifestation of familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 33,1089.

Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. (1997). Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 40,1879.

Livneh A, Zemer D, Langevitz P, et al. (1994) Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. An analysis of factors affecting outcome. *Arthritis Rheum* 37,1804.

Livneh A, Zemer D, Siegal B, et al. (1992). Colchicine prevents kidney transplant amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Nephron* 60,418.

Livneh A. Reported at Familial Mediterranean Fever (FMF) and Beyond, *The 4th International Congress on Systemic Autoinflammatory Diseases*, November 6-10, 2005, Bethesda, Maryland.

Majeed HA, Quabazard Z, Hijazi Z, et al. (1990). The cutaneous manifestations in children with familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis). A six-year study. *Q J Med* 75,607.

Migita K, Agematsu K, Masumoto J, et al. (2013). The contribution of SAA1 polymorphisms to Familial Mediterranean fever susceptibility in the Japanese population. *PLoS One* 8, e55227.

Mor A, Shinar Y, Zaks N, et al. (2005). Evaluation of disease severity in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 35,57.

Ozçakar ZB, Yalçinkaya F, Cakar N, et al. (2011). Application of the new pediatric criteria and Tel Hashomer criteria in heterozygous patients with clinical features of FMF. *Eur J Pediatr* 170,1055.

Ozen S, Berdeli A, Türel B, et al. (2006). Arg753Gln TLR-2 polymorphism in familial mediterranean fever, linking the environment to the phenotype in a monogenic inflammatory disease. *J Rheumatol* 33,2498.

Ozen S, Demirkaya E, Erer B, et al. (2016). EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 75,644.

Padeh S, Livneh A, Pras E, et al. (2010). Familial Mediterranean fever in children presenting with attacks of fever alone. *J Rheumatol* 37,865.

Padeh S, Shinar Y, Pras E, et al. (2003). Clinical and diagnostic value of genetic testing in 216 Israeli children with Familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 30,185.

Park YH, Wood G, Kastner DL, Chae JJ. (2016). Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nat Immunol*, 17,914.

Paschke S, Weidner AF, Paust T, et al. (2013). Technical advance, Inhibition of neutrophilchemotaxis by colchicine is modulated through viscoelastic properties of subcellular compartments. *J Leukoc Biol* 94,1091.

Polat A, Acikel C, Sozeri B, et al. (2016). Comparison of the efficacy of once- and twice-dailycolchicine dosage in pediatric patients with familial Mediterranean fever-a randomized controlled noninferiority trial. *Arthritis Res Ther* 18,85.

Rigante D, Lopalco G, Tarantino G, et al. (2015). Non-canonical manifestations of familial Mediterranean fever, a changing paradigm. *Clin Rheumatol* 34,1503.

Sakallioglu O, Duzova A, Ozen S. (2006) Etanercept in the treatment of arthritis in a patient withfamilial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 24,435.

Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, et al. (1998). Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine (Baltimore)* 77,268.

Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, et al. (1998). Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum,

ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine (Baltimore)* 77,268.

Sarkisian T, Ajrapetian H, Beglarian A, et al. (2008). Familial Mediterranean Fever in Armenian population. *Georgian Med News*,105.

Seyahi E, Ozdogan H, Celik S, et al. (2006)b Treatment options in colchicine resistant familialMediterranean fever patients, thalidomide and etanercept as adjunctive agents. *Clin Exp Rheumatol* 24,99.

Shinar Y, Ceccherini I, Rowczenio D, et al. (2020) ISSAID/EMQN Best Practice Guidelines for the Genetic Diagnosis of Monogenic Autoinflammatory Diseases in the Next-Generation Sequencing Era. *Clin Chem*, 66,525.

Shinar Y, Livneh A, Langevitz P, et al. (2000). Genotype-phenotype assessment of common genotypes among patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 27,1703.

Sneh E, Pras M, Michaeli D, et al. (1997). Protracted arthritis in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Rehabil* 16,102.

Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. (1967). Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967; 43,227.

Sotskiy PO, Sotskaya OL, Hayrapetyan HS, et al. (2021). Infertility Causes and PregnancyOutcome in Patients With Familial Mediterranean Fever and Controls. *J Rheumatol*; 48,608.

Stehlik C, Reed JC. The PYRIN connection, novel players in innate immunity and inflammation. *J Exp Med*, 200,551.

Ter Haar N, Lachmann H, Özen S, et al. (2013). Treatment of autoinflammatory diseases, results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis* 72,678.

The International FMF Consortium. (1997). (1997) Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium. *Cell* 90,797.

Tidow N, Chen X, Müller C, et al. (2000). Hematopoietic-specific expression of MEFV, the gene mutated in familial Mediterranean fever, and subcellular localization of its corresponding protein, pyrin. *Blood* 95,1451.

Touitou I, Picot MC, Domingo C, et al. (2001). The MICA region determines the first modifier locus in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 44,163.

Touitou I, Sarkisian T, Medlej-Hashim M, et al. (2007). Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 56,1706.

Touitou I. (2001). The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet* 9,473.

Tunca M, Akar S, Onen F, et al. (2005). Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey, results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 84,1.

Uthman I. (2005). The arthritis of familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 32,2278.

Van der Hilst JC, Simon A, Drenth JP. (2005)b Hereditary periodic fever and reactive amyloidosis. *Clin Exp Med* 5,87.

Van der Hilst JCH, Moutschen M, Messiaen PE, et al. (2016). Efficacy of anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever, a systematic review of the literature. *Biologics* 10,75.

Van Gorp H, Huang L, Saavedra P, et al. (2020). Blood-based test for diagnosis and functional subtyping of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 79,960.

Van Gorp H, Saavedra PH, de Vasconcelos NM, et al. (2016). Familial Mediterranean fever mutations lift the obligatory requirement for microtubules in Pyrin inflammasome activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 113, 14384.

Watad A, Bragazzi NL, Adawi M, et al. (2019). FMF Is Associated With a Wide Spectrum of MHC Class I- and Allied SpA Disorders but Not With Classical MHC Class II-Associated Autoimmune Disease, Insights From a Large Cohort Study. *Front Immunol* 10,2733.

Wright DG, Wolff SM, Fauci AS, Alling DW. (1977). Efficacy of intermittent colchicine therapy in familial Mediterranean fever. *Ann Intern Med* 86,162.

Wu D, Shen M, Zeng X. (2018). Familial Mediterranean fever in Chinese adult patients. *Rheumatology (Oxford)* 57,2140.

Xu H, Yang J, Gao W, et al. (2014). Innate immune sensing of bacterial modifications of Rho GTPases by the Pyrin inflammasome. *Nature* 513,237.

Yalçinkaya F, Ozen S, Ozçakar ZB, et al. (2009). A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)* 48,395.

Yamagami K, Nakamura T, Nakamura R, et al. (2017). Familial Mediterranean fever with P369S/R408Q exon3 variant in pyrin presenting as symptoms of PFAPA. *Mod Rheumatol* 27,356.

Zemer D, Livneh A, Langevitz P. (1992). Reversal of the nephrotic syndrome by colchicine in amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Ann Intern Med* 116,426.

Zemer D, Revach M, Pras M, et al. (1974). A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial mediterranean fever. *N Engl J Med* 291,932.

Zheng Z, Li G. (2020). Mechanisms and Therapeutic Regulation of Pyroptosis in Inflammatory Diseases and Cancer. *Int J Mol Sci* 21.

BÖLÜM V

Trombositopenik Hastaya Tanısal Yaklaşım

Mustafa KARAGÜLLE¹

GİRİŞ

Trombositler, kandaki en küçük hücrelerden biri olup, kemik iliğinde ise en büyük hücre olan megakaryositlerden üretilerek kana geçer. Hacimleri yaklaşık 7–11 fl ve çapları ise 1–3 μ 'dur. Trombositlerin yaklaşık %3'ü büyük çaplı olur. Trombositlerin 2/3'ü periferde , 1/3'ü ise dalakta bulunur (1). Trombositler, primer hemostazın önemli elemanlarıdır. Ortalama ömürleri 9-10 gündür (2).

Plateletlerin sayısal azlığı veya fonksiyonel bozukluğu klinikte birtakım bulgu ve semptomlara yol açmaktadır. Trombosit sayısı normalde 150.000-450.000 mm³'tür. Genel olarak periferik

¹ Doç. Dr. Mustafa KARAGÜLLE, Bilecik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Bölümü, Bilecik /Türkiye, Orcid: 0000-0003-4184-902X, Mustafa.karagulle@bilecik.edu.tr

kandaki trombosit miktarı 75.000/mm³ altına düşmeden pıhtılaşma sistemi bozulmaz. Bunun yanı sıra trombosit sayısı 50.000/mm³ altına düşmeden de beklenmedik kanama olmaz. Ayrıca 20.000/mm³ altına düşmeden de hayati tehdit edici kanamalar genellikle beklenmez. Ciddi kanama olan hastalarda genellikle trombosit sayısı 10.000/mm³'ün altında olur. Derin olmayan trombositopeni kanamaya neden olmayabilir, ancak ciddi bir hastalığın ön belirtisi olabileceği unutulmamalıdır(3).

Öncelikle saptanan trombositopeni bir hastalık değil, bir hastalığın bulgudur. Tetkiklerinde trombositopeni saptanıp kliniğe gelen hastalarda yapılacak ilk iş iyi bir anamnez alma ve fizik muayene yapmaktır. Sonrasında temel laboratuvar testleri ile zeminde yatan hastalıkların ayırıcı tanısına gidilmelidir.

Hastanın hikayesinde trombositopeniye yol açabilecek klinik patolojilerin semptom ve bulguları araştırılırken özellikle hastanın herhangi bir sebeple bir ilaç kullanımı olup olmadığı atlanmamalıdır. Bunun yanı sıra ailede benzer hastalığın olup olmadığı sorgulanarak ailesel geçişli ya da doğuştan bir trombositopeni nedenleri sorgulanmalıdır. Trombositopenisi olan hastada kanama dışında farklı klinik durumlara bağlı olarak (heparin kullanımı, trombotik trombositopenik purpura, yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu vb.) tromboz olabileceği unutulmamalıdır. Fizik muayenede trombositopeninin seviyesine göre peteşi, purpura, ağız içi ekimoz, burun kanaması, dış eti kanamaları, hematüri, hemoptizi, menoraji veya beyin kanaması olabileceği gibi tromboza bağlı bulgular da görülebilmektedir.

Trombosit sayısının düşüklüğü, günlük hematoloji uygulamalarında en sık rastlanan problemlerden biridir. Özellikle laboratuvarlardaki otomatik kan sayım cihazlarının kullanılmaya başlanmasından sonra, trombositopeninin ayırıcı tanısı hekimlerin önünde bir sorun olmaya başlamıştır. Otomatik kan ölçüm cihazlarında trombositler birkaç farklı parametre ile ölçülebilmektedir.

Trombosit sayısı (normal değer 150,000–400,000/mm³), ortalama trombosit hacmi (MPV; 7–11 flt) ve trombosit büyüklüğünün dağılım genişliği (PDW; %12–16) bu parametrelerdendir.

Trombosit sayısı dışında, bu parametreler içinde en çok MPV kullanılmakta olup ve bu parametre trombositopeni oluşum mekanizması konusunda bilgi vermektedir. PDW ise daha çok literatür bilgisi olarak kullanılmaktadır (4,5). Artmış yıkıma bağlı olarak MPV ve PDW artmakta, kemik iliği yetersizliğine bağlı trombositopenilerde bu sayılan parametreler genellikle daha düşük olarak gözlenmektedir (4,6). Bu parametrelerin yanı sıra PCT, PLCR, PLCC gibi parametrelerin de trombosit sayımının değerlendirilmesinde kullanılabilir (7).

Trombositopenik hastanın değerlendirmesinde periferik yayma (PY) altın standarttır. Periferik yayma trombositopenili her hastada yapılması gereken testlerin başında gelmektedir. Normalde büyük büyütmede her alanda 3-10 adet trombosit görülür. Bu incelemeyle hastada gerçek bir trombositopeni olup olmadığı tespit edileceği gibi trombositopeninin etyolojisine yönelik klinik hastalıklar saptanabilir. Periferik yayma değerlendirirken trombosit

sayı ve morfolojisi yanında eritroid ve myeloid seri de kesinlikle değerlendirilmelidir. Trombositopenilerde etyolojiye yönelik inceleme yapılırken periferik kan yaymasındaki atipik hücrelerin varlığında veya tanısız değerlendirme için kemik iliği incelemesi yapılır. Ancak rutin pratikte trombositopenik olan her hastaya kemik iliği incelemesi yapılması önerilmemektedir. Trombositopeni dışında diğer serilerde de sitopenisi olan, periferik kan yaymasında atipik, blastik hücreleri olan hastalara kemik iliği incelenmesi yapılması gerekir. Periferik yayma incelemesine göre aşağıdaki ipuçları göz önünde bulundurulmalıdır (7,8).

1-Periferik yaymada görülen küme oluşturma görüntüsü trombosit agregasyonunun göstergesidir. Bu durumda yalancı trombositopeniler olabileceği unutulmamalıdır.

2-Periferik yaymada iri trombositlerin görülmesi ya üretim artışına bağlı olarak genç trombositlerin kemik iliğinden perifere çıkmış olmasına ya da konjenital makrotrombositozla seyreden trombositopenilere işaret edebilir

3- Eritroid seride hemoliz bulgularının varlığı, miğfer hücresi görülmesi, anizositoz, poikilositoz olması, normoblast görülmesi otoimmün hemolitik anemi ve trombositopeni birlikteliği (Evans Sendromu) açısından uyarıcı olabilir, yine hemolitik üremik sendromda da benzer bulgulara rastlanabilir (9).

4- Reaktif lenfositlerde artış viral enfeksiyonlara sekonder olabilir.

5-Derin trombositopenik hastalarda atipik blastik hücrelerin varlığında lösemiler açısından dikkatli olunmalıdır.

6- Periferik yaymada makroovalositlerin varlığı, nötrofillerde hipersegmentasyon görüldüğünde vitamin B12 ve folik asit düzeylerine bakılmalıdır.

ETYOLOJİSİ

Trombositopeninin etyolojisi 4 ana başlık altında incelenmektedir;

1-Pseudotrombositopeni (Yalancı Trombositopeni)

2-Yapım Azlığına Bağlı Trombositopeniler

3-Yıkım Fazlalığına Bağlı Trombositopeniler

4-Vücutta Anormal Dağılım veya Göllemeye bağlı Trombositopeniler

1-Pseudo(Yalancı) Trombositopeniler: Hastanın trombosit sayısının normal olmasına rağmen, otomatik kan sayım cihaz sonuçlarında düşük trombosit sayısı saptanmasıdır. Hiçbir klinik bulgu izlenmez. Klinik tablo genellikle dev trombositlerin ve trombosit satellitizmine bağlı olarak oluşsa da en sık görülen neden trombosit kümeleşmesi (psödotrombositopeni)dir. Psödotrombositopenideki trombosit kümeleşmesi antikoagulanla bağımlı trombosit aglütinini ile oluşmaktadır. Kümeleşme en çok antikoagulan olarak EDTA (Etilen Diamin Tetraasetik Asit) kullanıldığında izlenir. Bunun yanı sıra GPIIb-IIIa antagonistlerinin kullanılması da etyolojide unutulmamalıdır.

2- Yapım Azlığına Bağlı Trombositopeniler: Pek çok farklı nedene bağlı olarak hemopoiyetik kök hücre veya megakaryosit havuzunun zarar görmesi sonucu, trombositlerin yapılmamasına bağlı trombositopeni görülmektedir. Konjenital ve

edinsel nedenleri olup, edinsel nedenlere daha sık olarak rastlanılmaktadır. Etiyolojide rol oynayan sebepler şunlardır;

2.1. Konjenital nedenler:

- Amegakaryositik Trombositopeni,
- May Hegglin Anomalisi
- Fechtner Sendromu
- Ebstein Sendromu ve
- Sebastian Sendromu
- Bernard Soulier Sendromu
- Ailevi Akdeniz Makrotrombositopenisi
- Gri Trombosit Sendromu
- TAR Sendromu
- Tip IIb-Von Willebrand Hastalığı.

2.1. Edinsel nedenler:

- Kemik iliğini infiltre eden hastalıklar
- .Lösemiler
- .Lenfomalar
- .Kemik iliği metastazı yapan solid tümörler
- Miyelodisplastik Sendrom
- Aplastik Anemi
- Kemoterapi
- Radyoterapi

-İnfeksiyon Hastalıkları (HIV, Parvovirüs, CMV, Tüberküloz, Bruselloz vb.)

- B12 vitamini ve Folik asit eksiklikleri

-Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri

-İlaçlar

3-Yıkım Fazlalığına Bağlı Trombositopeniler:

Trombositopeni nedenleri içinde en sık görülendir. Trombosit yıkımının gerek immunolojik ve gerekse non-immunolojik nedenlerle artması sonucu kemik iliğinde megakaryositlerin sayısı, boyutu ve olgunlaşması artar. Yıkımın, kompanse edilebilir mekanizmalardan fazla olması durumunda çevresel kanda trombositopeni görülür. Yıkım ya trombosit içi bozukluğa ya da trombosit dışı nedenlere bağlıdır. Trombosit kaynaklı nedenler oldukça nadir olup, Wiskott-Aldrich sendromu gibi kalıtsal nedenlerde görülür. Trombosit dışı nedenler arasında en sık görülenleri, immunolojik kökenli olan immün trombositopeni ve non-immunolojik kökenli olan yaygın damar içi pıhtılaşması (YDP), trombotik trombositopenik purpura (TTP), infeksiyonlar ve HELLP sendromudur. Trombositlerin immunolojik nedene bağlı olaylarda yıkımı dalak ve karaciğer gibi retiküloendotelial sistemde olmaktadır. Etiyolojide rol oynayan sebepler şunlardır;

3.1. İmmün Yıkıma Bağlı Trombositopeniler

3.1.1. Otoimmün trombositopeni

-İmmün Trombositopeni (İTP)

- Sekonder

.Gebelik (Gestasyonel trombositopeni, Pre-eklampsi, eklampsi, HELLP sendromu, Gebeliğin akut yağlı karaciğeri vb.)

.İnfeksiyonlar

.Kollajen Doku Hastalıkları (SLE, AFAS vb)

.Lenfoproliferatif hastalıklar (KLL, Lenfomalar)

3.1.2. Alloimmün trombositopeni

.Neonatal trombositopeni

.Posttransfüzyon purpura

3.1.3.İlaça bağlı trombositopeni

3.2. İmmün Olmayan Trombosit Yıkımına Bağlı Trombositopeniler

3.2.1. Trombotik mikroanjiyopatiler

. Trombotik Trombositopenik Purpura

.Hemolitik Üremik Sendrom

.Gebelikle ilişkili Trombotik Mikroanjiyopati

3.2.2. Dev hemanjiyomlarda trombosit yıkımı (Kasabach-Merritt fenomeni)

3.2.3.Tüketim koagulopatisi

3.2.4.Yabancı yüzeylerin trombositleri parçalaması

3.2.5. Hemofagositozis

4-Vücutta Anormal Dağılım veya Göllemeye bağlı Trombositopeniler: Vücut trombosit kitlesi normal olmasına rağmen, dalak büyümesi veya büyük hemanjiomlar gibi durumlarda göllenme veya anormal birikim sonucu çevresel kanda trombositopeni görülmektedir. Trombosit yapımı normal, hatta

artmıştır. Ayrıca masif transfüzyona bağılı olarak trombositlerin seyrelme ile azalması da bu gruba girmektedir. Etyolojide rol oynayan sebepler şunlardır;

- Hipersplenizm
- Hipotermi
- Masif transfüzyon

TANI

Trombositopeni ile başvuran hastanın ilk muayenesinde anamnezi alınırken şunlara dikkat edilmelidir;

1-Hastanın kanama dışında ateş, kilo kaybı, terleme, bölgesel ağrı, eklem ağrısı, ağızda yaralar, karın sisliğı, purpura dışında cilt döküntüleri, sarılık yakınmaları olup olmadığı

2-Anamnezde immün trombositopeniden sorumlu olabilecek aşılama, yakın zamanda geçirilmiş infeksiyonlar, tekrarlayan infeksiyon atakları (immün yetersizlik sendromları açısından), kronik hepatit öyküsü, gebelik morbiditesi, otoimmün hastalıklara ait öykü olup olmadığı

3-Aile öyküsünde trombositopeni ve buna eşlik edecek anomaliler (kalıtsal trombositopeni yapabilecek hastalıklara ait bulgular: iştme sorunları, böbrek yetersizliğı, iskelet anomalileri vb) olup olmadığı sorgulanmalıdır.

Fizik muayenede kanama bulguları,kanamanın tipi (retinal kanama dahil),kanamanın şiddeti ayrıntılı incelenmelidir. Yapılan muayenede karaciğer, dalak ve lenf nodu palpasyonu, kemik hassasiyeti olup olmadığı, infeksiyon bulguları, konjenital hastalığı destekleyen dismorfik bulguların varlığı dikkatle bakılmalıdır.

Ayrıntılı anamnez alma ve fizik muayene sonrasında trombositopeni ile başvuran hastadan etyolojiye yönelik istenmesi gereken tetkikler şunlardır;

- 1.Periferik Kan Yayma İncelemesi
- 2.Ferritin, Vit B12, Folik Asit Düzeyleri
- 3.Direkt antiglobulin (Coombs) Testi ve Retikülosit Sayımı)
- 4.Protrombin zamanı, Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
5. Eritrosit Sedimentasyon Hızı
- 6.Karaciğer enzimleri ve Biluribin Düzeyleri
- 7.LDH
8. Böbrek Fonksiyon Testleri
- 9.Protein Elektroforezi
- 10.Serum İmmunoglobulin düzeyleri
- 11.HİV, Hepatit Virüsleri (HCV, HBV) Serolojisi
12. Kan Grubu Tayini
13. Helicobacter Pylori Testi
14. ANA, Anti-ds-DNA, Serum Kompleman Düzeyleri Testleri
- 15.Trombosit Glikoproteinlerine özgü Anti-trombosit Antikorları
- 16.Antitiroid Antikorları ve Tiroid Fonksiyon Testleri
- 17.Doğurganlık yaşındaki kadınlarda gebelik testi

18.Akut veya Israrcı İnfeksiyonlar (CMV, parvovirüs gibi) açısından testleri

19. Kemik İliği İncelemesi (Kemik İliği Aspirasyonu ve Biyopsisi): Erişkin hastalarda anamnez, fizik muayene, periferik kan incelemesi ve biyokimyasal incelemelerde bir anormallik saptanmadıysa kemik iliği incelemesine gerek yoktur.

Trombositopeni ile başvuran hastaya ilk yapılması gereken tetkik periferik kan yayma incelemesi olmalıdır. Hastanın yapılan periferik kan yayma incelemesi sayımla uyumlu bulunması halinde etyolojiye yönelik diğer tetkikler planlanmalıdır. Yapılan tetkikler neticesinde etyolojide bir klinik saptanması durumunda etyolojiye yönelik kliniğin tedavisi yapılmalıdır. Yapılan tetkikler neticesinde etyolojide herhangi bir bulgu saptanmayan gerçek trombositopeniler İdiyopatik Trombositopenik Purpura olarak kabul edilir ve buna göre tedavisi düzenlenir.

Sonuç olarak; günlük yaşamda trombositopenik hastalar önemli bir sorun olarak gözükmektedir. Trombositopeni ile birlikte hastada kanama bulgusunun olup olmamasına mutlaka dikkat edilmelidir. Birçok hastalığın ön belirtisi olarak başlayabilir. Trombositopeni değerlendirilmesi yaparken yaş gruplarına göre etyoloji düşünülmeli, ayırıcı tanı dikkatlice yapılmalıdır. . Altta yatan farklı bir neden varsa, nedene yönelik tedaviler yapılmadıkça trombositopeni düzelmeyecektir.

KAYNAKLAR

1. Demir M, Pamuk GE. Kan sayımı parametrelerinin değerlendirilmesi. Klinik Biyokimya Uzmanları Derneği, I. Ulusal Kongresi Kitabı, s. 53-58, Kapadokya, 1-4 Ekim 2003.
2. Long MW, Hoffman R. Thrombocytopoiesis. In: Hematology Basic Principles and Practice. (Eds) Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P. Fourth Edition, Elsevier Churchill Livingstone Inc., Philadelphia, 2005 pp. 303-320
3. Kılınç Y. Trombositopenilerde tanısal yaklaşım (Algoritma). Türk Pediatrik Hematoloji Derneği, TPHD Eğitim Serisi-IV, Trombosit Hastalıkları. Galenos Yayıncılık, 2017;31-34.
4. Kaito K, Otsubo H, Usui N, Yoshida M, Tanno J, Kurihara E, Matsumoto K, Hirata R, Domitsu K, Kobayashi M. Platelet size deviation width, platelet large cell ratio, and mean platelet volume have sufficient sensitivity and specificity in the diagnosis of immune thrombocytopenia. Br J Haematol. 2005;128(5):698-702
5. Mustafa Karagulle. Clinical Significance of Platelet Parameters in the Differential Diagnosis of Thrombocytopenia. Ankara Med J, 2021;(3):420-427
6. Niethammer AG, Forman EN. Use of the platelet histogram maximum in evaluating thrombocytopenia. Am J Hematol 1999;60:19-23
7. Yasemin Ustundag Budak and et all. The use of platelet indices, plateletcrit, mean platelet volume and platelet distribution width

in emergency non-traumatic abdominal surgery: a systematic review. *Biochemia Medica* 2016;26(2):178–93

8. Drachman JG. Inherited thrombocytopenia: when a low platelet count does not mean ITP. *Blood* 2004;103:390-8.
9. Evans rS, Takahashi K, duane rT. Primary thrombocytopenic purpura and acquired haemolytic anemia. *Arch Int Med* 1951;87:48-65.

BÖLÜM VI

Keçilerde Üreme Sezonu İçinde ve Üreme Sezonu Dışında Uterusta Otofajinin Araştırılması

Sema USLU¹
Elif Nur TAŞ²

Giriş

Keçide üremenin en önemli özelliği mevsime bağlı oluşudur. Keçide foteperiyot (gün ışığı oranı), üreme fonksiyonu üzerindeki etkisini hipotalamustan Gn–RH (Gonadotropin salgılatıcı hormon), hipofiz bezinden de LH (Luteinleştirici hormon) hormonlarının salınımlarını uyararak gerçekleştirilmektedir. Bu hormonlar uterus üzerinde de etkilidirler (Delgadillo vd., 1991; Malpoux vd., 1992)

Otofaji ökaryotik hücrelerde koruyucu biyolojik davranışlardandır. Hipoksi, stervation, beslenme bozukluğu, pH değişimleri sonucunda bozulan hücre aktivitesini düzenleyen bir

¹ Prof. Dr., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Histoloji ve Embriyoloji, Orcid: 0000-0002-2239-7841

² Arş. Gör., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Histoloji ve Embriyoloji, Orcid: 0009-0007-4349-8987

mekanizmadır (Gwangwa MV vd., 2018, Zhang vd., 2017, Zhong vd. 2016,). Otofajiyi yaygın olarak makrootofaji olarak tanımlanır, bazı özel proteinler, organeller veya sitoplazma içeriklerine sahiptir (Chun ve Kim, 2018) .Temel olarak otofaji ökaryotik hücrelerde ciddi patolojik durumlarda başlayabildiği gibi fizyolojik, patofizyolojik olaylar ile de ilişkilendirilerek başlayabilmektedir. Siklik menstürasyon , desidualizasyon, normal gebeliğin düzenlenmesi, endometriozis, endometrial karsinomlar, infertilite bu ilişkilerin çalışıldığı bazı hastalıklardır (Yang vd., 2019).

Uterus endometrium, miyometrium ve perimetriumdan oluşmuş, her katmanında belirli seviyelerde otofaji şekillenen bir organdır (Zhou vd., 2018). Endometriyal mukoza 2 katmanlı sürekli yenilenen bir yapıdadır (Konrad vd., 2018). Endometriyum fonksiyonalis ve endometriyum bazalis katmanları, insanlarda ve hayvan türlerinde üreme siklusu içerisinde sürekli olarak yenilenmektedir (Yang vd.,2019). Fonksiyonal ve bazal kısımda bulunan stromal hücreler, glanduler epitel hücreler, tekrar yenilenmeyi sağlayan köken hücreler yenilenirler (Amalinei vd., 2018).

Otofaji moleküler olarak değerlendirildiğinde otofaji ile ilişkilendirilen genler olarak adlandırılan ve 34 adet proteinden oluşan (ATG) genleri olan ve (ATG) olarak bilinen bir grup protein tarafından kontrol edilir (Weidberg vd., 2011). Bu proteinler fonksiyonel özellikleri ile 6 grupta incelenir. Otofajide başlama uyarını Atg 13 tür. Lipit transportu ve fagofor birleşmesi sürecinde etkili protein Atg 9 dur. Diğer grup, Vps34-Beclin-1-Vps15-mAtg14'ten oluşan sınıf III PI3-kinaz kompleksidir ve görevi fagofor oluşturmaktır. Atg9'un preotofagozomal yapılardan geriye

taşıması için gerekli olan PI3K-Atg2-Atg18; fagofor membranını uzatan grup dördüncüdür. Fagoforda kıvrım oluşumuna neden olan Atg12-Atg5-Atg16L kompleksi beşinci, otofagozom oluşumuna neden Atg8 proteinleri de altıncı gruptur (Mizushima, 2010; Reggiori vd., 2005).

Mayalardan izole edilen Atg 6 nın memelilerdeki karşılığı olan ve otofajide merkezi rol oynayan Beclin 1'dir. Fare beyninden izole edilerek incelendiğinde 450 amino asitli ve 60 kDa'luk bir yapıda olduğu belirlenmiştir (Pattingre vd., 2008). Beclin-1 hücre içerisinde stoplazmada lokalizedir ve mitokondri, çekirdek membranı ve endoplazmik retikulumda yerleşim göstermektedir (Li vd., 2009; Li vd., 2010). Açıklanan altı grupta üçüncü grup içerisinde PI3K, UVRAG, Ambra1, Bif1 ve anti apoptotik Bcl-2 aile üyeleri ile bir kompleks oluşturarak çalışmaktadır. Otofajik olarak Bif 1 ile aktive edilip, Bcl-2 tarafından inhibe edilmektedir (Wei vd., 2008). Otofajik proteinlerin pre-otofagozomal bir yapıya lokalizasyonunda fosfoinositid 3-kinaz (PI3KC3)/Vps34 ile etkileşimde Beclin 1 önemlidir. Beclin1/VPS34/VPS15 çekirdek kompleksini oluştururlar (He ve Levine, 2010). Beclin-1 hücrede özel bir moleküldür ve bir çok işlevde görevlidir. Dolaylı olarak gelişme göstermesi ile endositoz, strese karşı adaptasyon, hücre ölümü, yaşlanma ve doğrudan otofajinin başlamasına dahil olması Beclin 1'e biyolojik hücreysel süreçte önemli bir rol verir (Geng vd., 2012). Beclin 1 proteini bozulması, disfonksiyonu birçok hastalık ile ilişkilendirilmiştir. Bakteriyel, viral enfeksiyonlara karşı immün tepkiye katılmaktadır (Peng vd., 2013, Toton vd., 2014).

Materyal Metot

Çalışmada kullanılan hayvanlar Van Şehir Mezbahanesinde eylül ve şubat aylarında kesilen keçilerden oluşturuldu. Herhangi beslenme, bakım farklılığı ırk ayrımı yapılmadı. Her dönemde 6-8 adet hayvandan alınan uterus dokuları kullanıldı. Çalışmada kullanılan hayvanlar Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deney hayvanları Etik Kurulundan 20.05.2013 tarihinde 27552122-146 sayı numaralı evrakı ile izin alınarak çalışıldı.

İmmunohistokimya İnceleme

Doku materyallerinin %10 tamponlu nötr formolde 24-36 saat tespit edildikten sonra, rutin doku takibi aşamalarından geçirilerek parafin bloklara gömüldü. Hazırlanmış olan parafin bloklardan mikrotom yardımı ile 50µ ara ile 5µ kalınlığında adesiv lamlara seri kesitler alındı.

Hazırlanmış parafin bloklardan alınan seri kesitlerde Beclin 1 dağılımı ile yoğunluğunun belirlenmesi için Strept avidin-biyotin Peroksidaz kompleks (Strept Avidin- Biotin Peroksidase Complex, sABC) boyama metodu uygulandı (Uslu ve Uslu, 2024). Kesitler ksilollerde deparafinize, alkol serilerinde de dehidre edildikten sonra antigen retrieval işlemine geçildi. Antigen retrieval için 10 kat sulandırılmış sitrat buffer solüsyonuna batırılan lamlar mikrodalga fırında 600 Watt'ta 20 dakika ısıtıldı. Bu işlemten sonra kesitler 20-30 dakika soğumaya bırakıldı. PBS solüsyonunda 15 dakika yıkandıktan sonra endojen peroksidaz aktivitesinin bloke edilmesi için karanlık ortamda %3 hidrojen peroksit solüsyonunda 20 dakika inkube edildi. İnkubasyon bitince kesitler tekrar PBS solüsyonuyla 15 dakika yıkamaya alındı ve devamında primer antikorun hücre

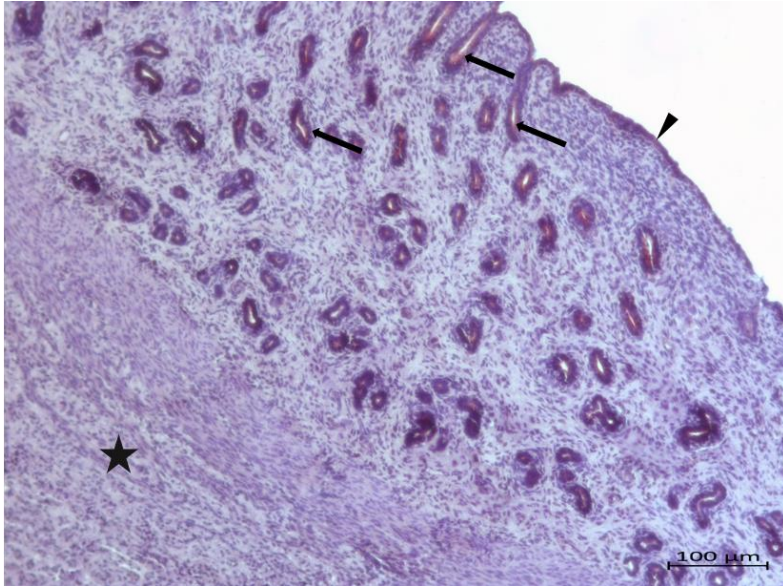
zarından geçişine yardımcı olmak için %0,2'lik Triton X 100-distile su solüsyonuyla 15 dakika muamele edildi. Bu aşamadan sonra nonspesifik antikor bağlanmasını önlemek için dokuların üzerine Ultra V Blok solüsyonu damlatılıp 10 dakika beklendi, akabinde yıkama yapılmadan sulandırılmış primer antikor ile +4 °C'de bir gece inkube edildi. Primer antikor olarak Beclin 1 (Affbiotec-Aff5128) 1/100 konsantrasyonda kullanıldı. Primer antikor inkubasyonundan sonra PBS ile 15 dakika yıkanan kesitler rutin immunohistokimyasal işlemlerden geçirildikten sonra reaksiyonun gösterilmesi için AEC kromojenine uygulandı. Gill's hematoksilen ile zıt boyama yapılan kesitler suyla bağdaşan kapatıcı medium ile kapatılıp mikroskop altında incelendi. Pozitif kontrol olarak için seçilen primerlerin verilerindeki dokular kullanıldı Negatif kontrolde protein bloklama işleminden sonra primer antikor yerine PBS kullanılıp dokular bir gece bu solüsyon ile inkube edildi. İmmunohistokimyasal boyama sonuçları subjektif olarak değerlendirildi.

Bulgular

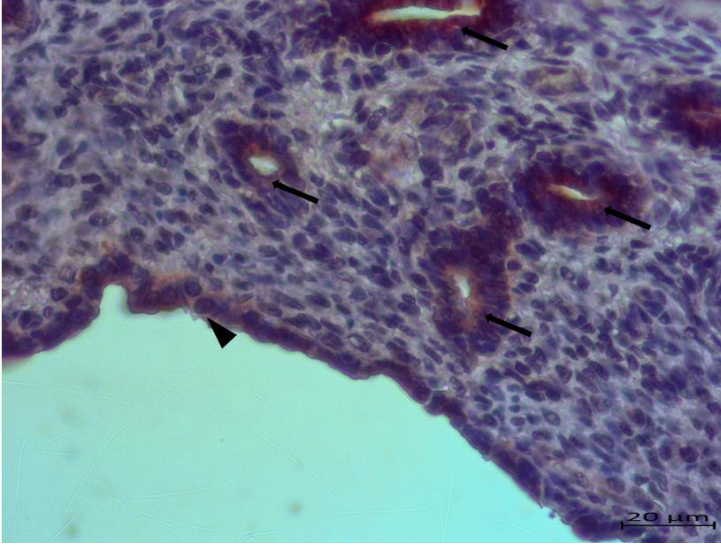
Bölge ayırımı yapılmaksızın alınan uteruslarda üreme sezonunda ve üreme sezonu dışında endometriyum, miyometriyum, perimetriyum incelenerek (Sema USLU ve Elif Nur TAŞ tarafından) değerlendirildi. (Fotograf) Aşağıdaki tablo semikantitatif olarak oluşturuldu.

Tablo 1: Keçilerde üreme sezonu içinde/ovaryumun foliküler fazı ve üreme sezonu dışı/ovaryumun luteal fazı Beclin 1 immunohistokimyasal olarak semikantitatif ifadesi

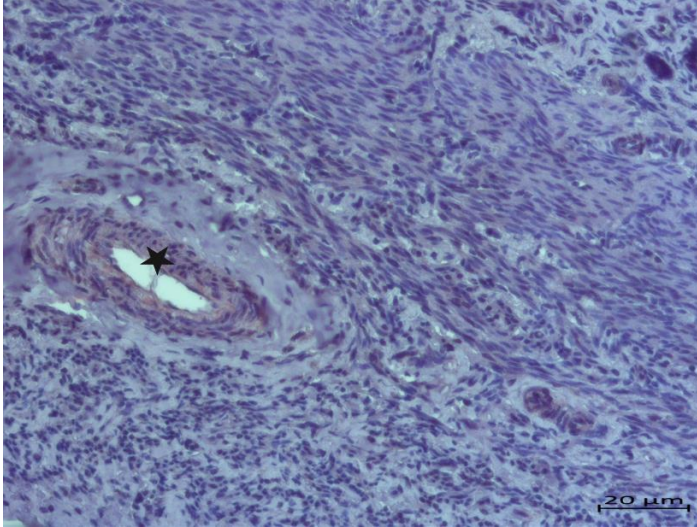
Uterus katmanı	Üreme sezonu içi/ foliküler faz	Üreme sezonu dışı/ luteal faz
Endometriyum Fonksiyonalis	Epitel/stromal ++/--	Epitel/stromal ++/--
Endometriyum Bazalis	Bezler/stromal +++/--	Bezler/stromal +++/--
Miyometriyum	Kaslar/Damarlar $\pm/\pm$	Kaslar/Damarlar $\pm/\pm$
Perimetriyum	---	---



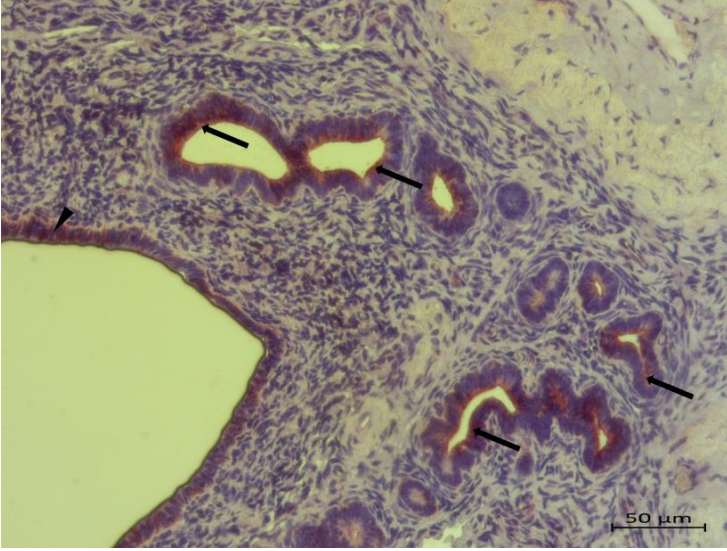
Şekil 1. Keçi uterus foliküler faz kesiti. Endometriyumda lamina epitelyalis (ok başı), endometriyum lamina propriyasında uterus bezleri(oklar), myometriyum (yıldız). Bar: 100 µm.



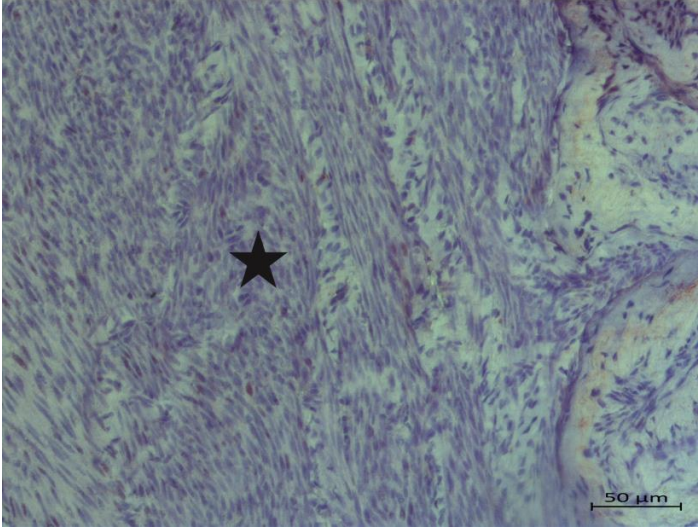
Şekil 2. Keçi uterus foliküler faz kesiti. Endometriyumda lamina epitelyalis (ok başı), endometriyum lamina propriyasında uterus bezleri(oklar). Bar: 20 µm.



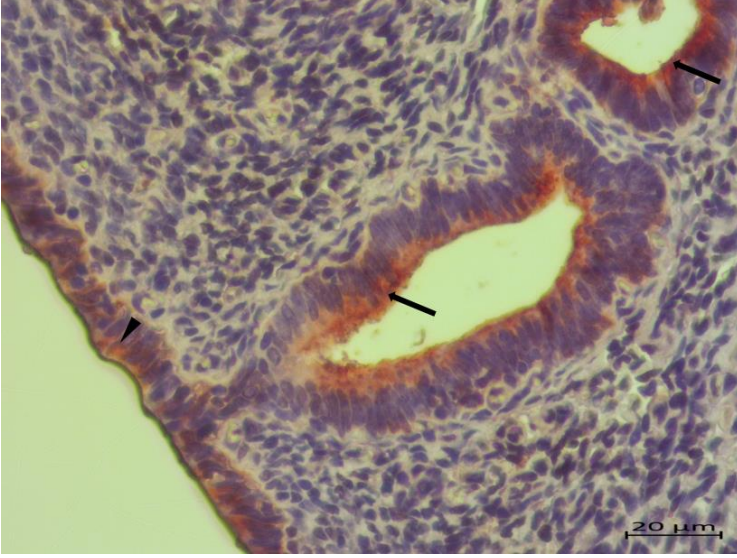
Şekil 3. Keçi uterus foliküler faz kesiti. Myometriyumda stratum vaskülare (yıldız). Bar: 20 µm.



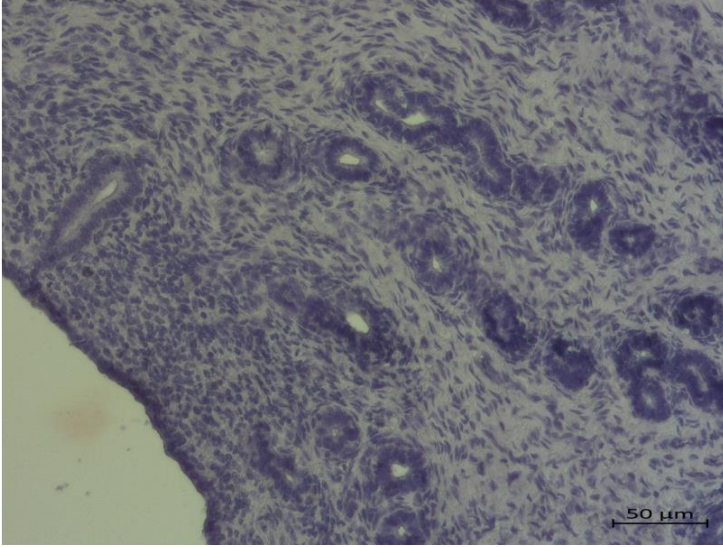
Şekil 4. Keçi uterus luteal faz kesiti. Endometriyumda lamina epitelyalis (ok başı), endometriyum lamina propriyasında uterus bezleri(oklar). Bar: 50 μ m.



Şekil 5. Keçi uterus luteal faz kesiti. Myometriyum (yıldız). Bar: 50 μ m.



Şekil 6. Keçi uterus luteal faz kesiti. Endometriyumda lamina epitelyalis (ok başı), endometriyum lamina propriyasında uterus bezleri(oklar). Bar: 20 µm.



Şekil 7. Keçi uterus kesiti. Negatif kontrol. Bar: 50 µm.

Tartışma

Endometrial otofaji gebelik dönemlerine göre değişken özelliktedir (Yang vd., 2019). Gebeliğin birinci periyodunda ikinci ve üçüncü periyoda göre daha fazla olarak belirlenmiştir (Choi vd., 2012, Mei vd., 2015). Gebe olmayanlarda uterusun üreme ve sekresyon basamaklarında epiteial otofaji benzer fakat sekresyon fazında stromal alanda otofajinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (Yang vd.,2019). Yapılan çalışmada da belirlenen sonuçlar uterus otofajisinin keçilerde üreme siklusu ve ovaryum fazlarına göre değişken olabileceği endometriumun epithelial alanda ve bazal katmanındaki bezlerde beclin 1 pozitifliği ile gösterilen otofajinin benzer olarak belirlendiği, stromal alanlarda ise epithelial ve glanduler alanda belirlenen beclin 1 (+) liğinin daha zayıf olduğu belirlenmiştir. Uterus otofaji araştırmalarında; uterus üzerine etkili hormonlarında bu organdaki otofajiyi etkilediği görülmüştür. Uterus otofajisi üzerine hormonların etkisi konusunda yapılan araştırmada östrojen, progesterone, FSH, androjenlerin otofajiyi direct ve indirekt olarak etkilediği belirlenmiştir (Zang vd., 2015). Keçilerde yapılan bu çalışmada da Beclin 1 dağılımındaki farklılığın üreme sezonu ve sezon dışında oluşan hormonal farklılıkların etkili olduğu düşünülmüştür.

.....

Kaynaklar

Amălinei, C., Păvăleanu, I. O. A. N. A., Grigoraş, A., Căruntu, I. D., Giuşcă, S. E., Avădănei, E. R., ... & Balan, R. A. (2018). The endometrial regeneration frontiers: from mechanisms to applications in regenerative medicine. *Rom J Morphol Embryol*, 59(2), 407-425.

Choi, J., Jo, M., Lee, E., Oh, Y. K., & Choi, D. (2012). The role of autophagy in human endometrium. *Biology of reproduction*, 86(3), 70-1.

Chun, Y., & Kim, J. (2018). Autophagy: an essential degradation program for cellular homeostasis and life. *Cells*, 7(12), 278.

Delgadillo, J. A., Leboeuf, B., & Chemineau, P. (1991). Decrease in the seasonality of sexual behavior and sperm production in bucks by exposure to short photoperiodic cycles. *Theriogenology*, 36(5), 755-770.

Geng, Q. R., Xu, D. Z., He, L. J., Lu, J. B., Zhou, Z. W., Zhan, Y. Q., & Lu, Y. (2012). Beclin-1 expression is a significant predictor of survival in patients with lymph node-positive gastric cancer.

Gwangwa, M. V., Joubert, A. M., & Visagie, M. H. (2018). Crosstalk between the Warburg effect, redox regulation and autophagy induction in tumourigenesis. *Cellular & molecular biology letters*, 23, 1-19.

He, C., & Levine, B. (2010). The beclin 1 interactome. *Current opinion in cell biology*, 22(2), 140-149.

Konrad, L., Kortum, J., Nabham, R., Gronbach, J., Dietze, R., Oehmke, F., ... & Tinneberg, H. R. (2018). Composition of the stroma in the human endometrium and endometriosis. *Reproductive Sciences*, 25(7), 1106-1115.

Li, B. X., Li, C. Y., Peng, R. Q., Wu, X. J., Wang, H. Y., Wan, D. S., ... & Zhang, X. S. (2009). The expression of beclin 1 is associated with favorable prognosis in stage IIIB colon cancers. *Autophagy*, 5(3), 303-306.

Li, Z., Chen, B., Wu, Y., Jin, F., Xia, Y., & Liu, X. (2010). Genetic and epigenetic silencing of the beclin 1 gene in sporadic breast tumors. *BMC cancer*, 10, 1-12.

Malpaux, B., Chemineu, P. and Pelletier, J. (1992). "Melatonin: Biosynthesis, physiological effects and clinical applications" CRC Press, Boca Raton Florida, 9. Melatonin and Reproduction in sheep and goats. USA.

Mei, J., Zhu, X. Y., Jin, L. P., Duan, Z. L., Li, D. J., & Li, M. Q. (2015). Estrogen promotes the survival of human secretory phase endometrial stromal cells via CXCL12/CXCR4 up-regulation-mediated autophagy inhibition. *Human reproduction*, 30(7), 1677-1689.

Mizushima, N. (2010). The role of the Atg1/ULK1 complex in autophagy regulation. *Current opinion in cell biology*, 22(2), 132-139.

Pattingre, S., Espert, L., Biard-Piechaczyk, M., & Codogno, P. (2008). Regulation of macroautophagy by mTOR and Beclin 1 complexes. *Biochimie*, 90(2), 313-323.

Peng, W., Liu, Y., Xu, W. J., & Xia, Q. H. (2013). Role of Beclin 1-dependent autophagy in cardioprotection of ischemic preconditioning. *Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]*, 33, 51-56.

Reggiori, F., Shintani, T., Chong, H., Nair, U., & Klionsky, D. J. (2005). Atg9 cycles between mitochondria and the pre-autophagosomal structure in yeasts. *Autophagy*, 1(2), 101-109.

Toton, E., Lisiak, N., Sawicka, P., & Rybczynska, M. (2014). Beclin-1 and its role as a target for anticancer therapy. *J Physiol Pharmacol*, 65(4), 459-467.

Uslu, D., & Uslu, S. (2024). Immunohistochemical Investigation of Autophagy in the Uterus during the First Trimester of Pregnancy in Rats. *Van Veterinary Journal*, 35(1), 59-63.

Wei, Y., Pattingre, S., Sinha, S., Bassik, M., & Levine, B. (2008). JNK1-mediated phosphorylation of Bcl-2 regulates starvation-induced autophagy. *Molecular cell*, 30(6), 678-688.

Weidberg, H., Shvets, E., & Elazar, Z. (2011). Biogenesis and cargo selectivity of autophagosomes. *Annual review of biochemistry*, 80, 125-156.

Yang, S., Wang, H., Li, D., & Li, M. (2019). Role of endometrial autophagy in physiological and pathophysiological processes. *Journal of Cancer*, 10(15), 3459.

Zhang, D., Li, J., Xu, G., Zhang, R., Zhou, C., Qian, Y., ... & Huang, H. (2015). Follicle-stimulating hormone promotes age-related endometrial atrophy through cross-talk with transforming

growth factor beta signal transduction pathway. *Aging cell*, 14(2), 284-287.

Zhang, Z., Lai, Q., Li, Y., Xu, C., Tang, X., Ci, J., ... & Li, Y. (2017). Acidic pH environment induces autophagy in osteoblasts. *Scientific reports*, 7(1), 46161.

Zhong, Z., Sanchez-Lopez, E., & Karin, M. (2016). Autophagy, inflammation, and immunity: a troika governing cancer and its treatment. *Cell*, 166(2), 288-298.

Zhou, J. Z., Way, S. S., & Chen, K. (2018). Immunology of the uterine and vaginal mucosae. *Trends in immunology*, 39(4), 302-314.

BÖLÜM VII

Dekübit Ülseri Yönetimi

İrem ŞENOYMAK¹

Giriş

Basınç yarası olarak da bilinen dekübit ülseri, genellikle kemik çıkıntıları üzerinde, deri veya altındaki dokuda lokalize bir yaralanmadır. Sıklıkla hastanın yatma durumuna göre basıncı taşıyan çıkıntı kemik noktalarında görülür. Bu yaralar genellikle hareketsizlikle ilişkilendirilir, ancak uygun olmayan alçılar veya diğer tıbbi cihazlar da bu yaralanmalara neden olabilir (Javaheri & Bluestein, 2008). Önlenabilir olmalarına rağmen, basınç yaraları bireyler ve toplumlar için önemli bir yük oluşturmaya devam etmektedir.

¹ İstanbul Üsküdar Devlet Hastanesi, Aile Hekimliği Uzmanı, 0000-0002-1137-2542
mail: ireemakman94@gmail.com

Patofizyoloji

Normal duyu, hareket kabiliyeti ve zihinsel durumu olan bireylerde, uzun süreli basınç durumları vücut pozisyonunu değiştirmeye yönelik bir geri bildirim yanıtını tetikler. Ancak bu yanıtın olmadığı veya zayıfladığı durumlarda, sürekli basınç doku iskemisine, yaralanmasına ve nekroza yol açar (Mervis & Phillips, 2019). Bu süreçte, arteriyel kapiller dolma basıncından (yaklaşık 32 mm Hg) ve venöz kapiller çıkış basıncından (yaklaşık 8 ile 12 mm Hg) fazla dış basınç, kan akışını engeller ve doku hipoksisine neden olur (Kosiak, 1961). İskemi sonrası kan akışının geri dönüşüyle meydana gelen reperfüzyon yaralanması, basınç yaralarına yol açan doku hasarının ek bir kaynağı olarak öne sürülmüştür. İskemik dokunun reperfüzyonu, reaktif oksijen türlerinin artan oluşumuna ve iltihabi bir yanıtın tetiklenmesine neden olabilir (Loerakker & ark., 2011). En yüksek basınçlar genellikle kemik ve kas arayüzünde meydana gelir; bu nedenle, cilt ülserasyonu görünür hale geldiğinde, büyük ihtimalle derin doku hasarı önceden oluşmuştur (Nola & Vistnes, 1980; Witkowski & Parish, 1982).

Epidemiyoloji

Basınç yaraları dünya çapında ciddi bir sorundur. Türkiye'de kesin veriler olmamakla birlikte, dünya genelinde olduğu gibi Türkiye'de de basınç ülserleri önemli bir sağlık sorunudur, özellikle yaşlı bakımı gibi yoğun bakım gerektiren durumlarda veya hastane ortamlarında bu tür yaralanmaların görülme olasılığı daha yüksektir (Kottner & ark., 2019a). Hastanede yatan hastalar arasında bildirilen yaygınlık %5 ila 15 arasında değişmektedir (Mervis & Phillips, 2019; Morton & Phillips, 2016). Yoğun bakım ünitelerinde ise bu

oran %25'lere kadar yükselmektedir (Vangilder, Macfarlane, & Meyer, 2008). Yapılan araştırmalar, nörolojik bozuklukları olan ve yatağa bağımlı hastaların basınç ülseri geliştirme riskinin %85'e kadar çıkabildiğini göstermektedir (Klitzman & ark., 1998).

Risk Grupları

Basınç yaralarını önlemek için risk altındaki hastaları belirlemek önemlidir. Kapsamlı bir öykü ve fizik muayene ile düzenli günlük izlem bu alanda önemli rol oynamaktadır. Birçok risk değerlendirme ölçeği geliştirilmiştir, ancak hepsi sınırlı güvenilirlik ve yetersiz öngörü değerine sahiptir, çünkü değerlendirme kişinin yetkinliğine ve etkili tedavi uygulanmasına bağlıdır. En yaygın kullanılan araç, Braden ölçeğidir. Bu ölçek; duyuşsal algı, cilt nemliliği, aktivite, hareketlilik, beslenme ve sürtünme ve kayma gibi altı kategoriden oluşan bir sayısal derecelendirmedir. Puanlar 6 ila 23 arasında değişir ve toplam puan ne kadar düşükse, ilişkilendirilen risk o kadar yüksektir (Jansen, Silva, & Moura, 2020). Braden risk ölçeği değerlendirme şeması Tablo 1'de gösterilmiştir.

19-23 puan → risk yok

15-18 puan → hafif risk

13-14 puan → orta risk

10-12 puan → yüksek risk

6-9 puan → çok yüksek risk

Genel olarak, bu ölçekler yalnızca sınırlı bir risk faktörü yelpazesini kapsar ve klinik değerlendirmenin yerine değil, klinik değerlendirmeye birlikte kullanılması daha uygundur (Hajhosseini, Longaker, & Gurtner, 2020).

Tablo 1: Braden risk ölçeği

Puanlama	1	2	3	4
Duyusal algılama	Tamamen sınırlı	Çok sınırlı	Hafif sınırlı	Bozulma yok
Nemlilik	Sürekli nemli	Çok nemli	Ara sıra nemli	Nadiren nemli
Aktivite	Yatağa bağımlı	Sandalyeye bağımlı	Ara sıra yürüyor	Sık sık yürüyor
Hareket	Tamamen hareketsiz	Çok sınırlı	Hafif sınırlı	Sınırlama yok
Beslenme	Çok kötü	Olasılıkla yetersiz	Yeterli	Kusursuz
Sürtünme ve Yırtılma	Sorun var	Potansiyel sorun	Sorun yok	
Toplam Puan				

Kaynak: Jansen, Silva, & Moura, 2020

Bası yarası oluşması için intrinsek ve ekstrinsek pekçok risk faktörü bulunmaktadır.

Ekstrinsek risk faktörleri

- Basınç
- Sürtünme
- Makaslama- yırtılma
- Nem- maserasyon

Intrinsek risk faktörleri

- Yaş
- Enfeksiyon
- Hipotansiyon- iskemi
- İmmobilite

- Malnütrisyon
- Kas kitlesinde azalma
- Komorbit durumlar (Nörolojik hastalıklar, spinal kord yaralanması...) olarak sıralanabilir (Kottner & ark., 2019b).

Dekübit ülserlerinin oluşumunu önlemek önemlidir çünkü yatış süresinin uzaması, morbidite artışı, psikososyal açıdan olumsuz etkilenmelerin yanı sıra sağlık bakım sisteminde bir kalite belirtecidir.

Evrelendirme

Ciltte basınca bağlı hasarın boyutunu tanımlamak için bir dizi evreleme sistemi geliştirilmiştir (Kottner & ark., 2020; Shea, 1975). En sık kullanılan sistem Ulusal Basınç Yaralanması Danışma Panelidir (NPIAP). Basınç yaralanmaları evreleme sistemleri kullanılarak sınıflandırılır ve tanımlanır. Evreleme sistemleri doku kaybının boyutunu ve basınç ve/veya yırtılmanın neden olduğu yaralanmanın fiziksel görünümünü tanımlar. Doğru bir görsel değerlendirme yapabilmek için, basınç yaralanması evrelemesi yalnızca yara yatağı temizlendikten sonra yapılmalıdır (Edsberg & ark., 2016).

Evre 1



Şekil 1: Evre 1 basınç yarası

Evre 1 basınç yarası, cildin hafif derecede zarar gördüğü bir durumu ifade eder. Bu yaralanma genellikle ciltte kızarıklık, ısı artışı veya şişlik gibi belirtilerle kendini gösterir, ancak cilt bütünlüğü genellikle korunur. Basınç altındaki sağlam cilt, açık bir ülserasyon olmadan, genellikle kemik çıkıntısı üzerinde lokalize bir alandır. Örneği Şekil-1’de gösterilmiştir.

Evre 2



Şekil 2: Evre 2 basınç yarası

Evre 2 basınç yarası, cildin yüzeyinde deri tabakasının kısmen yırtıldığı durumu ifade eder. Bu evrede epidermis ve dermis

zarar görebilir, ancak kemik veya kas dokuları, subkutan yağ dokusu açıkta görünmez. Nekroz yoktur. Evre 2 basınç yaraları genellikle kızarıklık, hafif kabuklanma veya açık bir yara şeklinde kendini gösterir. Büllöz formasyon olabilir. Bu yaralanmalar tedavi edilebilir ve uygun bakım ile iyileşebilirler, ancak ciddi basınç yaralarının ilerlemesini önlemek önemlidir. Örneği Şekil-2’de gösterilmiştir.

Evre 3



Şekil 3: Evre 3 basınç yarası

Evre 3 basınç yarası, cildin derin tabakalarına kadar ilerleyen ve yağ dokusunu etkileyen bir durumu ifade eder. Bu evrede yara, genellikle bir krater veya çukur şeklinde görünür ve çevresinde kızarıklık, irin, kötü koku, sıcaklık artışı ve akıntı gibi enfeksiyon belirtileri olabilir. Nekroz olabilir. Bu yara genellikle iyileşme sürecinde uzun bir tedavi gerektirir ve ciddi sağlık sorunlarına yol açabilir. Örneği Şekil-3’te gösterilmiştir.

Evre 4



Şekil 4: Evre 4 basınç yarası

Evre 4 basınç yarası, en ciddi basınç yara evresidir. Bu evrede yara, cilt ve deri altındaki tüm tabakaları (dermis, yağ dokusu ve kas) etkiler ve genellikle kemik veya kas dokusunu da içerir. Yara genellikle derin, büyük ve krater benzeri bir görünüme sahiptir. Bu evrede yara genellikle ciddi enfeksiyonlarla ilişkilidir ve uzun bir iyileşme süreci gerektirir. Örneği Şekil-4'te gösterilmiştir.

Evrelendirilemeyen Basınç Yarası



Şekil 5: Evrelendirilemeyen basınç yarası

Evrelendirilemeyen basınç yarası, genellikle derin ve ciddi bir yara olarak ortaya çıkar ve geleneksel basınç yarası evrelemesi ile tanımlanamaz. Bu tür yaralar genellikle derin dokuları etkiler ve iyileşme süreci daha zor olabilir. Üzerindeki skar veya nekroz dokusu sebebiyle doku hasarının gizlendiği fakat cilt bütünlüğünün tamamen bozulduğu yara tipidir. Evrelendirilemeyen basınç yaraları genellikle derin dokuları ve bazen de kemikleri etkilediği için ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Bu nedenle, erken teşhis ve uygun tedavi önemlidir. Örneği Şekil-5'te gösterilmiştir.

Derin Doku Basınç Yaralanması



Şekil 6: Derin doku basınç yarası

Derin doku basınç yarası, genellikle cilt altı dokuları, kaslar ve hatta kemik gibi daha derin dokuları etkileyen bir basınç yarası türüdür. Bu tür yaralar sürekli basınca maruz kalan bölgelerde gelişir ve ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Lokalize kalıcı, solmayan mor veya kestane rengi deskolorasyon vardır, ancak cilt sağlamdır. Kemik-kas arayüzünde uzun süreli basınç veya yırtılma nedeniyle

altta yatan dokunun hasar görmesi sonucu oluşur. Tedavi genellikle yaranın iyileşmesini teşvik etmeye ve enfeksiyon riskini azaltmaya yönelik olacaktır. Örneği Şekil-6'da gösterilmiştir.

Tedavi

Basınç ülserleri erken evrelerdeyken, hastalar evde tedavi edebilirler. En önemli aşama basıncın kaldırılmasıdır. Sık sık pozisyon değiştirmek ülserlerin iyileşmesine yardımcı olabilir ve yeni ülserlerin oluşmasını engelleyebilir. Evre 1 ve 2 olan yaralar iki hafta içinde iyileşebilirken Evre 3 ve 4 olan yaraların iyileşmesi aylarca uzayabilmektedir (Dini, Bertone, & Romanelli, 2006).

Basınç ülserleri, cilde stres uygulamamak için periyodik olarak pozisyon değiştirmek suretiyle önlenabilir. Diğer stratejiler arasında cilde iyi bakım yapmak, iyi beslenmek ve sıvı alımını sağlamak, sigarayı bırakmak, stresi yönetmek bulunur. Aynı zamanda enfeksiyondan koruma ve nekrotik dokunun debridmanı (cerrahi veya enzimatik) ve düzenli ve uygun malzeme ile yara bakımı yara iyileşmesini destekler (Boyko, Longaker, & Yang, 2018).

Kullanılacak ürün seçimi, tedavi edilen yaranın boyutu, derinliği, şekli ve yeri, eksüda veya tünel varlığı, yara yatağındaki doku türü ve çevredeki cilt durumu gibi faktörler dikkate alınarak yapılmalıdır. Bir dolgu malzemesinin diğerine üstünlüğünü gösteren kesin kanıt olmadığını belirtmek önemlidir. Ayrıca, ülserin çevresindeki cildin aşırı nemden ve sürtünmeden korunması, iyileşme için önem taşır. Kullanılan ürün düzenli olarak değiştirilmeli, kontaminasyondan kaçınılmalıdır (Boyko & ark., 2018).

Gazlı dolgu malzemeleri: Gelişmiş dolgu malzemelerinin ortaya çıkması, gazlı dolgu malzemelerini başka alternatif olmadığında ıslak pansuman için başvurulacak bir seçenek haline getirmiştir. Malzemeler ucuz olsa da sık sık değiştirilmesi gerekir. Doğru uygulandığında, yara iyileşmesi için gerekli nemli ortamın korunmasına yardımcı olurlar ve gazlı malzeme, yapışkan yapısı nedeniyle pansuman değişiklikleri sırasında biyofilm ve az miktarda nekrotik dokuya yüzeyel debridman yapar (Fleck, 2009).

Alginate dolgu malzemeleri: Alginate, orta- yüksek miktarda akıntılı yaralar için ideal çok emici bir malzemedir (Şekil-7). Ağırlığının birkaç katına kadar emebilir ve aljinat, yara yüzeyiyle temas ettiğinde pansuman çıkarıldığında kaldırılabilen veya steril salinle durulanabilen bir jel oluşturur böylece düzensiz veya tünel şeklindeki yaralara, cepli yaralara iyi uyum sağlayarak boşlukları doldurur. Enfekte yaraların tedavisinde kullanılabilir ve çoğu dolgudan daha uzun süre (2-3 gün) değiştirilmeden yarada bırakılabilirler (Dumville & ark., 2015).



Şekil 7: Alginate dolgu malzemesi

Köpük dolgu malzemeleri: Poliüretandan yapılmış yarı geçirgen bir malzemedir üretilir. Orta- yüksek emiciliğe sahiptirler ve enfekte yaralarda da kullanılabilirler (Şekil-8). Köpük dolgu malzemeleri genellikle bası yaralarının önlenmesinde, eskarın ayrılması ve granülasyon dokusu aşamasında kullanılır çünkü basıncı dağıtıp yastıklama sağlarlar (Walker & ark., 2017).



Şekil 8: Köpük dolgu malzemesi

Hidrokolloid dolgu malzemeleri: Köpük veya film poliüretan malzemedir yapılmıştır ve içinde bir jelatin veya sodyum karboksimetilselüloz bazlı jel malzeme bulundurur; bu da emicilik yeteneği kazandırır (Şekil-9). Emme kapasitesi minimal- orta seviyededir. Yara yerini 2 cm aşacak şekilde uygulanır. Genellikle enfekte olmayan Evre 2 ve 3 bası yaralarında, granülasyon dokusu ve epitelizeasyon aşamasında kullanımı önerilir (Zheng & Li, 2015).



Şekil 9: Hidrokolloid dolgu malzemesi

Hidrojel dolgu malzemeleri: Jel bazlıdır ve %90 su içerir. Bu nedenle, kuru veya dehidre olmuş yaralar için idealdir ve genellikle granülasyon dokusunun üzerine uygulanırlar (Şekil-10). Günlük veya haftada 3 kere değiştirilmelidir. Hidrojin yerinden oynamasını ve dehidrasyonunu önlemek için daha dayanıklı bir dolgu malzemesi ile örtülmelidir (Boyko & ark., 2018).



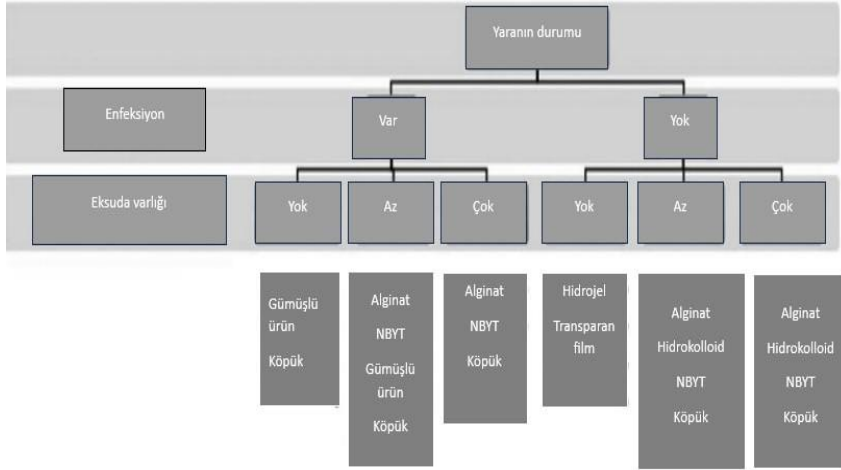
Şekil 10: Hidrojel dolgu malzemesi

Gümüş içeren dolgu malzemeleri: Gümüşün bakterisidal özellikleri enfekte yaralarda kullanım için idealdir. Bu dolgu

malzemesi, enfeksiyonun temizlendikten sonra kesilmelidir çünkü keratinositler ve fibroblastlar için toksiktir ve uzun süreli kullanımı yara iyileşmesini geciktirebilir. Gümüş genellikle köpük ve alginate dolgu malzemelerine dahil edilir (Trial & ark., 2010).

Film örtüler: Şeffaf film dolgu malzemeleri, derinin sağlam kaldığı Evre 1-2 bası yaralarını korumak için kullanılır. İdrar, dışkı ve diğer vücut sıvılarına karşı bir bariyer oluştururlar. En basit kapama yöntemidir, nem dengesini korur, transparan olması sebebiyle yaranın gözlenmesine elverişlidir ve günlerce yerinde bırakılabilir. Yarı geçirgendir, temiz, eksudasız, epitelizasyon bekleyen yaralarda, cerrahi kesi üzerinde veya diğer ürünlerin üzerine kullanılabilir (Dutra & ark., 2015).

VAC/NPWT: Topikal negatif basınç terapisi özellikle Evre 3 ve 4 yaralarda düşünülmelidir. Yara içine yerleştirilen bir tüp yardımıyla yaradaki eksüda uzaklaştırılır. Üzerinde köpük materyal ve her ikisini kaplayan transparan film mevcuttur. Bu sayede hava geçirmeyen bir ortam oluşturulur. Bağlantı tüpü negatif basınç meydana getiren araca bağlıdır ve köpük materyal sayesinde bu negatif basınç yaranın her yerine eşit dağılır. Topikal negatif basınç terapisi yaradaki eksüdayı ve ödemi uzaklaştırır, bakteri miktarını azaltır ve anjiogenez ve yara iyileşmesini indükler (Daeschlein, 2013).



Şekil 11: Yara tedavisinde ürün seçim algoritması

Kaynak: Nola & Vistnes, 1980

Sonuç

Sonuç olarak bası yarasını önlemek için erken tanı, doğru evreleme, uygun tedavi ve multidisipliner yaklaşım gerekir. Medikal bakım dışında hasta yakınları ve bakım verenler bilgilendirilmeli evdeki ortam yara açılmasını önleyecek şekilde düzenlenmelidir. Pamuklu hava alan kıyafetler kullanılması, sentetik olmayan terletmeyen çarşaf tercihi, hastaların mobilizasyonu sırasında mümkün oldukça kaydırarak değil taşıyarak hareket ettirilmesi, inkontinansın kontrolü ve nutrisyonel destek önemlidir. Yapılan müdahaleler takip edilmeli ve kayıt altına alınmalıdır. Bası yarası için risk taşıyan hastaların bakım verenlerine özel eğitim programları hazırlanmalıdır.

Kaynakça

Boyko, T. V., Longaker, M. T., & Yang, G. P. (2018). Review of the Current Management of Pressure Ulcers. *Advances in Wound Care*, 7(2), 57–67. <https://doi.org/10.1089/wound.2016.0697>

Dini, V., Bertone, M., & Romanelli, M. (2006). Prevention and management of pressure ulcers. *Dermatologic Therapy*, 19(6), 356–364. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2006.00094.x>

Dumville, J. C., Keogh, S. J., Liu, Z., Stubbs, N., Walker, R. M., & Fortnam, M. (2015). Alginate dressings for treating pressure ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(5). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011277.pub2>

Dutra, R. A. A., Salomé, G. M., Alves, J. R., Pereira, V. O. S., Miranda, F. D., Vallim, V. B., ... Ferreira, L. M. (2015). Using transparent polyurethane film and hydrocolloid dressings to prevent pressure ulcers. *Journal of Wound Care*, 24(6), 268–275. <https://doi.org/10.12968/jowc.2015.24.6.268>

Edsberg, L. E., Black, J. M., Goldberg, M., McNichol, L., Moore, L., & Sieggreen, M. (2016). Revised National Pressure Ulcer Advisory Panel Pressure Injury Staging System: Revised Pressure Injury Staging System. *Journal of Wound, Ostomy & Continence Nursing*, 43(6), 585–597. <https://doi.org/10.1097/WON.0000000000000281>

Fleck, C. A. (2009). Why ‘wet to dry’? *The Journal of the American College of Certified Wound Specialists*, 1(4), 109–113. <https://doi.org/10.1016/j.jcws.2009.09.003>

Hajhosseini, B., Longaker, M. T., & Gurtner, G. C. (2020). Pressure Injury. *Annals of Surgery*, 271(4), 671–679. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003567>

Jansen, R. C. S., Silva, K. B. D. A., & Moura, M. E. S. (2020). Braden Scale in pressure ulcer risk assessment. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 73(6), e20190413. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2019-0413>

Javaheri, & Bluestein. (2008). Pressure Ulcers: Prevention, Evaluation, and Management. *Am Fam Physician.*, 78(10), 1186–1194.

Klitzman, B., Kalinowski, C., Glasofer, S. L., & Rugani, L. (1998). Pressure ulcers and pressure relief surfaces. *Clinics in Plastic Surgery*, 25(3), 443–450.

Kosiak, M. (1961). Etiology of decubitus ulcers. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 42, 19–29.

Kottner, J., Cuddigan, J., Carville, K., Balzer, K., Berlowitz, D., Law, S., ... Haesler, E. (2019a). Prevention and treatment of pressure ulcers/injuries: The protocol for the second update of the international Clinical Practice Guideline 2019. *Journal of Tissue Viability*, 28(2), 51–58. <https://doi.org/10.1016/j.jtv.2019.01.001>

Kottner, J., Cuddigan, J., Carville, K., Balzer, K., Berlowitz, D., Law, S., ... Haesler, E. (2019b). Prevention and treatment of pressure ulcers/injuries: The protocol for the second update of the international Clinical Practice Guideline 2019. *Journal of Tissue Viability*, 28(2), 51–58. <https://doi.org/10.1016/j.jtv.2019.01.001>

Kottner, J., Cuddigan, J., Carville, K., Balzer, K., Berlowitz, D., Law, S., ... Haesler, E. (2020). Pressure ulcer/injury classification today: An international perspective. *Journal of Tissue Viability*, 29(3), 197–203. <https://doi.org/10.1016/j.jtv.2020.04.003>

Loerakker, S., Manders, E., Strijkers, G. J., Nicolay, K., Baaijens, F. P. T., Bader, D. L., & Oomens, C. W. J. (2011). The effects of deformation, ischemia, and reperfusion on the development of muscle damage during prolonged loading. *Journal of Applied Physiology*, 111(4), 1168–1177. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00389.2011>

Mervis, J. S., & Phillips, T. J. (2019). Pressure ulcers: Pathophysiology, epidemiology, risk factors, and presentation. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 81(4), 881–890. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.12.069>

Morton, L. M., & Phillips, T. J. (2016). Wound healing and treating wounds. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 74(4), 589–605. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.08.068>

Nola, G. T., & Vistnes, L. M. (1980). Differential Response of Skin and Muscle in the Experimental Production of Pressure Sores: Plastic and Reconstructive Surgery, 66(5), 728–733. <https://doi.org/10.1097/00006534-198011000-00008>

Shea, J. D. (1975). Pressure sores: Classification and management. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (112), 89–100.

Trial, C., Darbas, H., Lavigne, J.-P., Sotto, A., Simoneau, G., Tillet, Y., & Toét, L. (2010). Assessment of the antimicrobial

effectiveness of a new silver alginate wound dressing: A RCT. *Journal of Wound Care*, 19(1), 20–26. <https://doi.org/10.12968/jowc.2010.19.1.46095>

Vangilder, C., Macfarlane, G. D., & Meyer, S. (2008). Results of nine international pressure ulcer prevalence surveys: 1989 to 2005. *Ostomy/Wound Management*, 54(2), 40–54.

Walker, R. M., Gillespie, B. M., Thalib, L., Higgins, N. S., & Whitty, J. A. (2017). Foam dressings for treating pressure ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(10). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011332.pub2>

Witkowski, J. A., & Parish, L. C. (1982). Histopathology of the decubitus ulcer. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 6(6), 1014–1021. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(82\)70085-4](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(82)70085-4)

Zheng, X., & Li, J. (2015). Comparison of the treatment of hydrocolloid and saline gauze for pressure ulcer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 8(11), 20869–20875.

Daeschlein G. (2013). Antimicrobial and antiseptic strategies in wound management. *International wound journal*, 10 Suppl 1(Suppl 1), 9–14. <https://doi.org/10.1111/iwj.12175>

BÖLÜM VIII

Hypouricemia

Erdinç ŞENGÜLDÜR

Introduction

Uric acid is a substance produced by the metabolism of purine nucleotides. Most of the uric acid produced in the body is excreted by the kidneys. The remaining minor portion is excreted through the intestines (Saito Y & et al., 2021). Because of its antioxidant capacity, uric acid is an important molecule for the human body. Uric acid plays an important role in the process of scavenging and destroying superoxide, hydroxyl and free oxygen radicals. Changes in serum uric acid (SUA) level will lead to fluctuations in the antioxidant capacity of the body. Low SUA level indicates that antioxidant capacity is also decreased and oxidative stress on all tissues and organs will increase (Crawley WT & et al., 2022, Kanda E & et al., 2015).

In many studies in the literature, the threshold for hypouricaemia has been determined as <2mg/dl. The prevalence of

hypouricaemia in the community is around 2% in inpatients and 0.5% in outpatients (Ogino K & et al., 1991). The prevalence of hypouricaemia also differs between genders, and the rate of being hypouricaemic is higher in the female population (Makinouchi R & et al., 2023).

Pathologies that may develop due to hyperuricaemia have been known for some time and there are many studies on hyperuricaemia in the literature. Hyperuricaemia is known to be involved in the development of gout, diabetes mellitus, cardiovascular diseases and chronic renal failure (Bos MJ & et al., 2006, Tamariz L & et al., 2011). Until recently, hypouricaemia was regarded as an insignificant result which had no clinical importance and was detected incidentally in screening studies. Recent studies have shown that low SUA levels may also play a role in the development of Alzheimer's disease, cardiovascular diseases, chronic renal failure and hypertension (Kanda E & et al., 2015, Miake J & et al., 2023, Matsuo H & et al., 2008, D'Silva KM & et al., 2021).

Causes of Hypouricaemia

Decreased Production

The most common reason for the decrease in uric acid production is the usage of allopurinol. Allopurinol is an inhibitor of xanthine oxidase enzyme which is involved in uric acid production. Hypouricaemia due to decreased production also develops in the case of defects in genes encoding xanthine oxidase enzyme. The causes of decreased uric acid production can be analysed in two groups as hereditary and acquired.

Hereditary Causes: Xanthine oxidase is an enzyme which catalyses the conversion of hypoxanthine to xanthine and xanthine to uric acid. Hereditary xanthinuria occurs if patient has xanthine oxidase deficiency. Hereditary xanthinuria is an autosomal recessive disease. Increased urinary excretion of xanthine, which is not very soluble in water, results to stones in the kidney in about one third of patients. If xanthine crystals accumulate in the muscles, myopathic symptoms may develop. The reaction in which inosine, deoxynosine and deoxyguanosine are phosphorylated to purine bases is catalysed by the enzyme purine nucleoside phosphorylase. In deficiency of this enzyme, hypouricaemia, growth retardation and immunosuppression are observed (Ramsdell CM & Kelley WN, 1973, Levartovsky D & et al., 2000, Seegmiller JE, 1968).

Acquired Causes: Use of xanthine oxidase enzyme inhibitors such as allopurinol is a common cause of hypouricaemia. Since xanthine oxidase activity in the liver will also be damaged in advanced liver diseases, hypouricaemia develops due to a decrease in uric acid production (Michelis MF & et al., 1974).

Increased Oxidation

In humans, uric acid is a metabolic end product since there is no uricase enzyme providing uric acid destruction. Derivatives of uricase enzyme used for therapeutic purposes cause hypouricaemia by increasing uric acid degradation (Sundy JS & et al., 2008).

Increased Uric Acid Excretion

Hereditary Causes: The problem in most of the patients is a mutation in a gene which codes a protein called uric acid transporter 1 (URAT1). URAT1 is responsible for bigger part of uric

acid reabsorption in proximal tubes of kidney. Patients that are homozygous for URAT1 mutations characteristically have serum uric acid concentrations of less than 1.0 mg/dL. Urinary tract stones are much more common in patients with URAT 1 defects than in the general population. These patients may also develop exercise-induced acute kidney injury (EIAKI) GLUT9 is also an important uric acid transporter protein. The disease that occurs in mutation of the gene encoding the GLUT9 protein is called familial renal hypouricaemia. Urinary system stones and EIAKI may also occur due to GLUT9 defect. In homozygous individuals with the gene mutation, hypouricaemia is more profound. In GLUT9 dysfunction, uric acid reabsorption is completely impaired, an effect that is relatively mild in URAT1 defects. (Enomoto A & et al., 2002, Ichida K & et al., 2004).

Acquired Causes: In Fanconi syndrome, uric acid reabsorption in the proximal renal tubules is impaired. The reabsorption of phosphate, glucose and amino acids is also greatly affected. Rare diseases such as cystinosis, haematological diseases such as multiple myeloma in which renal function is severely affected, and drugs are effective in the development of Fanconi syndrome. (Izzedine H & et al., 2003).

Sodium and uric acid are reabsorbed together in the renal proximal tubules; therefore, hypouricaemia develops in individuals given large volumes of iv fluid therapy with sodium-containing fluids, as uric acid reabsorption decreases along with sodium reabsorption (Cappuccio FP & et al., 1993). In patients with sodium restriction, hyperuricaemia is the expected result as reabsorption of

uric acid will increase along with sodium in the kidneys (Egan BM & Lackland DT, 2000, Ruppert M & et al., 1991).

Drugs can change many metabolic balances in the body. There are also drugs that reduce the reabsorption of uric acid from the kidney proximal tubules, causing hypouricemia. Drugs called probenacid and benzbromarone inhibit many uric acid transporters in the kidney proximal tubules. It is not correct to say that these drugs are specific for any uric acid transport protein. Some drugs can also inhibit specific uric acid transporters, such as the effect of the drug lesinurad on OAT4 and URAT1. (Perez-Ruiz F & et al., 2016, Fleischmann R & et al., 2014). There are other medications that increase uric acid excretion by reducing uric acid reabsorption. Trimethoprim-sulfamethoxazole antibiotic, which is frequently used in urinary tract infections, is a drug that increases uric acid excretion. Acetylsalicylic acid, one of the most commonly used drugs all over the world, also increases uric acid excretion. (Chertow GM et al., 1996). Fenofibrates, which are widely used drugs due to their anticholesterol effects, are drugs that increase uric acid excretion through their effects on URAT1. (Uetake D & et al., 2010). Losartan is an antihypertensive drug that works by blocking angiotensin receptors. Cyclosporine, given to provide immunosuppression in organ transplant recipients, also causes hyperuricemia. The use of losartan to treat hyperuricemia in these patients is a frequently used treatment. Drugs in the angiotensin converting enzyme inhibitor group also have a uric acid lowering effect, but this effect is not as strong as that of losartan. (Minghelli G & et al., 1998).

Cytokines are mediators released from various cells in case of inflammation in the body. cytokines are known to reduce uric acid

reabsorption by acting on renal proximal tubules. Systemic inflammatory response is also activated in the body during acute exacerbation periods of gout. During the exacerbation periods of gout, which is actually a disease that develops due to hyperuricaemia, patients may be normouricaemic because cytokine release increases in the body and this reduces uric acid reabsorption (Ayvazian JH & Ayvazian IF, 1963). In sepsis patients, uric acid reabsorption decreases by a similar mechanism. Sepsis patients are prone to hypouricaemia due to this effect of cytokines.

Complications of Hypouricaemia

Until recently, hypouricaemia was considered as an insignificant finding that was not associated with any clinical condition and was diagnosed incidentally. Recent studies have shown that hypouricaemia may play a role in the aetiology of a number of diseases.

Kidney Injury: Renal failure after exercise in patients with familial renal hypouricaemia is called EIAKI. Symptoms usually begin within 6-12 hours after physical activity. Nausea and vomiting are observed and patients describe severe abdominal and back pain. Blood tests may reveal elevated creatine levels. During the treatment process, some of the patients may require dialysis, but most of the patients are expected to recover and their kidney function is expected to be restored. A small proportion of patients develop irreversible kidney damage, these patients continue their lives as chronic renal failure patients. When the literature is analysed, it is seen that there is not enough data on the frequency of EIAKI (Ichida K & et al., 2004).

There is more than one answer to the question of the mechanism by which EIACI develops. Oxygen radicals are generated intensively in the body during physical exercise. Familial renal hypouricaemia patients with low SUA levels are deprived of the antioxidant effect of uric acid. Reactive oxygen metabolites formed during physical activity cause vasoconstriction in the renal circulation and renal ischaemia. Increased oxygen radicals directly cause oxidative damage to the renal tubules and renal failure develops due to acute tubular necrosis. Purine metabolism and thus uric acid production increases due to physical exercise. uric acid excretion increases due to increased uric acid production. The dense uric acid accumulated in the renal tubules begins to precipitate and the functions of the tubules rapidly deteriorate (Paller MS, Hoidal JR & Ferris TF, 1984).

Urinary System Stones: It is known that urinary system stone formation in patients with renal hypouricaemia is higher than in the normal population (Frank M, Many M & Sperling O, 1979, Hisatome I & et al., 1993, Dinour D & et al. 2010). In patients with renal hypouricaemia, uric acid reabsorption is impaired, but uric acid production is the same as in normal individuals. Since the amount of uric acid produced daily does not change, the amount of uric acid in the 24-hour urine of patients with renal hypouricaemia is similar to that of healthy individuals. From this point of view, it seems unreasonable that urinary system stone formation is higher in patients with renal hypouricaemia compared to the normal population. On the other hand, hypercalciuria is also present in patients with renal hypouricaemia, although the mechanism is

unknown. This may be useful in explaining the high incidence of urinary system stones (Sperling O, 2006).

New findings: Hyperuricaemia has been shown to be a risk factor for cardiovascular diseases, cardiovascular mortality and all cause mortality by many studies in the literature. In recent studies, it has been found that hypouricaemia is also a risk factor for cardiovascular diseases, cardiovascular and all cause mortality and SUA levels have a u-shaped effect for these conditions (D'Silva KM & et al., 2021, Otani N & et al., 2022, Kawasoe S & et al., 2019, Koo BS & et al., 2021). In a study conducted in Japan, it was reported that SUA levels also showed a u-shaped effect in the development of hypertension and hypouricemia caused the development of hypertension like hyperuricemia (Koto R & et al., 2023).

Conclusion:

Hypouricaemia is not an incidental finding with no clinical significance as previously thought. Recent studies have shown that SUA level may have a u-shaped effect for many diseases. New studies in the domain of hypouricaemia will contribute to this corner of the literature which is still limited.

References

1. Saito Y, Tanaka A, Node K, et al. Uric acid and cardiovascular disease: A clinical review. *J Cardiol*. 2021;78(1):51-57.
2. Crawley WT, Jungels CG, Stenmark KR, et al. U-shaped association of uric acid to overall-cause mortality and its impact on clinical management of hyperuricemia. *Redox Biol*. 2022;51:102271.
3. Kanda E, Muneyuki T, Kanno Y, et al. Uric acid level has a U-shaped association with loss of kidney function in healthy people: a prospective cohort study. *PLoS One*. 2015;10(2):e0118031.
4. Ogino K, Hisatome I, Saitoh M, et al. Clinical significance of hypouricemia in hospitalized patients. *J Med*. 1991;22(2):76-82.
5. Makinouchi R, Koyama T, Machida S, et al. Hypouricemia in the emergency department: A retrospective, single-center study. *Health Sci Rep*. 2023;6(8):e1467.
6. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study. *Stroke*. 2006;37(6):1503-1507.
7. Tamariz L, Harzand A, Palacio A, et al. Uric acid as a predictor of all-cause mortality in heart failure: a meta-analysis. *Congest Heart Fail*. 2011;17(1):25-30.
8. Miake J, Hisatome I, Tomita K, et al. Impact of Hyper- and Hypo-Uricemia on Kidney Function. *Biomedicines*. 2023;11(5):1258.

9. Matsuo H, Chiba T, Nagamori S, et al. Mutations in glucose transporter 9 gene SLC2A9 cause renal hypouricemia. *Am J Hum Genet.* 2008;83(6):744-751.
10. D'Silva KM, Yokose C, Lu N, et al. Hypouricemia and Mortality Risk in the US General Population. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021;73(8):1171-1179.
11. Ramsdell CM, Kelley WN. The clinical significance of hypouricemia. *Ann Intern Med.* 1973;78(2):239-242.
12. Levartovsky D, Lagziel A, Sperling O, et al. XDH gene mutation is the underlying cause of classical xanthinuria: a second report. *Kidney Int.* 2000;57(6):2215-2220.
13. Seegmiller JE. Xanthine stone formation. *Am J Med.* 1968;45(5):780-783.
14. Michelis MF, Warms PC, Fusco RD, et al. Hypouricemia and hyperuricosuria in Laennec cirrhosis. *Arch Intern Med.* 1974;134(4):681-683.
15. Sundy JS, Becker MA, Baraf HS, et al. Reduction of plasma urate levels following treatment with multiple doses of pegloticase (polyethylene glycol-conjugated uricase) in patients with treatment-failure gout: results of a phase II randomized study. *Arthritis Rheum.* 2008;58(9):2882-2891.
16. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature.* 2002;417(6887):447-452.
17. Ichida K, Hosoyamada M, Hisatome I, et al. Clinical and molecular analysis of patients with renal hypouricemia in Japan-

influence of URAT1 gene on urinary urate excretion. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(1):164-173.

18. Izzedine H, Launay-Vacher V, Isnard-Bagnis C, et al. Drug-induced Fanconi's syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(2):292-309.
19. Cappuccio FP, Strazzullo P, Farinaro E, et al. Uric acid metabolism and tubular sodium handling. Results from a population-based study. *JAMA.* 1993;270(3):354-359.
20. Egan BM, Lackland DT. Biochemical and metabolic effects of very-low-salt diets. *Am J Med Sci.* 2000;320(4):233-239.
21. Ruppert M, Diehl J, Kolloch R, et al. Short-term dietary sodium restriction increases serum lipids and insulin in salt-sensitive and salt-resistant normotensive adults. *Klin Wochenschr.* 1991;69 Suppl 25:51-57.
22. Perez-Ruiz F, Sundy JS, Miner JN, et al. Lesinurad in combination with allopurinol: results of a phase 2, randomised, double-blind study in patients with gout with an inadequate response to allopurinol. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6):1074-1080.
23. Fleischmann R, Kerr B, Yeh LT, et al. Pharmacodynamic, pharmacokinetic and tolerability evaluation of concomitant administration of lesinurad and febuxostat in gout patients with hyperuricaemia. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(12):2167-2174.

24. Chertow GM, Seifter JL, Christiansen CL, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole and hypouricemia. *Clin Nephrol.* 1996;46(3):193-198.
25. Uetake D, Ohno I, Ichida K, et al. Effect of fenofibrate on uric acid metabolism and urate transporter 1. *Intern Med.* 2010;49(2):89-94.
26. Minghelli G, Seydoux C, Goy JJ, et al. Uricosuric effect of the angiotensin II receptor antagonist losartan in heart transplant recipients. *Transplantation.* 1998;66(2):268-271.
27. Ayvazian JH, Ayvazian IF. Changes in serum and urinary uric acid with the development of symptomatic gout. *J Clin Invest.* 1963;42(11):1835-1839.
28. Paller MS, Hoidal JR, Ferris TF. Oxygen free radicals in ischemic acute renal failure in the rat. *J Clin Invest.* 1984;74(4):1156-1164.
29. Frank M, Many M, Sperling O. Familial renal hypouricaemia: two additional cases with uric acid lithiasis. *Br J Urol.* 1979;51(2):88-91.
30. Hisatome I, Tanaka Y, Kotake H, et al. Renal hypouricemia due to enhanced tubular secretion of urate associated with urolithiasis: successful treatment of urolithiasis by alkalization of urine K⁺, Na⁺-citrate. *Nephron.* 1993;65(4):578-582.
31. Dinour D, Gray NK, Campbell S, et al. Homozygous SLC2A9 mutations cause severe renal hypouricemia. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(1):64-72.

32. Sperling O. Hereditary renal hypouricemia. *Mol Genet Metab.* 2006;89(1-2):14-18.
33. Otani N, Ouchi M, Misawa K, et al. Hypouricemia and Urate Transporters. *Biomedicines.* 2022;10(3):652.
34. Kawasoe S, Ide K, Usui T, et al. Distribution and Characteristics of Hypouricemia within the Japanese General Population: A Cross-Sectional Study. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(3):61.
35. Koo BS, Jeong HJ, Son CN, et al. Distribution of serum uric acid levels and prevalence of hyper- and hypouricemia in a Korean general population of 172,970. *Korean J Intern Med.* 2021;36:264-272.
36. Koto R, Sato I, Kuwabara M, et al. The Association Between Hypouricemia and Cardiometabolic Diseases: Analyzing Nationwide Data From Medical Checkup and Health Insurance Records. *J Clin Rheumatol.* 2023;29(2):59-67.

BÖLÜM IX

Demir Eksikliği Anemisi ve Ani Sensörinöral İşitme Kaybı Arasındaki İlişki

Füsun SUNAR¹
Sevde ÇEVİK²

Giriş

Anemi, diğer adı ile kansızlık, herhangi bir sebepten dolayı eritrositlerin sayısının ve/veya eritrositlerin içerisinde yer alan hemoglobin seviyesinin normal sınırların altına düşmesi ile meydana gelen bir hematolojik bozukluktur (Bektaş, 2010; Madu & Ughasoro, 2017; Powell & Achebe, 2016; Válka & Čermák, 2018). Aneminin yaygın görülen tıbbi problemler arasında yer aldığı ve dünya nüfusunun üçte birini etkilediği bilinmektedir (Cascio & DeLoughery, 2017; Chaparro & Suchdev, 2019). Dünya çapında prevalansının yüksek olmasının yanı sıra “Küresel Hastalık Yüğü”

¹ Prof. Dr., Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Tıp Fak., Temel Tıp Bil. Böl., Karaman/Türkiye, 0000-0002-8746-5921, fusunsunar@kmu.edu.tr

² Odyoloji Tezli YL Öğrencisi, KTO Karatay Ün., Lisansüstü Eğitim Enst., Konya/Türkiye, 0000-0002-9441-5893, sevdecevik103@gmail.com

isimli araştırmada en yaygın görülen beşinci hastalığın demir eksikliği anemisi olduğu belirtilmiştir. Anemi, çeşitli sebeplerden ve karmaşık patomekanizmalardan meydana gelebilmektedir. Özellikle cinsiyet, yaş ve coğrafi dağılım açısından oldukça değişkenlik gösterebilmektedir (Marton & ark., 2020). Yaşlılık, kalp yetmezliği, yetersiz beslenme, kronik rahatsızlıklar, Talassemi sendromu varlığı, kurşun zehirlenmesi, bakır eksikliği, B12 vitamini eksikliği, folik asit eksiliği ve demir eksikliği gibi farklı birçok sebepten kaynaklı anemi meydana gelebilmektedir (Bektaş, 2010; Chopra & Anker, 2020; Stauder & ark., 2018). Aneminin birçok etkeni olduğu gibi birçok etkisi de vardır. Aneminin semptomları altında yatan sebepten bağımsız olarak benzerlik göstermektedir. Hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda aneminin yaşam kalitesini olumsuz etkilediği ve yorgunluk, uyku hali, egzersiz sırasında nefes darlığı, soğuk intoleransı, iştahsızlık, uyuşukluk, baş ağrısı, soluk ten, kulak çınlaması, bilişsel ve entelektüel işlevlerde bozulma, sinirlilik ve dikkat eksikliği gibi durumların görüldüğü belirtilmiştir (Baş, 2019).

Bazı  alışmalar, anemi ile ilgili yukarıda bahsedilen semptomların yanı sıra işitme kaybına da sebep olduğunu göstermiştir (Chung & ark., 2014). İşitme, dışarıdan gelen sesin dış kulak, orta kulak, iç kulak, VIII. kraniyel sinir (N. Vestibulocochlearis) ve nöral ağlar aracılığı ile beyne iletilmesi ve yorumlanması ile meydana gelmektedir. İşitme fizyolojisinde yer alan yapılardan herhangi birinde meydana gelen hasar iletimin aksamasına ve işitme kaybına sebep olabilmektedir (Korver & ark., 2017). İşitme kaybı; iletim tipi, sensörinöral tip ve karma tip olmak üzere   e ayrılmaktadır. Dış kulak ve/veya orta kulakta bir problem varsa iletim tipi işitme kaybı meydana gelir. İletim tipi işitme

kaybında, dışarıdan gelen ses dalgaları dış kulak yoluyla kulak zarına ve orta kulakta yer alan kemikçiklere verimsiz bir şekilde iletilir. Bu sebeple kısık seslerin duyulması zorlaşır. Orta kulak iltihabı, kulak zarının yırtılması, dış/orta kulağın malformasyonu gibi durumlar iletim tipi işitme kaybına neden olmaktadır. İletim tipi işitme kayıpları genellikle tıbbi veya cerrahi müdahale ile tedavi edilebilmektedir. İç kulak ve/veya VIII. kraniyel sinir olan N. Vestibulocochlearis'te bir problem varsa sensörinöral işitme kaybı meydana gelir. Sensörinöral işitme kayıplarında kemikçiklerin titreşimlerinden nöral uyarlar oluşturulamaz, oluşturulan nöral uyarılar N. Vestibulocochlearis aracılığıyla beyne iletilemez veya beyinde işlemlenemez. Ototoksik ilaçlar, travma/hastalık gibi durumlar sonucunda sensörinöral işitme kaybı meydana gelebilmektedir (Schieffer & ark., 2017a). Karma tip işitme kayıpları ise dış kulak ve/veya orta kulak ve iç kulak ve/veya N. Vestibulocochlearis'te bir hasar sonucu meydana gelir (Korver & ark., 2017).

Literatür incelendiğinde aneminin en yaygın sebebinin demir eksikliği anemisi olduğu görülmektedir. Demir eksikliği anemisinin de ani sensörinöral işitme kaybına sebep olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Chung & ark., 2014). Bu derlemede, ani sensörinöral işitme kaybının ve demir eksikliği anemisinin ne olduğu ve demir eksikliği anemisinin ne tür mekanizmalar ile ani sensörinöral işitme kaybına sebep olduğu ele alınmıştır.

1. Demir Eksikliği Anemisi

Demir eksikliği dünyada milyarlarca insanda görülmektedir (Ning & Zeller, 2019). Aynı zamanda aneminin yaygın bir çeşididir ve tüm anemi vakalarının yaklaşık yarısını oluşturmaktadır (Chung

& ark., 2014). Demir eksikliği anemisi olan hastalarda genellikle düşük seviyelerde hemoglobin, serum ferritin, serum demiri ve/veya artan çözünebilir transferrin reseptörü görülmektedir (Schieffer & ark., 2017a). Demir eksikliği anemisi, kişilerin yaşam kalitesinin bozulmasına ve kronik rahatsızlığı olanlarda hastalığın seyrinin kötüleşmesine sebep olan küresel bir sağlık sorunudur (Dahlerup & ark., 2015). Ancak genellikle oral demir takviyesi ile kolayca tedavi edilebilecek bir hastalık olduğu da bilinmektedir (Schieffer & ark., 2017a). Dünya Sağlık Örgütü, demir eksikliği anemisini dünyadaki en yaygın beslenme eksikliği olarak kabul etmiştir (Kumar & ark., 2022). Etiyolojisinin değişken olduğu ve çeşitli etkenlerin olduğu bilinmektedir. Bir hastada birden fazla etken demir eksikliği anemisine sebep olabilmektedir (Cappellini & ark., 2020). Başlıca sebepleri; yetersiz beslenme, kan kaybı, gastrointestinal kanama, menstrüasyon, alınan demir miktarının azalması, demir emiliminin azalması şeklinde sıralanabilir (Chung & ark., 2014; Gattermann & ark., 2021; Kumar & ark., 2022). Bunların yanı sıra kronik inflamatuvar hastalıklar, konjestif kalp yetmezliği, kronik böbrek hastalığı gibi hastalık durumlarında da ortaya çıkmaktadır (Kumar & ark., 2022). Demir eksikliği genellikle demir ihtiyacının arttığı erken çocukluk, ergenlik ve hamilelik gibi hızlı büyüme ve gelişme dönemlerinde meydana gelmektedir (WHO, 2020). Prematüre bebeklerde ve sadece anne sütü ile beslenen veya demir takviyesi içermeyen mamalarla beslenen bebeklerde de demir eksikliği anemisi gelişme riski yüksektir (Schieffer & ark., 2017b). Demir eksikliğin yorgunluk, fiziksel performansta ve iş üretkenliğinde azalma gibi olumsuz etkileri vardır. Gebe kadınlarda demir eksikliğin anemiye, düşük doğum ağırlığına ve gebelik süresinin

kısalmasına sebep olabilmektedir. İki yaşından daha küçük çocuklarda demir eksikliğinin beyin gelişimi üzerinde geri dönüşü olmayan ciddi etkileri olabilmektedir. Bu sebeplerden dolayı demir eksikliği ve buna bağlı aneminin erken saptanması son derece önemlidir (WHO, 2020).

2. Ani Sensörinöral İşitme Kaybı

Ani sensörinöral işitme kaybı, iç kulak ve/veya VIII. kraniyel sinir olan N. Vestibulocochlearis'in aniden (72 saat) etkilenmesi sonucunda meydana gelen bir işitme kaybı türüdür (Chung & ark., 2014). Dallan & ark. (2014) yaptıkları bir araştırma sonucunda, ani sensörinöral işitme kaybının yıkıcı bir etkiye sahip olduğunu belirtmişlerdir. Bu işitme kaybı türü acil tanı ve tedavi gerektirmektedir (Tripathi & Deshmukh, 2022). Prognozu kişinin yaşı, işitme kaybının süresi ve tipi gibi pek çok faktörden etkilenmektedir (Schieffer & ark., 2017a). Etiyolojisine bakıldığında neoplastik, enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, travmatik nedenler, labirent membran rüptürü, toksinlere bağlı nedenler nörolojik bozukluklar, ototoksisite, vasküler bozukluklar, fonksiyonel ve metabolik bozukluklar gibi çeşitli kategorilere ayrıldığı görülmektedir (Chung & ark., 2014; Prince & Stucken, 2021; Tripathi & Deshmukh, 2022). Vasküler tutulum da ana hipotezlerden biridir (Mosnier & ark., 2011). Doo & ark. (2020) yaptıkları bir çalışma sonucunda, ani sensörinöral işitme kaybı ile ilişkili faktörleri metabolik, hemostatik, enflamatuvar, immünolojik, oksidatif ve diğer faktörler şeklinde altı kategoriye ayırmışlardır. Bu tür sınıflandırmalar yapılmasına rağmen çoğu vakanın idiyopatik olduğu görülmektedir (Hughes & ark., 1996; Prince & Stucken, 2021). Yapılan araştırmalarda Dünya Sağlık Örgütü ve Avrupa

Birliği kriterlerine göre (100.000 kişide 50'den az ise nadir) ani işitme kaybının nadir bir hastalık olmadığı vurgulanmaktadır (Klemm & ark., 2009). Alexander & ark. (2013), Amerika Birleşik Devletleri'nde yaptıkları bir çalışma sonucunda her yıl erkeklerde ve yaşlılarda daha sık olmak üzere 66.000'den fazla ani sensörinöral işitme kaybı vakası görüldüğünü belirtmişlerdir. Yapılan yakın tarihli bir epidemiyolojik araştırma sonucunda da ani sensörinöral işitme kaybının insidansının her yıl artmakta olduğu belirtilmektedir (Chen & ark., 2019).

3. Demir Eksikliği Anemisi ve Ani Sensörinöral Işitme Kaybı İlişkisi

Demir eksikliği anemisi ve ani sensörinöral işitme kaybı arasında bir ilişki olup olmadığını görebilmek için birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan ilk çalışmalar genellikle hayvan temelli çalışmalardır. Bunlardan biri Sun & ark. (1987)'nın yaptığı bir çalışmadır. Sun & ark. (1987) sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışma ile demir eksikliğinin koklear dokularda anomalilere sebep olabileceğini görmüşlerdir. Çalışmada deney grubu olan 141 sıçanı 7-100 gün boyunca temel demir eksikliği olan bir diyetle beslerken, kontrol gurubundaki 130 sıçanı normal bir şekilde beslemişlerdir. Bu sıçanların elektrofizyolojik ölçümlerle işitme eşiklerini ölçmüşler ve deney grubundaki sıçanların %31,85'inde 15 dB'den fazla bir yükselme olduğunu ancak kontrol grubundaki sıçanlarda herhangi bir değişikliğin olmadığını gözlemlemişlerdir. Bunun yanı sıra deney grubundaki sıçanların kokleasında strial atrofi olduğunu ve spiral ganglion hücrelerinin azaldığını gözlemlemişlerdir. Gözlemlenen bu anomalileri koklear dokudaki demir eksikliğine

bağlamışlar ve demir eksikliği ile işitme kaybı arasında bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir.

Sun & ark. (1990) başka bir çalışmalarında, demir eksikliğini koklear demir enzimleri ve adenosin trifosfataz üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Çalışmada deney grubundaki, demir eksikliği olan 68 sıçan ile kontrol grubundaki normal ve kronik anemili 68 sıçanı incelemişlerdir. 14-100 gün boyunca temel demir eksikliği olan bir diyet ile beslenen sıçanların %37,8'inde koklear süksinik dehidrojenaz ve peroksidaz reaksiyon ürünlerinin düzensiz veya topografik dağılması ve azalması veya kaybolması durumu meydana gelmiştir. Kontrol grubundaki sıçanlarla karşılaştırıldıklarında demir eksikliği olan sıçanlarda, koklear sodyum-potasyum bağımlı adenosin trifosfataz aktivitesinin arttığı görülmüştür. Yaptıkları bu çalışma sonucunda; demir eksikliğini süksinik dehidrojenaz ve peroksidaz reaksiyonlarında önemli anormalliklere sebep olacağı, bunun da hücre solunumunu bozacağı ve iç kulak hücrelerinde peroksidatif hasarı başlatarak sensörinöral işitme kaybına sebep olabileceğini düşündüklerini belirtmişlerdir.

Sun & ark. (1992a)'nın sıçanlar ile yaptıkları diğer bir çalışmada ise temel demir eksikliği olan bir diyetle beslenen 132 sıçandan 14'ünde, orta derece ile çok ileri derece arasında değişen sensörinöral işitme kaybı meydana geldiğini belirtmişlerdir. Diğer gruplardaki sıçanlarda ise herhangi bir işitme kaybının meydana gelmediğini ifade etmişlerdir. Sensörinöral işitme kaybı görülen sıçanlarda tüm kokleadaki demir içeren enzimatik aktivitelerde eşzamanlı olarak anormallikler olduğu, spiral ganglion hücrelerinde ciddi bir azalma olduğu ve iç-dış tüy hücrelerinin stereosilyalarının da hızlı bir şekilde tahrip olduğunu gözlemlemişlerdir. Elde edilen

bu sonuçların demir eksikliğinin sensörinöral işitme kaybının patogeneğinde önemli bir yer alacağını düşündürdüğünü ifade etmişlerdir.

Yapılan hayvan çalışmaları demir eksikliğinin tek başına süksinik dehidrojenaz ve peroksidaz aktivitesini değiştirerek iç kulak hücrelerinde artan peroksidatif hasarın yanı sıra iç ve dış tüy hücrelerinin stereosilyalarında hasara yol açabileceğini, aynı zamanda strial atrofi ve spiral ganglion hücrelerinin azalması dahil olmak üzere koklear değişikliklere sebep olabileceğini göstermiştir (Schieffer & ark., 2017a; Sun & ark., 1987; Sun & ark., 1990).

Demir eksikliği anemisi aşağıda sıralanan sebeplerden dolayı ani sensörinöral işitme kaybına sebep olabilmektedir.

3.1. İskemik Hasar

Demirin iç kulaktaki rolü tam olarak belirlenememiştir. Ancak bu bölgeye kan yalnızca labirentin arter tarafından geldiği için iskemik hasara karşı hassas olduğu bilinmektedir (Schieffer & ark., 2017a). Demir eksikliği anemisinde de hemoglobin seviyesinin düşük olması oksijen taşıma kapasitesinde bozulmalara sebep olmaktadır. Bu sebeple de iskemik inme açısından daha büyük bir risk altında olduğu kabul edilmektedir (Chang & ark., 2013). Yapılan bazı çalışmalar, dolaylı olarak demir eksikliği anemisinin iskemik inme için bir risk faktörü olduğunu, aynı zamanda ani sensörinöral işitme kaybının da inme için erken bir uyarı olabileceğini göstermektedir (Dubyk & ark., 2012; Mehta & ark., 2012; Nicastro & ark., 2012).

3.2. Vasküler Bozukluklar

Yaygın bir kan hastalığı olan anemi, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklarla ciddi anlamda ilişkilidir (Chung & ark., 2014). Ayrıca demir de vasküler sistemde rol almaktadır (Schieffer & ark., 2017b). Gagnon & ark. (1994) yaptıkları Framingham kohortunda, hematokrit'in bazı kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca azalan hemoglobin konsantrasyonlarının olumsuz serebrovasküler ve kardiyovasküler etkileri olduğu birçok çalışmada açık bir şekilde belgelenmiştir (Chung & ark., 2014). Demirin damar ve sinir sisteminde rol alması herhangi bir işitme kaybı türü ile ilişkili olma ihtimalini arttırmaktadır. Ani sensörinöral işitme kaybının demir eksikliği anemisine bağlı olarak şiddetlenen bir vasküler etiyojolojiye sahip olabileceği de belirtilmiştir (Schieffer & ark., 2017a). Yapılan çalışmalarda vasküler hastalığı olan kişilerde ani sensörinöral işitme kaybı riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Capaccio & ark., 2007). Vasküler olayların ani sensörinöral işitme kaybının gelişiminde büyük bir rol aldığı ve bundan yola çıkarak ani sensörinöral işitme kaybı ile demir eksikliği anemisi arasında bir ilişki olabileceği belirtilmiştir (Chung & ark., 2014). Demir eksikliği anemisi olan hastalarda reaktif trombositoz riski artmaktadır Kuku & ark., 2009). Demir, trombopoez'in bir düzenleyicisidir ve yapılan çalışmalar sonucunda kan kaybı ile trombositoz arasında ilişki olduğu belirtilmiştir (Schieffer & ark., 2017a). Bu hipotez, plazmaferez sonrasında geri dönen belirgin trombositozu olan bir hastada akut sensörinöral işitme kaybı gösteren bir vaka raporu ile de doğrulanmıştır (Grisell & Mills, 1986). Tromboz, emboli, azalmış kan akışı veya vazospazmlar kokleada vasküler baskıya

(compromise) yol açabilmektedirler. Bu durum ani sensörinöral işitme kaybının patogeneziindeki önemli teorilerden biridir. Bu teoriye dayanarak, ani sensörinöral işitme kaybının birçok bozukluğun yanı sıra gözüken bir hastalık olduğu belirtilmiştir. Bu patogenezi, artmış kardiyovasküler ve serebrovasküler olay risklerinin ani sensörinöral işitme kaybı ile ilişkili olduğuna dair yapılan diğer çalışmaların bulgularıyla desteklenmektedir (Mosnier & ark., 2011).

3.3. Miyelin Üretimini Bozulması

Demir eksikliğinin lipid satüraz ve desatürazın, enerji üretimini bozulmasına, böylelikle de miyelin üretimini bozulmasına sebep olduğu bilinmektedir (Schieffer & ark., 2017a). İşitme sinirini miyelin kılıf çevrelemektedir. Dolayısıyla demiyelinizasyon sonucunda yüksek sese maruz kalmanın ardından işitme kaybına sebep olabilmektedir (Tagoe & ark., 2014).

3.4. Otoimmün Sistem

Bazı araştırmalarda demir eksikliği anemisinin oluşumunda otoimmünitenin de etkisi olduğu savunulmaktadır. Bundan yola çıkarak demir eksikliği anemisinin ani sensörinöral işitme kaybına hemodinamik olmayan bir yol ile sebep olabileceği düşünülmektedir. Son yıllarda immün aracılı bozukluklar, ani sensörinöral işitme kaybına sebep olan diğer faktörler gibi dikkat çekmeye başlamışlardır (Chung & ark., 2014). Naarendorp & Spiera (1998) yaptıkları bir çalışmada, sistemik lupus eritematozus hastalığı veya lupus benzeri sendromu olan, yüksek seviyelerde antikardiolipin antikorları olan ve ani sensörinöral işitme kaybı gelişen altı hasta tanımlamışlardır. Yapılan bir prospektif takip

çalışmasında da ani sensörinöral işitme kaybı ile çeşitli otoantikörler arasında bir ilişki kurulmuştur. Çalışmaya ani sensörinöral işitme kaybı olduğu düşünülen 51 hasta ve 35 sağlıklı gönüllü katılmıştır. Çalışmada çeşitli otoimmünite göstergelerinin (antinükleer antikör, antitiroid antikör, romatoid faktör ve antikardiyolipin vb. değerler) sensörinöral işitme kaybı olan hastalarda, kontrol grubuna kıyasla yükseldiği ortaya konulmuştur. Bu sonuçlara dayanarak, hem demir eksikliği anemisinin hem de ani sensörinöral işitme kaybının immün ilişkili bozuklukların sonucu olması mümkün görülmüştür (Toubi & ark., 2004). Chung & ark. (2014)'na göre, ani sensörinöral işitme kaybını demir eksikliği anemisine bağlayan mekanizmaların, gastrointestinal kanama gibi yaşlı hastalarda çoğu demir eksikliği anemisi vakasına katkıda bulunan faktörlerle çok yakından ilişkili olmayabileceği, genellikle genç ve orta yaşlı insanları etkileyen otoimmün hastalıklarla ilişkili olabileceği belirtilmektedir.

3.5. Demir Metabolizmasındaki Bozukluk

Yapılan bir çalışmada idiyopatik ani sensörinöral işitme kaybının vasküler hastalıklardan veya yırtılmış bir kulak zarından ziyade viral bir kökene işaret ettiği belirtilmektedir (Vasama ve Linthicum, 2000). Başka bir çalışmada da idiyopatik ani sensörinöral işitme kaybının yaygın nedenleri olarak membran kırılmaları, perilenfatik fistüller ve vasküler oklüzyonları desteklemediği ifade edilerek bunların yerine hücrel stres yollarının patolojik aktivasyonunu içeren yeni mekanizmalar önerilmektedir (Merchant & ark., 2005). Demir eksikliği anemisi olan hastalarda yüksek ani sensörinöral işitme kaybı riskinin vasküler olmayan bir açıklamasının demir metabolizmasındaki bir bozukluk olduğu ifade edilmektedir (Chung & ark., 2014). Sun & ark. (1987) ile Sun & ark.

(1992a)'nın sıçanlar üzerindeki yaptıkları çalışmalar da bu durumu desteklemektedir.

3.6. Pediatrik

İç kulağın iskemik hasara karşı hassas olduğu bilinmektedir (Schieffer & ark., 2017a) ancak pediatrik popülasyon, iskemi açısından yüksek risk altında değildir. Bu sebeple pediatrik popülasyonda demir eksikliği anemisi ile ani sensörinöral işitme kaybı arasındaki olası diğer mekanizmaların araştırılması gerekmektedir. Demir eksikliği anemisinin çocuklarda işitme kaybı riskini nasıl etkileyebileceğine dair sınırlı bilgi mevcuttur. Günümüze kadar çocuklarda demir eksikliği anemisini ve bilişsel gelişimi inceleyen pek çok araştırma yapılmıştır. Ancak aralarında bir ilişki olduğunu öne süren sınırlı sayıda veri vardır. Yine de pediatrik popülasyona özgü demirin, santral ve periferik sinir sistemlerinde (sinir miyelinasyonu, dendritik dallanma) yer aldığı ve gelişim, öğrenme ve uzun süreli hafıza üzerinde olumsuz etkiler yaptığı bilinmektedir (Schieffer & ark., 2017b). Algarín & ark. (2003) yaptıkları bir çalışmada, demir eksikliği anemisi olan Şilili bebeklerin, bebekken demir eksikliği anemisi olmayanlara göre 4 yaşında miyelinasyonu değiştirdiğini ve işitsel beyin sapı yanıtlarının latanslarını uzattığını göstermişlerdir. Bu sebeple demir eksikliğin çocuklukta işitsel gelişim döneminde kritik bir rol oynayabileceği düşünülmektedir (Schieffer & ark., 2017b). Demir eksikliği anemisi tanısı konan bebeklerde işitsel beyin sapı yanıtı gecikmelerinin arttığı görülmüştür. Bu durum bebeklik dönemindeki demir eksikliği anemisinin, düzeltilmesinden sonra bile işitsel sistem üzerinde uzun süreli etkileri olabileceğini düşündürmektedir (Algarín & ark., 2003. Demirin hem damar sistemi hem de sinir

sisteminde rol alması, yaygın pediatrik işitme kaybı türleri ile ilişki içerisinde olma olasılığını artırmaktadır. Ancak işitme kaybının epidemiyolojisi yaşa göre değişiklik gösterdiği için pediatrik popülasyonda ani sensörinöral işitme kaybı daha az görülmektedir (Chung & ark., 2015; Schieffer & ark., 2017b).

4. Demir Eksikliği Anemisi ile Ani Sensörinöral İşitme Kaybı İlişisine Yönelik Çalışmalar

Chung & ark. (2014) Tayvan’da 16.016 katılımcı ile büyük ölçekli bir vaka kontrol çalışması yapmışlardır. Bu çalışmada vaka grubu için 1 Ocak 2001 ile 31 Aralık 2011 tarihleri arasında ayakta tedavi için gelen veya hastanede yatışta olan ve ilk kez ani sensörinöral işitme kaybı tanısı alan 18 yaş ve üzeri 4004 katılımcı belirlemişlerdir. Kontrol grubu olarak da 12.012 katılımcıyı rastgele seçmişlerdir. Ani sensörinöral işitme kaybı tanısı konusunda evrensel bir fikir birliği olmadığından dolayı tanısal geçerliliğini arttırmak için çalışmaya ayaktan gelenlerden en az iki kere, hastanede yatışta olanlardan bir kere ani sensörinöral işitme kaybı tanısı alanları dahil etmişlerdir. Ani sensörinöral işitme kayıplıların %4,3 (172)’ünde ve kontrol grubunun %3 (361)’ünde olmak üzere toplam 16.016 katılımcının %3,3 (533)’ünde çalışma tarihinden önce demir eksikliği anemisi tanısı konulduğunu belirlemişlerdir. Yapılan değerlendirmeler sonucunda, ani sensörinöral işitme kayıplı katılımcılar ve kontroller arasında, önceki demir eksikliği anemisi prevelansında anlamlı bir fark olduğunu ortaya koymuşlardır. Yine aylık gelir, coğrafi bölge, kentleşme düzeyi ve eşlik eden hastalıklar (hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, böbrek hastalığı, koroner kalp hastalığı) için düzeltme yapıldıktan sonra ani sensörinöral işitme kaybı ile önceki demir eksikliği anemisi arasındaki anlamlı

ilişkinin 60 yaşından genç hastalarda güçlü olduğunu görmüşlerdir. Ayrıca kontrol grubundakilerle karşılaştırıldığında, önceki demir eksikliği anemisinin ani sensörinöral işitme kayıplılarda, özellikle 44 yaş ve altındakilerde, belirgin olduğunu ve bu ilişkinin yaşla birlikte azaldığını belirtmişlerdir. Ancak 60 yaş ve üzerindekilerde görülen önceki demir eksikliği anemisi için iki grup karşılaştırıldığında, ani sensörinöral işitme kayıplılarda anlamlı bir artış elde edilememiştir. Tıbbi komorbidite açısından kontrol grubundakilere oranla ani sensörinöral işitme kayıplılarda diyabet, hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, hiperlipidemi ve böbrek hastalığı prevalansının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Alkol kullanımı açısında ise anlamlı bir fark elde edilememiştir. Çalışmada demir eksikliği anemisi ile ani sensörinöral işitme kaybı arasında olası bir ilişki olduğu, ani sensörinöral işitme kayıplı hastalarda demir eksikliği anemisi olma ihtimalinin göz önünde bulundurulması gerektiği ifade edilmiştir. Özellikle 60 yaşından genç olan ve demir eksikliği anemisi tanısı konan hastaların, demir eksikliğin alttan yatan sebebinin bulunması ve ani sensörinöral işitme kaybı riskinin azaltılması için mutlaka araştırılması gerektiği belirtilmiştir.

Schieffer & ark. (2017a) 1 Ocak 2011 ile 1 Ekim 2015 tarihleri arasında en az bir ayaktan, yatarak veya acil servis ziyareti olan 21-90 yaşları arasındaki 305.339 kişi üzerinde yaptıkları araştırmada bu hastaların %0,8 (2.274)'inde demir eksikliğine bağlı aneminin görüldüğünü tespit etmişlerdir. Bu hastaların %3,4 (77)'ünde kombine işitme kaybı, %1,1 (26)'inde sensörinöral işitme kaybı ve %0,2 (5)'sinde de iletim tipi işitme kaybı olduğunu belirlemişlerdir. Aynı çalışmada demir eksikliğine bağlı aneminin kadınlarda erkeklere kıyasla daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir.

Yapılan bu çalışmanın sonucunda, yetişkinlerde demir eksikliğine bağlı anemi ile işitme kaybı arasında bir ilişki olduğunu kanıtlamışlardır. Ancak elde ettikleri verilere ek olarak, hemoglobin ve ferritin seviyelerinin genel popülasyonda test edilmemesinden dolayı demir eksikliğinin veya aneminin tek başına işitme kaybıyla ilişkili olup olmadığını belirlemenin yaptıkları analizle doğru bir şekilde gerçekleştirilemeyeceğini de belirtmişlerdir. Bu nedenle demir eksikliği, anemi ve demir eksikliğine bağlı anemi ayrımı kesin değildir.

Schieffer & ark. (2017b) demir eksikliği anemisi ile işitme kaybı arasında bir ilişki olup olmadığını incelemek amacıyla 1 Ocak 2011 ile 31 Ocak 2016 arasında retrospektif bir kohort çalışması yapmışlardır. Çalışmanın hipotezini ‘Demir eksikliği anemisinin pediatrik popülasyonda iletim tipi işitme kaybı ile karşılaştırıldığında sensörinöral işitme kaybı ile daha güçlü bir ilişkiye sahip olacağı’ şeklinde oluşturmuşlardır. Katılımcılar 4-21 yaş arasındaki pediatrik ve ergen hastalardan oluşmaktadır. Yapılan analizler sonucunda serum ferritin ve hemoglobin değerleri mevcut olan 4-21 yaş arası 20.113 kişide demir eksikliği anemisi prevalansı %2,3 olarak elde edilmiştir. 12-21 yaş arası kişilerde ise %3,3 olarak en yüksek oranı vermiştir. Ortalama hemoglobin ve serum ferritin değerleri, demir eksikliği anemisi olan bireylerde olmayanlara oranla anlamlı olarak daha düşük elde edilmiştir. Demir eksikliği anemisi prevalansı, fazla kilolu ve obez bireyler ile normal kilolu olanlar arasında anlamlı bir fark göstermemiştir. Ancak yaş, cinsiyet, ırk ve beslenme durumlarına bakıldığında beslenme yetersizliği, protein-enerji malnütrisyonu ve D vitamini eksikliği açısından prevalansta önemli ölçüde farklılıklar görülmüştür. Sensörinöral

işitme kaybı ve demir eksikliği anemisi arasındaki ilişki, 4-11 yaş arasındaki çocuklarda ve 4-21 yaş arasındaki tüm kohortta anlamlı bulunmuş ve demir eksikliği anemisi olan 4-21 yaş arasındaki çocuk ve ergenlerde sensörinöral işitme kaybı olasılığının arttığı belirtilmiştir. Aynı zamanda katılımcıların tamamında tüm işitme kaybının varlığı da anlamlı bulunmuştur. İletim tipi işitme kaybindan ziyade sensörinöral işitme kaybının görülmesinin sensörinöral işitme kaybının patofizyolojisinden ve demir eksikliği anemisinin iç kulağın damar ve sinir sistemi üzerindeki etkisinden kaynaklandığını ifade etmişlerdir. İşitme kaybı olan kişilerde demir eksikliği anemisinin düzeltilmesi henüz işitme eşiklerindeki gelişmelerle ilişkilendirilmemiş ancak bu çalışmanın sonuçları demir eksikliği anemisi taraması ve sensörinöral işitme kaybı teşhisi konan çocuk ve ergenlerin rutin değerlendirmeleri ile ilgili sorunları da ortaya çıkarmıştır. Pediatrik grupta, işitme kaybının rutin değerlendirilmesine ek olarak hemogloblin taramasının (tam kan sayımının bir parçası olarak) yapılmasının önemli ölçüde tanısal faydası olan bir uygulama olabileceği belirtilmiştir. Yapılan lojistik regresyon analizi sonucunda da demir eksikliği anemisi olan katılımcılarda tüm işitme kaybı olasılığının ve sensörinöral işitme kaybı olasılığının arttığı doğrulanmıştır. Yine işitme kaybı olasılığının; erkek cinsiyette azaldığı, protein-enerji malnütrisyonu ve D vitamini eksikliği olanlarda ise arttığı görülmüştür.

Sonuç

Eritrositlerin sayısının ve/veya eritrositlerin içerisinde yer alan hemoglobin seviyesinin normal sınırların altına düşmesi ile meydana gelen aneminin en yaygın görülen çeşidi demir eksikliği anemisidir. Genellikle düşük seviyelerde hemoglobin, serum

ferritin, serum demiri ve/veya artan çözünebilir transferrin reseptörü ile karakterizedir. Demir eksikliği anemisi yaşam kalitesini olumsuz etkilediği gibi işitme sistemini de olumsuz etkilemektedir. Yapılan hayvan çalışmaları ile demir eksikliğinin strial atrofiye, spiral ganglion hücrelerinin azalmasına süksinik dehidrogenaz ve peroksidaz aktivitesini değiştirerek iç kulak hücrelerinde peroksidatif hasarın artmasına ve iç-dış tüy hücrelerinin stereosilyalarında hasara sebep olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda sensörinöral işitme kaybı ve demir eksikliği anemisi arasında bir ilişki olduğu, özellikle 60 yaşından genç hastalarda ve 4-21 yaş arasındaki çocuk ve ergenlerde bu ilişkinin daha güçlü olduğu ortaya konulmuştur. Yanı sıra demir eksikliğine bağlı aneminin kadınlarda erkeklere kıyasla daha fazla olduğu da tespit edilmiştir. Böylelikle hayvan deneylerinde ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda demir eksikliğinin, demir eksikliği anemisinin iskemik hasar, vasküler bozukluklar, miyelin üretiminin bozulması, otoimmün bozukluklar, demir metabolizmasındaki bozukluklar gibi çeşitli sebeplerle işitme kaybına, özellikle ani sensörinörel işitme kaybına, sebep olduğu kanıtlanmıştır.

Demir eksikliği anemisinin ani sensörinöral işitme kaybına sebep olmasını engelleyebilmek için aneminin temelindeki demir eksikliğinin ortadan kaldırılması gerekmektedir. Bu yüzden demir eksikliği anemisi olan hastalara demir tedavisi uygulanabilir. Yapılan çalışmalara bakıldığında da demir tedavisinin, demir eksikliği olan bir sıçan modelinde (Cotroneo & ark., 2015) ve çocuklarda demir eksikliği anemisinin neden olduğu periferik nöropatide (Kabakuş & ark., 2002) pulmoner vasküler yeniden

şekillenmeyi tersine çevirdiği belirtilmiştir. Bu yüzden demir tedavisinin faydalı olabileceği düşünülmektedir. Sun & ark. (1992b) da, demir metabolizması bozulması (DIM) ile idiyopatik ani işitme kaybı arasındaki ilişkiyi incelemek için aşamalara ve gruplara göre tabakalandırılmış randomize bir çalışma yapmışlardır. Çalışmaya, demir tedavisi, anti-DIM ilacı, vitaminler ve kombine bir rejim alan ani işitme kayıplı hastalar katılmıştır. Hastaların tahlillerinde düşük konsantrasyonlu hemoglobin, serum demiri, serum ferritin ve kırmızı hücre temel ferritin değerlerinin yanı sıra serum demir seviyesinde anormal sirkadiyen varyasyonlar gözlemlenmiştir. Yapılan tedavilere bakıldığında demir tedavisi alan hastaların sonuçlarının, anti-DIM ilacı, vitaminler ve kombine rejim alanların sonuçlarına göre anlamlı derecede daha iyi olduğu görülmüştür. Hastalığın başlangıcından 3 ay sonra tedaviye başlanan hastaların %53,36'sında işitmede düzelme sağlanmıştır. Pediatrik popülasyondaki hastalar için demir eksikliği anemisinin erken tanınması önemlidir. Schieffer & ark. (2017b)'na göre, demir eksikliği anemisi ile işitme sağlığının iyileştirilmesi arasında henüz bir bağlantı kurulamadığı, ancak hem demir eksikliği anemisinin hem de işitme kaybının dikkat ve okul performansı ile ilgili olumsuz etkilerinin olduğu ve tedavi ile düzeldiği düşünülmektedir. Bu sebeple pediatrik popülasyonda her yenidoğana rutin bir şekilde yenidoğan işitme taraması yapıldığı gibi demir eksikliği anemisi taraması veya hemoglobin taramasının da yapılması önerilebilir.

Kaynakça

Alexander, Thomas, H., Harris, & Jeffrey, P. (2013). Incidence of Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Otology & Neurotology*, 34(9), 1586-1589.

Algarín, C., Peirano, P., Garrido, M., Pizarro, F., & Lozoff, B. (2003). Iron deficiency anemia in infancy: long-lasting effects on auditory and visual system functioning. *Pediatric Research*, 53(2), 217-223.

Baş, F. Y. (2019). Ruh Sağlığı ve Yaşam Kalitesine Demir Eksikliği Anemisinin Etkisi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 10(1), 1-4.

Bektaş, M. S. (2010). *Anemi Tanısıyla Yatan Hastalarda Anemi Nedenleri ve Eşlik Eden Hastalıkların Değerlendirilmesi*. Uzmanlık tezi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Van.

Capaccio, P., Ottaviani, F., Cuccarini, V., Bottero, A., Schindler, A., Cesana, B. M., Censuales, S., & Pignataro, L. (2007). Genetic and acquired prothrombotic risk factors and sudden hearing loss. *The Laryngoscope*, 117(3), 547-551.

Cappellini, M. D., Musallam, K. M., & Taher, A.T. (2020). Iron deficiency anaemia revisited. *Journal of Internal Medicine*, 287(2), 153-170.

Cascio, M. J., & DeLoughery, T. G. (2017). Anemia: Evaluation and Diagnostic Tests. *Medical Clinics of North America*, 101(2), 263-284.

Chang, Y. L., Hung, S. H., Ling, W., Lin, H. C., Li, H. C., & Chung, S. D. (2013). Association between ischemic stroke and iron-deficiency anemia: a population-based study. *PLOS One*, 8(12), 1-14.

Chaparro, C. M., & Suchdev, P. S. (2019). Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1450(1), 15-31.

Chen, X., Fu, Y. Y., & Zhang, T. Y. (2019). Role of viral infection in sudden hearing loss. *The Journal of International Medical Research*, 47(7), 2865-2872.

Chopra, V. K., & Anker, S. D. (2020). Anaemia, iron deficiency and heart failure in 2020: facts and numbers. *ESC Heart Failure*, 7(5), 2007-2011.

Chung, J. H., Cho, S. H., Jeong, J. H., Park, C. W., & Lee, S. H. (2015). Multivariate analysis of prognostic factors for idiopathic sudden sensorineural hearing loss in children. *The Laryngoscope*, 125(9), 2209-2215.

Chung, S. D., Chen, P. Y., Lin, H. C., & Hung, S. H. (2014). Sudden sensorineural hearing loss associated with iron-deficiency anemia: a population-based study. *JAMA Otolaryngology - Head & Neck Surgery*, 140(5), 417-422.

Cotroneo, E., Ashek, A., Wang, L., Wharton, J., Dubois, O., Bozorgi, S., Busbridge M., Alavian, K. N., Wilkins, M. R., & Zhao, L. (2015). Iron homeostasis and pulmonary hypertension: iron

deficiency leads to pulmonary vascular remodeling in the rat. *Circulation Research*, 116(10), 1680-1690.

Dahlerup, J., Lindgren, S., & Moum B. (2015). [Iron deficiency and iron deficiency anemia are global health problems]. *Läkartidningen*, 112, 1-3.

Dallan, I., Fortunato, S., Casani, A. P., Bernardini, E., Franceschini, S. S., Berrettini, S., & Nacci, A. (2014). Long-term follow up of sudden sensorineural hearing loss patients treated with intratympanic steroids: audiological and quality of life evaluation. *The Journal of Laryngology & Otology*, 128(8), 669-673.

Doo, J. G., Kim, D., Kim, Y., Yoo, M. C., Kim, S. S., Ryu, J., & Yeo, S. G. (2020). Biomarkers Suggesting Favorable Prognostic Outcomes in Sudden Sensorineural Hearing Loss. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(19), 7248 (1-16).

Dubyk, M. D., Card, R. T., Whiting, S. J., Boyle, C. A. J., Zlotkin, S. H., & Paterson, P. G. (2012). Iron deficiency anemia prevalence at first stroke or transient ischemic attack. *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien des Sciences Neurologiques*, 39(2), 189-195.

Gagnon, D. R., Zhang, T. J., Brand, F. N., & Kannel, W. B. (1994). Hematocrit and the risk of cardiovascular disease—the Framingham study: a 34-year follow-up. *American Heart Journal*, 127(3), 674-682.

Gattermann, N., Muckenthaler, M. U., Kulozik, A. E., Metzgeroth, G., & Hastka, J. (2021). The Evaluation of Iron

Deficiency and Iron Overload. *Deutsches Ärzteblatt International*, 118(49). 847-856.

Grisell, D. L., & Mills, G. M. (1986). Reversible acute sensorineural hearing loss associated with essential thrombocytosis. *Archives of Internal Medicine*, 146(9).

Hughes, G. B., Freedman, M. A., Haberkamp, T. J., & Guay, M. E. (1996). Sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 29(3), 393-405.

Kabakuş, N., Ayar, A., Yoldaş, T. K., Ulvi, H., Doğan, Y., Yılmaz, B., & Kılıç, N. (2002). Reversal of iron deficiency anemia-induced peripheral neuropathy by iron treatment in children with iron deficiency anemia. *Journal of Tropical Pediatrics*, 48(4), 204-209.

Klemm, E., Deutscher, A., & Mösges, R. (2009). [A present investigation of the epidemiology in idiopathic sudden sensorineural hearing loss]. *Laryngo-Rhino-Otologie*, 88(8), 524-527.

Korver, A. M. H., Smith, R. J. H., Camp, G. V., Schleiss, M. R., Glindzicz, M. A. K. B., Lustig, L. R., Usami, S. I., & Boudewyns, A. N. (2017). Congenital hearing loss. *Nature Reviews. Disease Primers*, 3, 1-37.

Kuku, İ., Kaya, E., Yoloğlu, S., Gökdeniz, R., & Baydın, A. (2009). Platelet counts in adults with iron deficiency anemia. *Platelets*, 20(6), 401-405.

Kumar, A., Sharma, E., Marley, A., Samaan, M. A., & Brookes, M. J. (2022). Iron deficiency anaemia: pathophysiology,

assessment, practical management. *BMJ Open Gastroenterology*, 9(1), 1-9.

Madu, A. J., & Ughasoro, M. D. (2017). Anaemia of Chronic Disease: An In-Depth Review. *Medical Principles and Practice :International Journal of the Kuwait University, Health Science Centre*, 26(1), 1-9.

Marton, I., Agócs, S., & Babik, B. (2020). [Epidemiology of anemia]. *Orvosi Hetilap*, 161(37), 1569-1573.

Mehta, P. J., Chapman, S., Trouth, A. J., & Kurukumbi, M. (2012). Acute ischemic stroke secondary to iron deficiency anemia: a case report. *Case Reports in Neurological Medicine*, 2012, 1-5.

Merchant, S. N., Adams, J. C., & Nadol, J. B. Jr. (2005). Pathology and pathophysiology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otology & Neurotology : Official Publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*, 26(2), 151-160.

Mosnier, I., Stepanian, A., Baron, G., Bodenez, C., Robier, A., Meyer, B., Fraysse, B., Bertholon, P., Defay, F., Ameziane, N., Ferrary, E., Sterkers, O., Prost, D. (2011). Cardiovascular and thromboembolic risk factors in idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a case-control study. *Audiology & Neuro-Otology*, 16(1), 55-66.

Naarendorp, M., & Spiera, H. (1998). Sudden sensorineural hearing loss in patients with systemic lupus erythematosus or lupus-like syndromes and antiphospholipid antibodies. *The Journal of Rheumatology*, 25(3), 589-592.

Nicastro, N., Schnider, A., & Leemann, B. (2012). Iron-deficiency anemia as a rare cause of cerebral venous thrombosis and pulmonary embolism. *Case Reports in Medicine*, 2012, 1-3.

Ning, S., & Zeller, M. P. (2019). Management of iron deficiency. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*. 2019(1), 315-322.

Powell, D. J., & Achebe, M. O. (2016). Anemia for the Primary Care Physician. *Primary Care*, 43(4), 527-542.

Prince, A. D. P., & Stucken, E. Z. (2021). Sudden Sensorineural Hearing Loss: A Diagnostic and Therapeutic Emergency. *Journal of the American Board of Family Medicine*, 34(1), 216-223.

Schieffer, K. M., Chuang, C. H., Connor, J., Pawelczyk, J. A., & Sekhar, D. L. (2017a). Association of Iron Deficiency Anemia With Hearing Loss in US Adults. *JAMA Otolaryngology - Head & Neck Surgery*, 143(4), 350-354.

Schieffer, K. M., Connor, J. R., Pawelczyk, J. A., & Sekhar, D. L. (2017b). The Relationship Between Iron Deficiency Anemia and Sensorineural Hearing Loss in the Pediatric and Adolescent Population. *American Journal of Audiology*, 26(2), 155-162.

Stauder, R., Valent, P., & Theurl, I. (2018). Anemia at older age: etiologies, clinical implications, and management. *Blood*, 131(5), 505-514.

Sun, A. H., Xiao, S. Z., Li B. S., Li, J. Z., Wang, T. Y., & Zhang, Y. S. (1987). Iron deficiency and hearing loss. *Experimental*

study in growing rats. *ORL; Journal for Oto-Rhino-Laryngology and Its Related Specialties*, 49(3), 118-122.

Sun, A. H., Li, J. Y., Xiao, S. Z., Li, Z. J., & Wang, T. Y. (1990). Changes in the cochlear iron enzymes and adenosine triphosphatase in experimental iron deficiency. *The Annals of Otology, Rhinology, and Laryngology*, 99(12), 988-992.

Sun, A. H., Wang, Z. M., Xiao, S. Z., Li, Z. J., Zheng, Z., & Li, J. Y. (1992a). Sudden sensorineural hearing loss induced by experimental iron deficiency in rats. *ORL; Journal for Oto-Rhino-Laryngology and Its Related Specialties*, 54(5), 246-250.

Sun, A. H., Wang, Z. M., Xiao, S. Z., Li, Z. J., Ding, J. C., & Kong, L. S. (1992b). Idiopathic sudden hearing loss and disturbance of iron metabolism. A clinical survey of 426 cases. *ORL; Journal for Oto-Rhino-Laryngology and Its Related Specialties*, 54(2), 66-70.

Tagoe, T., Barker, M., Jones, A., Allcock, N., & Hamann, M. (2014). Auditory nerve perinodal dysmyelination in noise-induced hearing loss. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of The Society for Neuroscience*, 34(7), 2684-2688.

Toubi, E., David, J. B., Kessel, A., Halas, K., Sabo, E., & Luntz, M. (2004). Immune-mediated disorders associated with idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *The Annals of Otology, Rhinology, and Laryngology*, 113(6), 445-449.

Tripathi, P., & Deshmukh, P. (2022). Sudden Sensorineural Hearing Loss: A Review. *Cureus*, 14(9), 2-6.

Válka, J., & Čermák, J. (2018). Differential diagnosis of anemia. *Vnitřní Lékařství*, 64(5), 468-475.

Vasama, J. P., & Linthicum, F. H. Jr. (2000). Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: temporal bone histopathologic study. *The Annals of Otology, Rhinology, and Laryngology*, 109(6), 527-532.

WHO. (2020). *WHO guidance helps detect iron deficiency and protect brain development*. Erişim adresi: <https://www.who.int/news/item/20-04-2020-who-guidance-helps-detect-iron-deficiency-and-protect-brain-development>. Erişim tarihi: 02 Aralık 2022.

BÖLÜM X

Diabetes Mellitus Complications and Treatment

İrfan ALIŞAN¹

Introduction

Diabetes is a disorder of metabolism resulting from an impairment in insulin secretion, which occurs due to either a deficiency of insulin or a resistance to its action (Association, 2017). The management of chronic diseases is a multidisciplinary and systematic approach that involves the implementation of multiple treatment methods given to patients to improve their health status. Through chronic disease management, the objectives are to complete patients' normal physical and emotional development, alleviate emerging symptoms, and reduce the potential complications.

Diabetes mellitus emerges as a significant health issue for both individuals and society due to complications and the treatment

¹ Specialist Dr., Adana City Training and Research Hospital, Department of Internal Medicine, Adana/Turkey, Orcid: 0000-0002-9473-9476, primertus05@gmail.com

process. In chronic diseases leading to severe complications like this, the importance of adherence to treatment is paramount. The relationship between patients' adherence to treatment and the sociocultural level has been a subject of research for a long time. Factors such as age, level of education, income status, etc., undoubtedly affect treatment adherence. Patients' adherence levels are measured with various scales, but so far, a universally accepted method has not been developed due to existing societal differences. In measuring adherence, variables such as personal factors, clinicians' behaviors, the quantity of medication, side effects of the medication, and the biochemical effects of the medication on the disease are used (Federation & Atlas, 2013).

The most critical component of diabetes treatment is medical nutritional therapy (MNT) and exercise. Pharmacological treatment is used in addition to lifestyle changes. In the assessment of adherence to treatment and the success of treatment in diabetes mellitus, the most crucial point is the implementation of the most suitable and feasible treatment method for the patient when choosing drug therapy. The most appropriate treatment for the patient is the one that can consistently provide target glycemic control for that particular patient.

Description

Diabetes is a persistent metabolic disorder that arises due to impaired insulin secretion, occurring as a result of either inadequate insulin levels or resistance to insulin's effects (Mathieu et al., 2017).. Prolonged hyperglycemia can inflict harm, lead to dysfunction, and ultimately result in the breakdown of several organs, predominantly

affecting the eyes, kidneys, nerves, cardiovascular system, and blood vessels over time.

Diabetes is a chronic metabolic disease caused by a defect in insulin secretion, which develops on the basis of insulin deficiency or insulin resistance. Sustained hyperglycemia can result in detrimental effects, malfunction, and failure of multiple organs over an extended period, predominantly affecting the eyes, kidneys, nervous system, heart, and vasculature.

Epidemiology

Over the past two decades, the global incidence of diabetes has surged significantly. As per the statistics from the International Diabetes Federation (IDF), the global diabetic population was reported to be 415 million in 2015, with projections indicating an increase to 642 million by the year 2040 (Adeghate et al., 2006). Although the frequency of diabetes mellitus varies regionally, it is among the top five causes of death. It is generally not seen as a primary cause of death; hence, its impact on mortality is considered to be greater than estimated. The expenditures for diabetes or its complications pose a significant burden on healthcare systems. It is estimated that the total cost of diabetes or its complications accounts for 5-10% of the total healthcare expenditures worldwide (Edition, 2015; Idris et al., 2024).

The most extensive study investigating the prevalence of diabetes in Turkey is the Turkey Diabetes Epidemiology Project (TURDEP). The TURDEP-I study, conducted in 1998, found the prevalence of diabetes in our country to be 7.2%. In the TURDEP-1 study, Gaziantep, with a diabetes frequency of 9.4%, was the second

city where diabetes was most commonly observed (Satman et al., 2002).

In the repeated TURDEP-II study of 2010, the prevalence of diabetes increased by 90%, reaching 13.7% (Satman et al., 2013). The frequency of diabetes was found to be slightly lower in men than in women, with no significant difference observed between genders. Regional diabetes prevalence was the lowest in Northern Anatolia at 14.5% and the highest in Eastern Anatolia at 18.2%. Gaziantep continued to be among the cities with high diabetes prevalence at 15.1% in TURDEP-II. The prevalence of diabetes has increased in every age group in TURDEP-II. Based on this, it can be inferred that diabetes in Turkey begins approximately 5 years earlier compared to 1998. The TURDEP studies have revealed that type 2 diabetes is a growing public health problem for our country.

Diabetes Mellitus Classification

The categorization of diabetes is broadly divided into four clinical classes. Among these, types 1 and 2 diabetes, along with gestational diabetes mellitus, are recognized as the primary variants. The remaining category, known as specific types of diabetes, constitutes the secondary forms of this disease ("Diagnosis and classification of diabetes mellitus," 2014).

1. Type 1 Diabetes This typically involves the destruction of β -cells, culminating in an absolute deficiency of insulin. This can occur through: a) an immune-mediated process or b) an idiopathic mechanism.

2. Type 2 Diabetes (This condition is characterized by a progressive decline in insulin secretion set against a backdrop of insulin resistance.)

3. Gestational Diabetes

4. Other specific types of diabetes include: a. Genetic defects in β -cell function, which are known as forms of monogenic diabetes.

Type 1 Diabetes Mellitus

Type 1 Diabetes Mellitus (DM) is a chronic metabolic disorder defined by an absolute lack of insulin and consequent hyperglycemia, which arises from the damage to pancreatic beta cells via T-cell mediated autoimmune or idiopathic mechanisms. It is divided into Type 1a and Type 1b based on the presence of autoimmunity. Autoimmune Type 1a accounts for 90% of cases (Devendra et al., 2004). Type 1b, which is less common, lacks immunological markers of the autoimmune process affecting beta cells and has been primarily identified in individuals from Asia and Africa (Abiru et al., 2002). In Type 1 DM, the beta cell mass begins to decrease, and insulin secretion progressively deteriorates, yet normal glucose tolerance is maintained. Clinical symptoms emerge following a prodromal period that can last years after the development of immunological disorders (Haller et al., 2005). Diabetes does not manifest until approximately 80% of the beta cells are destroyed. After the initial clinical presentation of Type 1 DM, a honeymoon (remission) period with moderate insulin levels (or occasionally without the need for insulin) for glycemic control may occur. However, as the autoimmune process also destroys the

remaining beta cells, the individual soon becomes completely dependent on insulin.

Type 2 Diabetes Mellitus

Type 2 DM is a chronic disease that arises from the combination of insulin resistance and insulin secretion disorder. It is more commonly observed in individuals of advanced age, those with obesity, a lack of physical activity, a history of gestational diabetes, hypertension, and dyslipidemia. A strong genetic predisposition is often present, but the genetics are complex (polygenic) and not fully defined. This type constitutes 85-90% of all diabetic patients, with the majority being obese (Arslan, 2003a). Obesity leads to the manifestation of diabetes and exacerbates existing diabetes (Ruze et al., 2023). It usually emerges after the age of 30, but with the increasing prevalence of obesity, cases of Type 2 DM in children or adolescents have begun to be observed, especially in the last 10-15 years. Insulin resistance typically dominates the clinical picture for many years before Type 2 DM onset, with a significant decrease in insulin secretion becoming prominent in the later stages of diabetes or during intercurrent illnesses (Satman & Yılmaz, 2008). There may be no defect or only minimal defects in insulin action, alongside a disorder in insulin secretion. It is autosomal dominant with a history of diabetes in other family members. Autoantibodies are negative (Yenigün & Altuntaş, 2001). After the diagnosis of diabetes, the increase in insulin resistance and the decrease in beta cell function progressively continue. In this period, named Phase I, efforts are made to achieve glycemic control through lifestyle enhancement methods and some oral medications, while in the later Phase II, glycemic control can be achieved with various oral medication

combinations. In the final stage, insulin therapies are required. The transition to this period, known as secondary resistance in patients with Type 2 DM, is reported to be 2-5% patients/year (İnan Demiroğlu).

Gestational Diabetes

Gestational diabetes mellitus is defined as glucose intolerance that is either diagnosed for the first time during pregnancy or emerges during pregnancy. This definition is not associated with whether the individual receives insulin or dietary treatment, nor with the continuation of the glucose intolerance disorder after pregnancy. Similarly, this definition does not exclude the possibility that undetected glucose intolerance might have commenced before pregnancy (Lende & Rijhsinghani, 2020)

Type 1 DM Pathogenesis

Genetic Factors: The incidence of Type 1 DM shows variations between countries and within regions of a country, which is explained by genetic and environmental factors. It is believed that the onset of diabetes is not influenced by a single gene, but rather the disease is inherited in a polygenic manner, involving multiple genes. More than 20 regions in the human genome are associated with Type 1 DM, but most of these have a minor contribution to the development of diabetes (Bain et al., 1996). Another piece of evidence that Type 1 DM is related to inheritance is its association with histocompatibility (HLA) antigens located on chromosome 6. The presence of certain HLA antigens facilitates the development of diabetes, while others are protective. The risk of developing Type 1 DM increases 2-3 times in the presence of HLA-DR3 or DR4

antigens, and 7-10 times when both are present. Changes in the DQ antigen also affect the development of diabetes. The homozygous absence of aspartic acid at position 57 in the HLA-DQ B chain (non-Asp/non-Asp) increases the relative risk of developing Type 1 DM by 100 times. The risk is lower in the heterozygous absence of aspartic acid (non-Asp/Asp) compared to homozygotes. Studies have shown that the incidence of Type 1 diabetes in a population is proportional to the gene frequency of non-Asp alleles in that population. The presence of arginine at position 52 in the DQ alpha chain also predisposes to Type 1 DM. Therefore, the 57th position of the DQ beta chain and the 52nd position of the DQ alpha chain are critical regions of the HLA molecule that either hinder or facilitate antigen presentation to T cell receptors. In Caucasians, the DR4-DQ8 and DR3-DQ2 haplotypes provide maximum susceptibility, while DR2-DQ6 and DR5 are protective (Khalil et al., 1990).

Environmental Factors: Various environmental factors such as chemical substances, viruses, and foods, in conjunction with genetic predisposition, influence the development of diabetes. Seasonal variations in the emergence of Type 1 DM are considered to be an indirect effect of infections. Viruses can lead to beta cell damage either directly through cytolysis or by triggering an autoimmune response (Yoon & Jun, 2003). It has been shown that enteroviruses such as Mumps, Rubella, Cytomegalovirus, Coxsackie, and Retrovirus can lead to Type 1 DM. Among patients with congenital Rubella syndrome, 10-20% develop autoimmune diabetes 5-25 years after infection. Although an increase in the risk of Type 1 DM has been indicated with immunizations performed

after 2 months of age in infants, other studies have not shown a relationship between vaccinations and Type 1 DM (Kolb & Martin, 2017).

Type 2 DM Pathogenesis

Type 2 diabetes is a disease that arises from the coexistence of insulin resistance and a disorder in insulin secretion, etiopathogenetically. It is more frequently observed in individuals who are of advanced age, obese, have a lack of physical activity, a history of gestational diabetes, hypertension, and dyslipidemia. A strong genetic predisposition is often seen, although the genetics are complex (polygenic) and not fully defined. The majority of patients are obese. The diagnosis in these patients can be delayed for years, with the period until the clinical symptoms of diabetes emerge extending up to 10-12 years. During this time, the disease among those with undiagnosed Type 2 diabetes can sometimes be recognized with the emergence of diabetes-related macrovascular and/or microvascular diseases. While there is no tendency towards ketoacidosis, it can occur during severe stress conditions or during the course of infections (Ruze et al., 2023).

In the pathogenesis of hyperglycemia in diabetes, three traditional key factors play roles. These are the impairment of beta cell insulin secretion, insulin resistance, and the increase in liver glucose production. Although abnormal carbohydrate metabolism is the primary disorder, fat and protein metabolism are also clearly disrupted. Often without showing symptoms and signs, the disease progresses for years without diagnosis, and during this latent period, metabolic disorders cause damage in various tissues (Charles, 2004). In recent years, most studies related to the pathogenesis of Type 2

DM have focused on insulin resistance and the roles of tissues causing it (liver, fat, muscle), impaired insulin secretion, and genetic factors. Genetic factors significantly influence the development of Type 2 DM, but the mechanism is complex and has not been fully elucidated ("Diagnosis and classification of diabetes mellitus," 2007).

Clinical Findings and Diagnostic Criteria

Currently, the diabetes diagnostic criteria widely used worldwide have been established by the ADA (American Diabetes Association). The diagnosis of diabetes mellitus is made when fasting glycemia in venous plasma is 126 mg/dL or higher on at least two consecutive measurements. Another diagnostic criterion is a random blood sugar level over 200 mg/dL accompanied by classic symptoms of diabetes. The Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) is also a frequently used method for diagnosing diabetes. If the fasting plasma glucose meets the diabetes mellitus diagnostic criteria, there is no need for OGTT (Lopez-Jimenez et al., 2012).

Despite the Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) being the standard for diagnosis, fasting blood sugar (FBS) measurement is used in routine diagnosis due to its simplicity, cost-effectiveness, comparable accuracy, rapid administration, easier repeatability, and feasibility. Measurement of Glycated Hemoglobin (HbA1c) is a useful test in monitoring glycemic control and deciding on treatment approach, and it has been added to the diagnostic criteria provided it is measured by an appropriate method (Ikem et al., 2022).

Table 1. *Diagnostic criteria for diabetes mellitus (Association, 2021)*

Criterion	Value	Notes
Fasting Plasma Glucose (FPG)	≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L)	After not consuming calories for at least 8 hours
2-hour Plasma Glucose in OGTT	≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) with 75 g glucose	Standard test as described by the WHO
A1C	$\geq 6.5\%$ (48 mmol/mol)	Test conducted in a laboratory with NGSP certified method, standardized to the DCCT assay
Random Plasma Glucose in Patients with Hyperglycemic Crisis or Symptoms	≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L)	In the presence of classic hyperglycemic symptoms or crisis

Classical symptoms include frequent urination, excessive thirst, increased hunger, reduced appetite, fatigue, weakness, dry mouth, and increased nighttime urination. Less common symptoms may encompass blurry vision, unexplained weight loss, persistent infections, and recurrent fungal infections. When the amount of glucose in plasma exceeds the renal glucose reabsorption threshold (plasma glucose >180 mg/dL), excess glucose cannot be reabsorbed

and is excreted in the urine, leading to glycosuria. This results in osmotic diuresis. Nocturia and polyuria develop as a result of this osmotic diuresis. The dehydration and hyperosmolarity caused by osmotic diuresis lead to thirst and polydipsia. The excretion of glucose in the urine causes the body to lose approximately 4.5 kcal for every gram of glucose lost, which in turn leads to an increase in appetite (polyphagia) and weight loss. Therefore, the main symptoms of poorly regulated diabetic patients, such as polyuria, polyphagia, polydipsia, and weight loss, are due to the loss of glucose through the urine (Norris et al., 2008). The cause of blurred vision observed in poorly regulated diabetic patients is osmotic swelling of the lens. Candida vaginitis, balanitis, and candidiasis seen in some patients often do not respond to antibiotic treatment given. This is due to the high plasma glucose levels. Therefore, before initiating antibiotic therapy for the patient, it is necessary to reduce the patient's plasma glucose concentration (Thomas et al., 2010).

Complications of diabetes mellitus

The advanced clinical symptoms of diabetes include a range of pathological alterations impacting both micro and macrovasculature, cranial and peripheral nerves, the integumentary system, and the ocular region. These complications can lead to conditions such as high blood pressure, kidney failure, vision loss, autonomic and peripheral neuropathy, limb amputations, heart attacks, and strokes. The occurrence of these complications is often associated with the length of time an individual has had diabetes. Approximately 40% of individuals with Type 1 diabetes may progress to end-stage kidney disease, whereas under 20% of those

with Type 2 diabetes are likely to experience this severe outcome. For those with Type 1 diabetes, kidney failure is the leading cause of mortality, while for those with Type 2 diabetes, heart attacks and strokes are the predominant causes of death (Damanik & Yunir, 2021).

Microvascular Complications

In developed countries, among adults aged 20–74, acquired vision loss's most significant cause is diabetic retinopathy. In Type 1 Diabetes Mellitus (DM), the development of diabetic retinopathy is not expected before 5 years (less than 8%); it is 27% within 5-10 years, 71-90% after 10 years, 95% after 20 years, and nearly all show diabetic retinopathy with 50% developing proliferative diabetic retinopathy after 30 years. In Type 2 DM, although the exact onset date of the disease is unknown, 23% of cases show signs of diabetic retinopathy within 11–13 years, and 60% after 16–20 years, with 5% displaying proliferative diabetic retinopathy findings (MZ, 2000). Poor blood sugar control, duration of diabetes, puberty, pregnancy, hypertension, poor lipid profile, and anemia are risk factors that accelerate the development of retinopathy.

Non-Proliferative Retinopathy: This is the most common form of retinopathy across all types of diabetes. The earliest clinical sign is microaneurysms in the retinal capillaries, appearing as small red dots known as "Background Retinopathy." Loss of pericytes surrounding the capillary wall, followed by increased vascular permeability, results in periretinal hemorrhage. Arteriolar blockage, hard exudates, and macular edema occur. In Type 2 diabetics, macular edema, which can appear at any stage of retinopathy, most significantly impairs vision. The proliferative phase begins as a

result of ischemia due to the blockage of capillaries and terminal arterioles (Group, 2004).

Proliferative Retinopathy: The areas of retinal ischemia are termed soft exudates or cotton wool spots. Characteristically, this phase involves the formation of new vessels, known as neovascularization, and scars. There are two severe complications of the proliferative phase that result in vision loss: vitreous hemorrhage and retinal detachment (EKMEN et al., 2014).

Diabetic Nephropathy: In the United States, diabetic nephropathy is the etiological reason behind 40% of patients diagnosed with end-stage renal failure (Samsu, 2021). As a microvascular complication that can lead to death, the early diagnosis and treatment of diabetic nephropathy are crucial. It is 1.7 times more common in diabetic men. Although kidney failure develops more frequently in patients with Type 1 diabetes compared to those with Type 2, due to the higher prevalence, Type 2 diabetes accounts for approximately half of all diabetic nephropathies (Thipsawat, 2021). The development of nephropathy is directly proportional to the duration of diabetes. The presence of hypertension, poor glycemic control, dyslipidemia, and smoking are factors that influence the progression of diabetic nephropathy. Primarily, diabetic nephropathy originates from impaired glomerular functions. The basal membranes of the glomerular capillaries thicken. The mesangium surrounding the glomerular vessels expands and progresses inward toward the glomerular vessels. Consequently, both afferent and efferent glomerular arterioles become sclerosed. Although the process is mostly diffuse, nodular sclerosis develops in half of the cases. This component, named

Kimmelstiel-Wilson nodules, is pathognomonic for diabetes. The stages of diabetic nephropathy are shown in Table 2.

Table 2. Stages of diabetic nephropathy (Qi et al., 2017)

Stage	Renal Manifestation Details
1	Increased glomerular filtration (elevated GFR), Enlargement of kidneys
2	Asymptomatic renal hyperfiltration; unaltered urinary albumin excretion, Initial tissue changes; generalized thickening of the basement membrane, expansion of mesangial matrix
3	Urinary albumin levels of 30-300 mg/24h suggesting early kidney disease, Variable GFR within normal limits, Tissue changes include mesangial growth, glomerular membrane thickening, and arteriolar hyalinosis
4	Confirmed kidney disease (presence of protein in urine, nephrotic syndrome), Reduced GFR, development of high blood pressure
5	Terminal kidney disease

Diabetic Neuropathy: Neuropathy is a common microangiopathic complication in both Type 1 and Type 2 diabetes. After 10 years, neuropathy can be detected in 40-50% of diabetics. Although only a small portion of this 50% group develops neuropathic pain, it is the most frequently encountered problem. Patients with Type 2 diabetes may already have neuropathy at the time of diagnosis. Its pathogenesis has not yet been fully elucidated. The condition is characterized by numbness, tingling, paresthesia, and increased sensitivity to pain, which typically worsens at night. Mononeuropathy is less common compared to polyneuropathy and is characteristically associated with sudden weakness in the hands, feet, and paralysis of the III, IV, and VI cranial nerves. In autonomic neuropathy, the gastrointestinal system is the target organ.

Additionally, symptoms such as cardiovascular and thermoregulatory disorders, genitourinary dysfunction, respiratory control abnormalities, and unawareness of hypoglycemia can occur (Boulton, 2003).

Macrovascular Complications: The risk of macrovascular disease, which includes cardiovascular disease, transient ischemic attacks, stroke, and peripheral vascular disease, is increased 2 to 4 times in diabetics and is responsible for 70-80% of deaths in diabetic patients. This increased risk is attributed to the altered metabolism in diabetic patients and the frequent coexistence of associated risk factors such as hypertension and dyslipidemia (Viigimaa et al., 2020).

Treatment of Type 2 Diabetes

From the moment of diagnosis, patients with Type 2 DM should commence medical nutritional therapy, and unless there are contraindications, exercise should be recommended. It's essential to assess the risk of obesity, hypertension (HT), dyslipidemia, and cardiovascular disease in patients, and medical treatment should be advised in line with these risk factors. These methods require long-term adherence and monitoring by the patient, are not sufficient on their own, and necessitate financial support and time (Pfeiffer & Klein, 2014).

Diabetes Medical Nutrition Therapy: Various dietary treatment recommendations, supported by numerous scientific studies to date, have taken their place in diabetes treatment under the name of diet therapy. However, the terms "diet therapy" and "dietary recommendations," which were defined as the most important

element of diabetes treatment until 1994, were changed within the same year by the joint publications of the American Dietetic Association and the American Diabetes Association. Now, the term "Medical Nutrition Therapy (MNT)" is used instead of diet therapy, and "nutrition" or "nutrition recommendations" are used instead of diet or dietary recommendations (Ruszkiewicz et al., 2020). The purpose of Medical Nutrition Therapy (MNT) is to treat existing diabetes and prevent or slow the development of diabetes-related complications. It is necessary to prevent the onset of diabetes and forms the basis of treatment. MNT aims to maintain the patient's ideal weight, control lipid and blood pressure levels; if the patient is in the developmental stage, to ensure growth and development, and in adulthood, to meet the daily energy needs and help maintain the ideal weight. The daily energy requirements of patients are determined by experts based on the body mass index and/or ideal weight (Bilen, 2012).

Medical Nutrition Therapy (MNT) refers to the strategic management of caloric consumption as a fundamental component of a comprehensive diabetes treatment plan, a concept endorsed by the American Diabetes Association (ADA). Individuals with Type 1 and Type 2 diabetes should be assessed by a dietitian on the diabetes team within the first month following diagnosis if possible, and individuals with gestational diabetes should be assessed within the first week of diagnosis. Medical nutrition therapy has been shown to reduce HbA1c levels by about 1% in Type 1 diabetes and 1-2% in Type 2 diabetes; it also can reduce LDL-cholesterol levels by 15-25 mg/dL (TÜMER & ÇOLAK, 2012).

Diabetes and Exercise: Recent evidence-based studies have elucidated that physical activity is associated with good blood sugar control, whereas a sedentary lifestyle is linked with irregular blood sugar levels. Therefore, recent research has focused on the protective efficacy of physical activity in reducing the risk of Type 2 diabetes (Healy et al., 2007). In a study measuring the effectiveness of exercise on 16 patients newly diagnosed with Type 2 diabetes mellitus, a 12-week combined exercise program (including aerobic, resistance, and flexibility exercises) was found to be an effective exercise regimen for patients with Type 2 diabetes, independent of its effects on insulin resistance. It helped in body fat control, improved exercise capacity, and reduced cardiovascular disease risk by aiding in blood sugar control (Acar et al., 2014).

In conclusion, the importance of regular physical activity in improving and maintaining health is increasing day by day. Accordingly, to achieve the desired health benefits, individuals should choose an exercise they enjoy, and these exercises should be planned with appropriate frequency, intensity, and duration to ensure sustainability.

Medical Treatment

1- Antihyperglycemic drugs: If plasma glucose cannot be regulated through medical nutrition therapy and lifestyle modifications in Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), treatment is supplemented with oral antidiabetic drugs. Oral antidiabetic agents (OADs) generally maintain blood sugar control by enhancing insulin secretion, increasing insulin sensitivity, or reducing carbohydrate absorption. An effective antidiabetic agent should normalize plasma glucose levels, prevent the development of micro-macrovascular

complications, and have minimal side effects. The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) of 5102 patients newly diagnosed with T2DM, followed over 10 years, has demonstrated that a 1% improvement in the HbA1c level, an indicator of metabolic control, results in a 35% reduction in diabetic complications. Regardless of the chosen method, the primary goal in treatment is to achieve metabolic control (Deedwania & Acharya, 2019).

Insulin Secretion Enhancers

Sulfonylureas (SUs): By binding to the SUR receptors in the pancreatic β cells, they stimulate insulin secretion. The increase in insulin secretion suppresses hepatic glucose output and enhances glucose utilization in peripheral tissues. They can reduce fasting plasma glucose by 40-60 mg/dl and A1c levels by 1-2%, and are contraindicated in severe liver and kidney failure. The most common side effect is hypoglycemia. They may cause weight gain (Arslan, 2003b).

Glinides: Similar to sulfonylureas (SUs) in pancreatic β cells, glinides increase insulin secretion by transiently closing the K-ATP channels on the β -cell plasma membrane, independently of glucose. Due to their short duration of action, glinides are more effective in lowering postprandial glucose. They are taken before meals, offering dosing flexibility, and their cost is not high (Satman et al., 2014).

Insulin Sensitizers

Biguanides (metformin): Currently, only metformin is used from the biguanide group. Metformin exerts its effect by activating AMPK (5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase) at the cellular level and partly inhibiting mGPD (glycerophosphate

dehydrogenase). It inhibits increased gluconeogenesis in the liver, slightly increases muscle glucose uptake and fatty acid oxidation. It also reduces glucose absorption from the intestines, enhances insulin sensitivity, and partially suppresses appetite (possibly due to its side effects on digestion and perhaps its effects on increasing GLP-1). The absence of hypoglycemia as a side effect and its weight-neutral or mild weight loss effect provide advantages (Kathuria et al., 2021).

Thiazolidinediones (Glitazones): At the cellular level, they activate the nuclear transcription factor PPAR- γ (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma). They increase insulin sensitivity in peripheral tissues (muscle, liver, and adipose tissue). They are effective by promoting adipocyte differentiation in adipose tissue. The absence of hypoglycemia as a side effect, the ability to increase HDL-cholesterol, and the reduction of triglyceride levels provide advantages; however, they are more expensive than classical oral antidiabetic drugs (OADs) such as sulfonylureas (SUs) and metformin (Long et al., 2021).

Carbohydrate Absorption Reducers

Alpha-glucosidase inhibitors (Acarbose, miglitol, and voglibose): They delay carbohydrate absorption by inhibiting α -glucosidase enzymes in the small intestine. They can cause gastrointestinal side effects such as gas, bloating, abdominal pain, and diarrhea.

Incretin Based Drugs

Incretins are hormones secreted by the enteroendocrine K and L cells of the small intestine in response to dietary carbohydrate

intake. They augment insulin secretion from the pancreas, decelerate gastric emptying, suppress the elevated postprandial glucagon secretion observed in Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), and reduce food intake by acting on the central nervous system (Azoulay et al., 2016).

DPP-4 Inhibitors: Dipeptidyl peptidase IV is an aminopeptidase that was isolated from rat liver in 1960 (49). In vivo studies conducted in the mid-1990s suggested that the DPP-4 enzyme is involved in the regulation and metabolism of cytokines, chemokines, and various peptide hormones, which prompted the development of DPP-4 inhibitors (Mentlein et al., 1993). The DPP-4 enzyme is expressed in the pancreas, brain, lungs, kidneys, intestines, adrenal glands, and lymph nodes (Gautier et al., 2008). The enzyme causes the degradation of GLP-1 within 2 minutes and GIP within 5-7 minutes (Nag et al., 2023). Therefore, inhibition of the DPP-4 enzyme extends the effects of biologically active incretins (Tahrani et al., 2009). DPP-4 inhibitors (gliptins) play a significant role in the treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. It is believed that these inhibitors have more beneficial effects than agents like sulfonylureas and glinides, which increase insulin secretion. By stimulating insulin release through a glucose-dependent pathway, they help control blood glucose levels. Patients treated with DPP-4 inhibitors are reported to have a lower risk of hypoglycemia compared to those treated with other insulin-secreting agents (Tella & Rendell, 2015). Studies have reported improvements in beta-cell function (Aschner et al., 2006). The most important DPP-4 inhibitors are sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, alogliptin, and linagliptin (Deacon, 2011).

Incretin mimetics (Glucagon-like peptide-1 receptor agonists; GLP-1 analogs; GLP-1RAs): This group of drugs enhances the glucose sensitivity of pancreatic β -cells, suppresses glucagon secretion from α -cells, delays gastric emptying, and increases the sensation of satiety. Since they increase insulin secretion in a glucose-dependent manner, the risk of hypoglycemia with these drugs is low. Studies in obese patients using these drugs in conjunction with basal insulin have shown both improved glycemic control at lower insulin doses and no or minimal insulin-related weight gain (Lau et al., 2015).

Sodium Glucose Co-transport 2 inhibitors (SGLT-2 inh.)

These medications reduce glucose reabsorption in the kidneys by inhibiting SGLT-2 in the renal proximal tubules, thereby increasing glucose excretion through the urine. Since they act independently of insulin, they can be used at any stage of diabetes. Their main advantages include inducing a modest weight loss (about 2 kg on average), having a low risk of hypoglycemia, and reducing blood pressure (by 2-4 mmHg), serum uric acid levels, and albuminuria. They are more expensive compared to classic oral antidiabetic drugs (OADs). Side effects include an increased risk of genitourinary infections, polyuria, fluid loss, hypotension, dizziness, and a slight increase in LDL cholesterol. In our country, dapagliflozin is the only licensed drug in this group and is indicated for use in adults with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) when adequate glycemic control cannot be achieved with diet and exercise alone or when metformin is not usable due to intolerance (Palmer et al., 2021).

Insulin

Insulin, first used in 1922 by Banting and Best for the treatment of a patient named Leonard Thompson with diabetes mellitus (DM), is considered one of the most significant medical discoveries of the 20th century. Advances in recombinant DNA technology have facilitated the development of new insulin molecules whose absorption characteristics and biological activities more closely resemble physiological insulin secretion. A crucial milestone in insulin technology has been the production of human insulin through recombinant technology. Insulin should be used in cases where good metabolic control cannot be achieved with oral antidiabetic drugs (OADs), severe hyperglycemic symptoms, pregnancy and lactation, renal or liver insufficiency, severe insulin resistance (e.g., acanthosis nigricans) (Lee & Yoon, 2021). In individuals receiving insulin therapy for diabetes, hypoglycemia is a common complication, and the likelihood of hypoglycemia increases as tighter glycemic control is targeted.

Conclusion

The chapter on "Diabetes Mellitus Complications and Treatment" encapsulates the significant health burden posed by this chronic condition. Diabetes Mellitus, marked by persistent hyperglycemia, can lead to both microvascular and macrovascular complications, ranging from retinopathy and neuropathy to heart disease and stroke. These complications can severely impact patient quality of life and increase mortality risk.

Effective management of diabetes is crucial for complication prevention and involves strict blood glucose control through diet, exercise, medication, and, in some cases, insulin therapy. Advancements in medical technology have improved glucose monitoring and insulin delivery, enhancing patient outcomes. Education on self-management practices is essential for treatment adherence and complication prevention. Diabetes care requires a tailored approach, with treatments individualized based on patient-specific factors.

Ultimately, the goal of diabetes treatment is to reduce the incidence of complications, maintain patient health, and preserve life quality. Ongoing research and new therapeutic developments hold promise for future improvements in diabetes care. It's imperative for patients to remain engaged with their healthcare providers to adjust treatment plans as needed and to integrate new practices that can better manage their condition.

References

Abiru, N., Kawasaki, E., & Eguch, K. (2002). Current knowledge of Japanese type 1 diabetic syndrome. *Diabetes Metab Res Rev*, 18(5), 357-366. <https://doi.org/10.1002/dmrr.323>

Acar, S., Malkoç, M., Çalan, M., ÇIMRIN, D., Gedik, A., & BAYRAKTAR, F. (2014). The effect of multimodal exercise training program in subject with type 2 diabetes mellitus Tip 2 diabetes mellituslu olgularda multimodal egzersiz eğitim programının etkinliği. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*, 18(3).

Adeghate, E., Schattner, P., & Dunn, E. (2006). An update on the etiology and epidemiology of diabetes mellitus. *Annals of the New York academy of sciences*, 1084(1), 1-29.

Arslan, M. (2003a). Diabetes mellitusta tanı ve sınıflandırma. *İç hastalıkları*, 2, 2279-2291.

Arslan, M. (2003b). Tip 2 diabetes mellitusta oral tedavi ve insülün tedavisi oral antidiabetik ilaçlar (OAD). *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*, 7, 1.

Aschner, P., Kipnes, M. S., Lunceford, J. K., Sanchez, M., Mickel, C., & Williams-Herman, D. E. (2006). Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes care*, 29(12), 2632-2637. <https://doi.org/10.2337/dc06-0703>

Association, A. D. (2017). 2. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes care*, 40(Supplement_1), S11-S24.

Association, A. D. (2021). 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2021. *Diabetes care*, 44(Supplement_1), S15-S33.

Azoulay, L., Fillion, K. B., Platt, R. W., Dahl, M., Dormuth, C. R., Clemens, K. K., Durand, M., Hu, N., Juurlink, D. N., Paterson, J. M., Targownik, L. E., Turin, T. C., Ernst, P., Suissa, S., Dormuth, C. R., Hemmelgarn, B. R., Teare, G. F., Caetano, P., Chateau, D., . . . Sketris, I. S. (2016). Association Between Incretin-Based Drugs and the Risk of Acute Pancreatitis. *JAMA Intern Med*, 176(10), 1464-1473. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.1522>

Bain, S., Kelly, M., Mijovic, C., & Barnett, A. (1996). Genetic factors in the pathogenesis of type 1 diabetes. *Textbook of Diabetes 1 Volume*, 1.

Bilen, H. (2012). Tip 1 Diyabette Tıbbi Beslenme Tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics*, 5(3), 47-52.

Boulton, A. J. (2003). Treatment of symptomatic diabetic neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev*, 19 Suppl 1, S16-21. <https://doi.org/10.1002/dmrr.361>

Charles, F. (2004). Tip 2 Diyabetin Tıbbi Tedavisi. *Çev. Ed: Özata M*, 5, 11-12.

Damanik, J., & Yunir, E. (2021). Type 2 Diabetes Mellitus and Cognitive Impairment. *Acta Med Indones*, 53(2), 213-220.

Deacon, C. F. (2011). Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes Metab*, 13(1), 7-18. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2010.01306.x>

Deedwania, P., & Acharya, T. (2019). Cardiovascular Protection with Anti-hyperglycemic Agents. *Am J Cardiovasc Drugs*, 19(3), 249-257. <https://doi.org/10.1007/s40256-019-00325-9>

Devendra, D., Liu, E., & Eisenbarth, G. S. (2004). Type 1 diabetes: recent developments. *Bmj*, 328(7442), 750-754. <https://doi.org/10.1136/bmj.328.7442.750>

Diagnosis and classification of diabetes mellitus. (2007). *Diabetes care*, 30 Suppl 1, S42-47. <https://doi.org/10.2337/dc07-S042>

Diagnosis and classification of diabetes mellitus. (2014). *Diabetes care*, 37 Suppl 1, S81-90. <https://doi.org/10.2337/dc14-S081>

Edition, S. (2015). IDF diabetes atlas. *Int. Diabetes Fed.*

EKMEN, M. R., YEŞİLKAYA, Y., & ALTINTAŞ, A. G. K. (2014). Evaluation of Retrobulber Flow Parameters in Non Proliferatif Diabetic Retinopathy with Color Doppler Ultrasonography. *Journal of Retina-Vitreous*, 22(4), 273-278.

Federation, I. D., & Atlas, I. (2013). International Diabetes Federation. *IDF diabetes atlas, 6th edn Brussels, Belgium: International Diabetes Federation.*

Gautier, J. F., Choukem, S. P., & Girard, J. (2008). Physiology of incretins (GIP and GLP-1) and abnormalities in type 2 diabetes. *Diabetes Metab*, 34 Suppl 2, S65-72. [https://doi.org/10.1016/s1262-3636\(08\)73397-4](https://doi.org/10.1016/s1262-3636(08)73397-4)

Group, U. P. D. S. (2004). Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tightblood pressure control in

type 2 diabetes mellitus: UKPDS 69. *Archives of ophthalmology*, 122(11), 1631-1640.

Haller, M. J., Atkinson, M. A., & Schatz, D. (2005). Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am*, 52(6), 1553-1578. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2005.07.006>

Healy, G. N., Dunstan, D. W., Salmon, J., Cerin, E., Shaw, J. E., Zimmet, P. Z., & Owen, N. (2007). Objectively measured light-intensity physical activity is independently associated with 2-h plasma glucose. *Diabetes care*, 30(6), 1384-1389. <https://doi.org/10.2337/dc07-0114>

Idris, I. O., Ouma, L., Tapkigen, J., Ayomoh, F. I., & Ayeni, G. O. (2024). Is health expenditure on immunisation associated with immunisation coverage in sub-Saharan Africa? A multicountry analysis, 2013-2017. *BMJ Open*, 14(1), e073789. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-073789>

Ikem, R. T., Enikuomelin, A. C., Soyoye, D. O., & Kolawole, B. A. (2022). The burden of diabetic complications in subjects with type 2 diabetes attending the diabetes clinic of the Obafemi Awolowo University Teaching Hospital, Ile-Ife, Nigeria - a cross-sectional study. *Pan Afr Med J*, 43, 148. <https://doi.org/10.11604/pamj.2022.43.148.36586>

İnan Demiroğlu, G. Tip 2 diabetes mellitus tanılı hastalarda dipeptidil peptidaz-4 inhibitörlerinin açlık-tokluk kan şekeri, HbA1C, kreatin, ALT, amilaz ve lipaz değerleri üzerine etkileri.

Kathuria, D., Raul, A. D., Wanjari, P., & Bharatam, P. V. (2021). Biguanides: Species with versatile therapeutic applications. *Eur J Med Chem*, 219, 113378. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113378>

Khalil, I., d'Auriol, L., Gobet, M., Morin, L., Lepage, V., Deschamps, I., Park, M. S., Degos, L., Galibert, F., & Hors, J. (1990). A combination of HLA-DQ beta Asp57-negative and HLA DQ alpha Arg52 confers susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 85(4), 1315-1319. <https://doi.org/10.1172/jci114569>

Kolb, H., & Martin, S. (2017). Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *BMC Med*, 15(1), 131. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0901-x>

Lau, J., Bloch, P., Schäffer, L., Pettersson, I., Spetzler, J., Kofoed, J., Madsen, K., Knudsen, L. B., McGuire, J., Steensgaard, D. B., Strauss, H. M., Gram, D. X., Knudsen, S. M., Nielsen, F. S., Thygesen, P., Reedtz-Runge, S., & Kruse, T. (2015). Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide. *J Med Chem*, 58(18), 7370-7380. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00726>

Lee, S. H., & Yoon, K. H. (2021). A Century of Progress in Diabetes Care with Insulin: A History of Innovations and Foundation for the Future. *Diabetes Metab J*, 45(5), 629-640. <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0163>

Lende, M., & Rijhsinghani, A. (2020). Gestational Diabetes: Overview with Emphasis on Medical Management. *Int J Environ Res Public Health*, 17(24). <https://doi.org/10.3390/ijerph17249573>

Long, N., Le Gresley, A., & Wren, S. P. (2021). Thiazolidinediones: An In-Depth Study of Their Synthesis and Application to Medicinal Chemistry in the Treatment of Diabetes Mellitus. *ChemMedChem*, 16(11), 1716-1735. <https://doi.org/10.1002/cmdc.202100177>

Lopez-Jimenez, F., Kramer, V. C., Masters, B., Stuart, P. M. W., Mullooly, C., Hinshaw, L., Haas, L., & Warwick, K. (2012). Recommendations for managing patients with diabetes mellitus in cardiopulmonary rehabilitation: an American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation statement. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention*, 32(2), 101-112.

Mathieu, C., Gillard, P., & Benhalima, K. (2017). Insulin analogues in type 1 diabetes mellitus: getting better all the time. *Nat Rev Endocrinol*, 13(7), 385-399. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.39>

Mentlein, R., Gallwitz, B., & Schmidt, W. E. (1993). Dipeptidyl-peptidase IV hydrolyses gastric inhibitory polypeptide, glucagon-like peptide-1(7-36)amide, peptide histidine methionine and is responsible for their degradation in human serum. *Eur J Biochem*, 214(3), 829-835. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1993.tb17986.x>

MZ, B. (2000). Diyabetik Retinopatinin Epidemiyolojisi, Editörler: Özkan Ş, Akar S. *Diyabetik Retinopati*, 1-9.

Nag, S., Mandal, S., Mukherjee, O., Mukherjee, S., & Kundu, R. (2023). DPP-4 Inhibitors as a savior for COVID-19 patients with diabetes. *Future Virol*. <https://doi.org/10.2217/fvl-2022-0112>

Norris, S. L., Kansagara, D., Bougatsos, C., & Fu, R. (2008). Screening adults for type 2 diabetes: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 148(11), 855-868. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-148-11-200806030-00008>

Palmer, S. C., Tendal, B., Mustafa, R. A., Vandvik, P. O., Li, S., Hao, Q., Tunnicliffe, D., Ruospo, M., Natale, P., Saglimbene, V., Nicolucci, A., Johnson, D. W., Tonelli, M., Rossi, M. C., Badve, S. V., Cho, Y., Nadeau-Fredette, A. C., Burke, M., Faruque, L. I., . . . Strippoli, G. F. M. (2021). Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj*, 372, m4573. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4573>

Pfeiffer, A. F., & Klein, H. H. (2014). The treatment of type 2 diabetes. *Dtsch Arztebl Int*, 111(5), 69-81; quiz 82. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0069>

Qi, C., Mao, X., Zhang, Z., & Wu, H. (2017). Classification and Differential Diagnosis of Diabetic Nephropathy. *J Diabetes Res*, 2017, 8637138. <https://doi.org/10.1155/2017/8637138>

Ruszkiewicz, K., Jagielski, P., & Traczyk, I. (2020). Glycemic control and awareness among diabetic patients of nutrition recommendations in diabetes. *Rocz Panstw Zakl Hig*, 71(2), 191-196. <https://doi.org/10.32394/rpzh.2020.0116>

Ruze, R., Liu, T., Zou, X., Song, J., Chen, Y., Xu, R., Yin, X., & Xu, Q. (2023). Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Front*

Endocrinol (Lausanne), 14, 1161521.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1161521>

Samsu, N. (2021). Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Biomed Res Int*, 2021, 1497449. <https://doi.org/10.1155/2021/1497449>

Satman, I., Omer, B., Tutuncu, Y., Kalaca, S., Gedik, S., Dinccag, N., Karsidag, K., Genc, S., Telci, A., Canbaz, B., Turker, F., Yilmaz, T., Cakir, B., & Tuomilehto, J. (2013). Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*, 28(2), 169-180. <https://doi.org/10.1007/s10654-013-9771-5>

Satman, I., Yilmaz, T., Sengül, A., Salman, S., Salman, F., Uygur, S., Bastar, I., Tütüncü, Y., Sargin, M., Dinççag, N., Karsidag, K., Kalaça, S., Ozcan, C., & King, H. (2002). Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes care*, 25(9), 1551-1556. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.9.1551>

Satman, İ., İmamoğlu, Ş., Yılmaz, C., Akalın, S., Salman, S., & Dinççağ, N. (2014). Diabetes Mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu. *Miki Matbacılık: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği*, Ankara, Mayıs, 15-25.

Satman, İ., & Yılmaz, C. (2008). Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği, diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlemi kılavuzu: Glisemik bozukluklarda tanı sınıflama ve tedavi. *Müka Yayıncılık*, 3, 11-13.

Tahrani, A. A., Piya, M. K., & Barnett, A. H. (2009). Saxagliptin: a new DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Adv Ther*, 26(3), 249-262. <https://doi.org/10.1007/s12325-009-0014-9>

Tella, S. H., & Rendell, M. S. (2015). DPP-4 inhibitors: focus on safety. *Expert Opin Drug Saf*, 14(1), 127-140. <https://doi.org/10.1517/14740338.2015.977863>

Thipsawat, S. (2021). Early detection of diabetic nephropathy in patient with type 2 diabetes mellitus: A review of the literature. *Diab Vasc Dis Res*, 18(6), 14791641211058856. <https://doi.org/10.1177/14791641211058856>

Thomas, Z., Bandali, F., McCowen, K., & Malhotra, A. (2010). Drug-induced endocrine disorders in the intensive care unit. *Crit Care Med*, 38(6 Suppl), S219-230. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181dda0f2>

TÜMER, G., & ÇOLAK, R. (2012). Tip 2 diabetes mellitusda tıbbi beslenme tedavisi. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 29(1s), 12-15.

Viigimaa, M., Sachinidis, A., Toumpourleka, M., Koutsampasopoulos, K., Alliksoo, S., & Titma, T. (2020). Macrovascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol*, 18(2), 110-116. <https://doi.org/10.2174/1570161117666190405165151>

Yenigün, M., & Altuntaş, Y. (2001). *Her yönüyle diabetes mellitus*. Nobel Tıp.

Yoon, J., & Jun, H. (2003). Viruses in the pathogenesis of type 1 diabetes. IN PICKUP, JC & WILLIAMS, G.(Eds.) Textbook of diabetes 1. In: Oxford, Blackwell Publishing.

