

BİDGE Yayınları

İç Hastalıkları Alanında Güncel Konular

Editör: Prof. Dr. Başak Hanedan

ISBN: 978-625-372-434-4

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 25.12.2024

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



İçindekiler

Richter Transformasyonu.....	4
Gülden SİNCAN	4
Inflamatuvar Bağırsak Hastalıkları ve mikroRNA: İmmünomodülasyonun Tedavideki Rolü.....	16
Gülşen Melis KIRDÖK	16
Hematolojik Hastalıklarda Lenfadenopatiye Yaklaşım	53
Mustafa KARAGÜLLE	53
Diagnostic Approach to Halitosis:Uncovering Systemic Causes in Internal Medicine	69
İhsan BOYACI	69
Tiroid ve Beslenme	120
Erkan DULKADİROĞLU	120
Yaşlı Bireylerde Hücresel Perfüzyonu Artırmak için Beslenme Stratejileri.....	146
Tuğba GÜL DİKME.....	146
Asit Baz Bozuklukları.....	160
Duygu FELEK	160
Hiponatremi	182
Duygu FELEK	182
Myelodisplastik Sendrom Patofizyolojisi, Tanımı ve Sınıflaması	203
Gülden SİNCAN	203

BÖLÜM I

Richter Transformasyonu

Gülden SİNCAN¹

Giriş

Richter transformasyonu kronik lenfositik lösemi (KLL) olgularının %2-9'un da görülen agresif lenfoma gelişmesi durumudur. Sıklıkla tanı anından daha ziyade hastalık seyrinde ortaya çıkar. 1928 yılında Dr. Maurice Richter tarafından ilk olgu retiküler hücreli sarkom olarak tanımlanmıştır (Richter,1928). 1964 yılında ise Dr. Lortholary tarafından ilk kez Richter sendromu ismi kullanılmıştır. 2022 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından Richter sendromu yerine Richter transformasyonu olarak isimlendirilmesi önerilmiştir.

Richter transformasyonu tipleri

Olguların yaklaşık %90'ı diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), %10'u hodgkin lenfoma (HL) , <%1 ise histiyositik

¹ Doç. Dr., Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bölümü, Erzurum/Türkiye, Orcid: 0000-0002-7671-7628

sarkom, lenfoblastik lenfoma, dendritik hücreli sarkom ve diğer nadir durumlara dönüşüm göstermektedir (Petrackova & et al, 2021).

Richter transformasyonun KLL ile klonal ilişkisi

KLL'den DBBHL'e transforme olan olguların %80'i KLL ile klonal ilişkili olup, KLL hücreleri ile aynı immünglobulin ağır zincir yeniden düzenlenmesine sahiptir. HL'e transforme olan olguların %70'i KLL ile klonal ilişkisiz olup bu olgular Epstein Barr virüsü ile ilişkilidir (Tadmor & Levy, 2021).

Klonal ilişki, immünglobulin izotiplerinin analizi ,immünglobulin ağır zincir değişken bölge (IGHV) gen yeniden düzenlemeleri ve kromozomal anormalliklerin dahil olduğu farklı yöntemler kullanılarak doğrulanır (Tsimberidou & Keating, 2005). IGHV gen yeniden düzenlemeleri değerlendirmede altın standart olarak kabul edilir.

Richter transformasyonu- DBBHL varyantı

KLL olgularının %2-10'un da görülür. Sıklıkla tanıdan itibaren 2-5 yıl içinde gelişir. Histopatolojik incelemede neoplastik hücrelerin sıklıkla tabaka oluşturduğu, normal lenfosit boyutunun iki katından daha büyük olduğu bilinmektedir. Patolojik hücreler immun histokimyasal incelemede CD20 pozitifdir. Olguların %30'un da CD5, %17'sinde CD23 pozitifdir. Ki-67 proliferasyon indeksi >%70'dir. PD-1 ekspresyonu mevcuttur.

Richter transformasyonu- HL varyantı

KLL olgularının <%1'in de görülür. Medyan ortaya çıkış süresi KLL tanısından itibaren 4-6 yıl sonradır. İmmun histokimyasal incelemede CD30, CD15 ve PAX5 pozitif, CD20 negatif klasik Reed-Steinberg hücreleri görülür (Gün & et al, 2017).

Tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki farklı tipi vardır. Tip 1’de KLL hücrelerinin zemininde dağınık veya kümelenmiş Reed-Sternberg hücreleri vardır. Tip 2’de ise inflamatuvar zeminde Reed-Sternberg hücreleri vardır ve bu nedenle denovo HL'den ayırt edilemez.

Richter transformasyonu için risk faktörleri

Richter transformasyonu gelişimi için genetik, klinik ve biyolojik faktörler önemlidir. Binnet evre B ve C olgularda Richter transformasyonu riski daha yüksektir. Serum laktat dehidrogenaz düzeyinin yüksek olması, miR-125A veya miRNA-34a mevcudiyeti, ZAP70 pozitifliği ve kısa telomer uzunluğu transformasyon için risk faktörleridir. Ayrıca CDKN2A/CDKN2B kaybı, kompleks karyotip (≥ 3 anormallik), del17p ve tp53 mutasyonu varlığı, NOTCH1 mutasyonu, del11q ve trizomi 12 varlığı ise Richter transformasyonu gelişimi için genetik risk faktörlerindendir (Petrackova & et al, 2021). DBBHL’e dönüşüm gösteren olgularda en sık tp53 mutasyonu görülür. Unmutated immunglobulin ağır zincir gen mutasyonu olan olgularda Richter transformasyonu riski 4 kat artar.

Fludarabin ile tedaviye bağlı immunsupresyonun Richter transformasyonunu teşvik ettiği öne sürülmüş olsa da, birkaç çalışma da purin analogu tedavisinin bir risk faktörü olmadığı belirtilmiştir (Robak & et al, 2004).

Richter transformasyonu tanısal algoritmi

Hızlı büyüyen lenfadenomegali (≥ 3 cm), lenfositöz olmaksızın lenfadenomegali, B semptomları ve destekleyici laboratuvar bulgularının (laktat dehidrogenaz, C reaktif protein ve beta 2 mikroglobulin düzeylerinde artış, hiperkalsemi, monoklonal gamopati, anemi, trombositopeni) varlığında Richter

transformasyonundan şüphe edilir. Bu durumda PET-CT çekilmesi önerilir. PET-CT’de SUV-max ≥ 5 ise Richter transformasyonu için sensitivite %88-91 spesivite %71-80, SUV-max ≥ 10 ise sensitivite %91, spesivite %95’dir (Mato & et al, 2019).

Klinik olarak Richter transformasyonu şüphesi olan olgularda PET-CT’de SUV-max <5 ise Richter transformasyonu tanısından uzaklaşılır. SUV-max ≥ 10 veya SUV-max 5-10 ve eşlik eden yüksek klinik şüphe varsa hastaya PET-CT klavuzluğunda biyopsi yapılmalıdır (Petrackova & et al, 2021).

Kesin Richter transformasyonu tanısı için biyopsi ve histopatolojik değerlendirme her zaman gereklidir. Sadece PET-CT ile Richter transformasyonu tanısı koymak önerilmez.

KLL tedavisi için yeni ajan kullanan olgularda da Richter transformasyonu sıklığı araştırılmıştır. İbrutinib kullanan olgularda Richter transformasyonu sıklığı %1-13, acalabrutinib kullanan olgularda %2-4, zanubrutinib kullanan olgularda %1-22, venetoklaks kullanan olgularda %4-16, idelelasib kullanan olgularda %2-6, ibrutinib+venetoklaks kullanan olgularda %2-5’dir (Bajwa, Habib & Kittai, 2024).

İbrutinib tedavisi kullanan olgularda del17p, kompleks karyotip ve tetraploidi varlığı Richter transformasyonu gelişimi için risk faktörleridir (Maddocks & et al, 2015). İbrutinib tedavisi altında Richter transformasyonu gelişen olgular daha agresiftir. Venetoklaks tedavisi alan olgularda Richter transformasyonu gelişimi için risk faktörleri ise kompleks karyotip varlığı ve fludarabine dirençli KLL’dir (Maddocks & et al, 2015).

Richter transformasyonunda prognoz

Richter transformasyonu ile DBBHL gelişen olgularda KLL ile klonal ilişki en önemli prognostik faktördür. Klonal ilişkili grupta medyan sağkalım yaklaşık 14 aydır. Richter transformasyonu ile HL gelişen olgularda ise KLL ile klonal ilişkisinin prognostik önemi bilinmemektedir.

Trombosit sayısı $<100000/\mu\text{L}$, tümör boyutu $>5\text{ cm}$, daha önce KLL ile ilişkili birden fazla tedavi alma durumu, laktat dehidrogenaz $>\text{normal aralık} \times 1.5$ kat, SUV-max ≥ 10 ve tp53 pozitifliği olumsuz prognostik faktörlerdir (Tsimberidou & et al, 2016).

Richter transformasyonlu olgularda survey yaklaşık 5-8 aydır. Bruton kinaz inhibitörü tedavisi alırken gelişen Richter transformasyonunda ise ortalama survey yaklaşık 3-4 aydır.

Richter transformasyonu tedavisi

Tedavi kararı hastanın performansı, KLL ile klonal ilişki durumu, daha önce KLL'ye yönelik uygulanan tedaviler ve genetik özelliklere göre verilir. Konvansiyonel kemoterapi, kök hücre nakli ve hedefe yönelik tedaviler tedavi seçenekleri arasındadır.

Richter transformasyonu ile DBBHL gelişen olgularda KLL ile klonal ilişki yoksa olguların yeni tanı DBBHL gibi değerlendirilerek tedavi uygulanması veya klinik çalışmalara yönlendirilmesi önerilir. KLL ile klonal ilişkili veya klonalite ilişkisi bilinmeyen DBBHL gelişen olgularda ise varsa uygun klinik çalışmaya hasta yönlendirilmelidir. Uygun klinik çalışma yoksa bu olgularda doz artırımı EPOCH-R (etoposid, prednizon, vinkristin, siklofosfamid, doksorubisin, rituksimab), HyperCVAD-R (siklofosfamid, vinkristin, doksorubisin, deksametazon kombinasyonu tedavisi metotreksat ve sitarabin kombinasyon tedavisi ile dönüşümlü olarak+rituksimab), OFAR (oksaliptin,

fludarabin, sitarabin, rituksimab), R-CHOP (rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon) ve venetoklaks+RCHOP kemoterapi rejimleri uygulanabilir. Hasta yoğun kemoterapi için uygun değilse pirtobrutinib, acalabrutinib, nivolumumab±ibrutinib veya pembrolizumab±ibrutinib kombinasyon tedavileri verilebilir. Sonuç olarak Richter transformasyonu-DBBHL (klonal olarak ilişkili veya bilinmeyen klonal durum) genellikle de-novo DLBCL için önerilen tedavi rejimleriyle yönetilir. Fakat, bu rejimler tipik olarak zayıf yanıtlarla sonuçlanır ve optimal birinci basamak tedavi belirlenmemiştir.

Langerbeins ve arkadaşları Richter transformasyonu-DBBHL’li 15 olguya 8 kür R-CHOP tedavisi uyguladılar ve toplam yanıt %67 olarak belirtildi. 17p pozitifliği olan olgularda yanıt oranı %33 olup, medyan progresyonsuz sağkalım 10 ay ve genel sağkalım 21 ay idi (Langerbeins & et al 2014). Richter transformasyonu-DBBHL olgularında CHOP ve obinutuzumab kombinasyonun etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada 43 hasta incelenmiştir (Eyre & et al, 2016). Olgulara 6 kür ofatumumab+CHOP kombinasyon tedavisi ardından 12 ay ofatumumab idame tedavisi uygulanmıştır. Komplet yanıt oranı %27, toplam yanıt oranı %46 olarak belirlenmiştir. Medyan progresyonsuz sağkalım 6.2 ay ve medyan toplam sağkalım 11.4 ay idi. RAI evrelemesine göre erken evre olmak, tp53 negatifliği, uluslararası prognostik indekse göre düşük riskli olgular ve daha önce KLL için kemoterapi almamış olgular da daha iyi prognoz gözlendi.

Richter transformasyonu-DBBHL olgularında R-EPOCH kemoterapi rejiminin değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada medyan progresyonsuz sağkalım 3,5 ay, medyan toplam sağkalım 5,9 ay olarak belirlenmiştir (Rogers & et al 2018). Toksisitesi yüksek

bir rejim olup, olguların %30'u progresyon olmaksızın eksitus olmuştur. Kompleks karyotipik anormallikler ve daha önce KLL tedavisi için alınan tedavi sayısı prognoz için belirleyici olmuştur.

Richter transformasyonu-DBBHL tedavisinde hedefe yönelik acalabrutinib, pirtobrutinib, venetoklaks, idelalisib, selineksor, selineksor+ibrutinib, duvelisib+venetoklaks, blinotumumab, zanubrutinib, zanubrutinib+tislelizumab tedavilerinin etkinliği araştırılmıştır (Bajwa, Habib & Kittai, 2024).

Richter transformasyonu-DBBHL olgularında nivolumumab ve ibrutinib kombinasyonunun araştırıldığı bir çalışmada 24 olgu değerlendirilmiştir (Jain & et al, 2023). Bu olgulardan 12'si daha önce ibrutinib, 1'i acalabrutinib kullanmıştır. Toplam yanıt oranı %42'dir. Medyan sağkalım 13 aydır. Olguların %17'sinde grade 3-4 yan etkiler gelişmiştir.

Richter transformasyonu-DBBHL'lı 26 olguda venetoklaks+doz artırılmış R-EPOCH tedavisinin etkinliği araştırılmıştır (Davids & et al, 2022). Olguların %52'sinde kompleks karyotipik anormallikler, %42'sinde tp53 mutasyonu mevcuttur. Olguların %41'i daha önce ibrutinib, %22'si daha önce venetoklaks ve %15'i daha önce fosfatidilinozitol 3 kinaz inhibitörü tedavisi kullanmıştır. Olguların %50'sinde komplet yanıt elde edilmiştir. Medyan toplam sağkalım 19,6 ay olup, olguların %65'in de grade 3 veya daha şiddetli nötropeni gözlemlenmiştir.

Richter transformasyonu-DBBHL tanılı 27 hastada venetoklaks+RCHOP kombinasyon kemoterapisinin etkinliği değerlendirilmiştir (Davids & et al, 2023). Olguların %37'sinde del17p veya tp53 mutasyonu, %26'sında NOTCH1 mutasyonu pozitifdir. Daha önce olguların %44'ü bruton kinaz inhibitörü,

%17'si venetoklaks kullanmıştır. Toplam yanıt oranı %68, komplet yanıt oranı %48'dir. Olguların hiçbirinde tümör lizis sendromu gelişmemiştir. Olguların %36'sında grade 3 ve daha ağır nötropeni, %32'sinde anemi ve %40'ında trombositopeni saptanmıştır. Venetoklaks+R-CHOP tedavisi venetoklaks+R-EPOCH tedavisine göre daha az toksisite ve benzer sağkalıma sahiptir.

Richer transformasyonu-DBBHL gelişen olgularda kemoimmunoterapi sonrası yanıt süresi kısadır. Otolog ve allogenik kök hücre transplantasyonu bu olgularda kalıcı remisyon sağlar. Önceki KLL ile klonal olarak ilişkisiz olan veya KLL ve Richter transformasyonunun aynı anda teşhis edildiği olgularda ilk antrasiklin bazlı kombinasyon kemoterapisinden sonra komplet yanıt olan olgular kök hücre nakli yapılmadan takip edilebilir. Richter transformasyonunun KLL ile klonal ilişkisi belirlenemeyen olgularda önceden KLL tedavisi almamış ve ilk antrasiklin bazlı kombinasyon kemoterapisinden sonra komplet yanıt elde edilirse bu olgularda kök hücre nakli yapılmadan takip edilebilir. Allogenik kök hücre nakli yapılacak olgularda azaltılmış yoğunluklu hazırlık rejimi önerilir.

Herrera ve arkadaşları Richter transformasyonu-DBBHL gelişen olgularda otolog kök hücre nakli ile 3 yıllık relapsı %37, progresyonsuz sağkalımı %48 ve toplam sağkalımı %57 olarak belirtmişlerdir (Herrera & et al, 2021). Allogenik kök hücre naklinde ise 3 yıllık relaps %30, progresyonsuz sağkalım %43 ve toplam sağkalım %52 olarak bildirilmiştir.

Richter transformasyonu sonucu HL gelişen olgu sayısı azdır ve veriler sınırlıdır. Bu olgularda de-novo HL'dan daha agresif, Richter transformasyonu-DBBHL olgularından daha ılımlı bir klinik

seyir gözlenir. ABVD (adriamisin, bleomisin, vinblastin ve deticine) tedavisi ile yanıt oranı %40-60 olup, medyan toplam sağkalım 4 yıldır. Bu olgularda sağkalımı öngören tek önemli ve bağımsız faktör ABVD kombinasyon kemoterapisi ile komplet yanıt alınmasıdır (Tadmor & et al. 2014).

Kaynaklar

Richter, M.N (1928). Generalized reticular cell sarcoma of lymph nodes associated with lymphatic leukemia. *Am J Pathol.* 4 (4), 285-292.

Petrackova, A, Turcsanyi. P., Papajik T & Kriegova E. (2021) Revisiting Richter transformation in the era of novel CLL agents. *Blood reviews*, 49, 100824

Tadmor, T. & Levy, I. (2021) Richter Transformation in Chronic Lymphocytic Leukemia: Update in the Era of Novel Agents. *Cancers*, 13(20, 514.

Tsimberidou, A.M. & Keating, M.J. (2005) Richter syndrome: biology, incidence, and therapeutic strategies. *Cancer*, 103, 216-228.

Gün, S., Atay, H., Turgut, M & Yildiz, L. (2017) Hodgkin's lymphoma transformation of CLL/ SLL: case report and review of the literature. *Clinical and Diagnostic Pathology*, 1(3), 1-3.

Robak, T., Blonski, J.Z., Gora-Tybor, J & et al. (2004) Second malignancies and Richter's syndrome in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with cladribine. *Eur J Cancer*, 40(3), 383-9.

Mato, A.R., Wierda, W.G., Davids MS & et al. (2019) Utility of positron emission tomography-computed tomography in patients with chronic lymphocytic leukemia following B-cell receptor pathway inhibitor therapy. *Haematologica*, 104(11), 2258-2264.

Bajwa, A., Habib, A & Kittai AS. (2024) Treatment of Richter's Transformation with Novel Therapies. *Curr Hematol Malig Rep*, 19(2), 45-55.

Maddocks, K.J., Ruppert, A.S., Lozanski G & et al. (2015) Etiology of Ibrutinib Therapy Discontinuation and Outcomes in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. *JAMA Oncol*, 1(1), 80-7.

Tsimberidou, A.M., O'Brien, S., Khouri, I & et al.(2006) Clinical outcomes and prognostic factors in patients with Richter's syndrome treated with chemotherapy or chemoimmunotherapy with or without stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*, 24(15), 2343-51.

Langerbeins, P., Busch, R., Anheier, N & et al. (2014) Poor efficacy and tolerability of R-CHOP in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and Richter transformation. *Am J Hematol*. 89(12), 239-43

Eyre, T.A., Clifford, R., Bloor, A & et al. (2016) NCRI phase II study of CHOP in combination with ofatumumab in induction and maintenance in newly diagnosed Richter syndrome. *Br J Haematol*. 175(1), 43-54.

Rogers, K.A., Huang, Y., Ruppert, A.S & et al. (2018) A single-institution retrospective cohort study of first-line R-EPOCH chemoimmunotherapy for Richter syndrome demonstrating complex chronic lymphocytic leukaemia karyotype as an adverse prognostic factor. *Br J Haematol*. 180(2), 259-266.

Bajwa, A., Habib, A &, Kittai, AS. (2024) Treatment of Richter's Transformation with Novel Therapies. *Curr Hematol Malig Rep*. 19(2), 45-55.

Jain, N., Senapati, J., Thakral B & et al. (2023) A phase 2 study of nivolumab combined with ibrutinib in patients

with diffuse large B-cell Richter transformation of CLL. *Blood Adv.* 7(10), 1958-1966.

Davids, M.S., Rogers, K.A., Tyekucheva, S & et al. (2022) Venetoclax plus dose-adjusted R-EPOCH for Richter syndrome. *Blood.* 139(5), 686-689.

Davids, M.S., Rogers, K.A., Jain, N & et al. (2023) Initial results of a multicenter phase 2 study of venetoclax in combination with R-CHOP (VR-CHOP) for patients with Richter Syndrome. *Hematol Oncology*, 41, 466-468.

Herrera A.F., Ahn, K.W., Litovich, C & et al. (2021) Autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation for diffuse large B-cell lymphoma-type Richter syndrome. *Blood Adv.* 5(18), 3528-3539

Tadmor, T., Shvidel, L., Goldschmidt, N & et al. (2014) Hodgkin's Variant of Richter Transformation in Chronic Lymphocytic Leukemia; A Retrospective Study from the Israeli CLL Study Group. *Anticancer research.* 34, 785-790.

BÖLÜM II

Inflamatuvar Bağırsak Hastalıkları ve mikroRNA: İmmünomodülasyonun Tedavideki Rolü

Gülşen Melis KIRDÖK¹

Giriş

Kronik iltihaplı hastalıklar, genellikle bağışıklık sisteminin bir antijene karşı oluşturduğu inflamatuvar yanıtın tetiklenmesi ve sürdürülmesiyle ilişkilendirilmektedir. Bu antijenler bilinen, bilinmeyen bazen de konak organizmaya ait yapılar ya da onunla sıkı şekilde ilişkili bileşenler olabilmektedir. Dışsal enfeksiyöz ya da zararlı bir ajanla ilişkilendirilemeyen bu tür hastalıklar, çoğunlukla otoimmün veya bağışıklık aracılı durumlar kategorisine girmektedir. Bu durum, kronik iltihaplı hastalıkların yalnızca bağışıklık sisteminin aşırı tepkisinden ibaret olmadığını, aynı zamanda genetik, çevresel ve nöroendokrin faktörlerin etkileşim içinde olduğu karmaşık biyolojik ağların bir sonucu olduğunu göstermektedir.

Dr. G. Melis KIRDÖK, Ege Üniversitesi, Biyoloji Bölümü, İzmir/Türkiye, Orcid: 0000-0003-3395-0574, meliskirdok@gmail.com

Inflamatuvar bağırsak hastalıkları (IBH) olarak bilinen Crohn hastalığı (CD) ve ülseratif kolit (UC), bu tür kronik inflamasyonun iki yaygın örneğidir.

IBH'nin altında yatan nedenler tam olarak anlaşılamamıştır ve patogenezi oldukça karmaşıktır. Uzun yıllar boyunca yapılan çalışmalar, bu hastalıkların moleküler ve hücresel mekanizmalarını inceleyerek inflamasyon sürecini düzenleyen proteinlere odaklanmıştır. Ancak son yıllarda, non-kodlayıcı RNA'lar, özellikle mikroRNA'lar (miRNA veya miR'lar), bu alanda yeni bir araştırma odağı haline gelmiştir. miRNA'lar, gen ekspresyonunu düzenleyen ve pek çok biyolojik süreçte rol oynayan küçük RNA molekülleridir. IBH patogenezinde bu moleküllerin değişime uğramış ifadeleri, hastalığın gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir yere sahiptir. Bu bulgular, IBH'nin daha iyi anlaşılması ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için umut verici bir alan sunmaktadır. Aşağıda verilen başlıklar altında detaylı bir inceleme mevcuttur.

Bağırsıklık temelli patogenezi ve inflamatuvar bağırsak hastalığı

Dış etkenlere bağlı kronik inflamatuvar hastalıklar, genellikle otoimmün veya bağışıklık aracılı durumlar olarak sınıflandırılır. Bunun nedeni, enfeksiyon ya da zararlı bir ajanın doğrudan patolojiye yol açıp açmadığının kolayca belirlenememesidir. Diğer bir deyişle, bağışıklık sisteminin bilinen veya bilinmeyen antijenlere karşı inflamatuvar bir yanıtı tetikleme ve sürdürmedeki önemli rolü vurgulanmaktadır. Bu antijenler, konak ile sıkı bir şekilde ilişkilendirilen unsurlar arasında yer almaktadır. Gerçekte, kökeni belirsiz olan kronik ve iltihaplı hastalıklar, genetik, çevresel ve nöroendokrin bileşenlerin yer aldığı karmaşık biyolojik ağların bir sonucudur (Straub & Besedovsky, 2003). Bu kavram, Crohn hastalığı (CD) ve ülseratif kolit (UC) gibi gastrointestinal sistemin

kronik inflammatuar hastalıkları olan inflammatuar bağırsak hastalıkları (IBD) için de geçerlidir. CD ve UC'deki immünopatolojik olayların farklı olduğunu gösteren önemli kanıtlar bulunsa da (Fiocchi, 1998; Podolsky, 2002; Bouma & Strober, 2003), bu hastalıklar aynı zamanda diyet antijenleri ve bağırsak florası gibi ortak patojenik faktörlere de sahiptirler.

Son yıllarda özellikle büyük ilgi gören bir diğer kavram ise, IBD'de "kendine karşı antijen" olabileceğine dair artan kanıtlardır. Bir yanda enterik floradaki rol hala tartışılmakta iken, diğer yanda ise organ spesifik otoimmün ya da bağışıklık aracılı patogeneze tartışmaları sürmektedir. Bu noktada, her iki hastalık için de temel bir kavram vurgulanmalıdır: hem CD hem de UC, steril olmayan, "kirli" bir doku ortamında gelişir. Bu durum, romatoid artritte eklemler, multipl sklerozda sinir sistemi, otoimmün tirodit'te tiroid ve primer safra sirozu'nda safra kanalları gibi steril, "temiz" dokularda meydana gelen otoimmün ya da bağışıklık aracılı hastalıklardan farklıdır. IBD ve diğer immünolojik durumlar arasındaki bu önemli fark, normal enterik floranın dış bir çevresel faktör değil, CD ve UC'deki bağırsak özgü bağışıklık yanıtının içsel bir "kendi bileşeni" olduğu fikrini güçlendirmektedir (Wen & Fiocchi, 2004).

Inflammatuar bağırsak hastalığında otoimmünite

Otoimmün hastalıkların tanımlanmasında klasik kriterler arasında şunlar yer almaktadır:

- Polireaktif antikorlar üreten B hücre klonlarının varlığı,
- Otoantijenlere özgü antikorlar ve patojenik otoantikorların belirlenmesi,

- Otoantijenlere özgü T hücre klonlarının ve organ spesifik otoantijenlerin tam olarak tanımlanması,
- Otoimmün hastalıkların deneysel hayvan modellerinde yeniden üretilmesi (Rose & Bona, 1993).

Otoimmün hastalıkların, genetik ve çevresel faktörlerle şekillendiği bilinmektedir (Marrack & ark., 2001). Çeşitli enfeksiyöz ajanların otoimmün hücreleri indüklemek veya aktive etmek için potansiyel taşıdığı da çalışmalarla gösterilmiştir (Wucherpfennig, 2001). Moleküler taklit, mikrobiyal peptidlerin otoimmün hücrelerin aktivasyonuna yol açan mekanizmalardan biri olarak tanımlanmaktadır (Wucherpfennig, 2001). Bununla birlikte, antijenik olarak ilgisiz enfeksiyonlar veya belirli enflamatuvar sinyallerin de otoagresivlik ve organ spesifik otoimmüniteyi, özellikle bağırsak gibi organlarda, indükleyebileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır (Vezys & Lefrançois, 2002). Ne Crohn hastalığı (CD) ne de ülseratif kolit (UC), klasik otoimmünlük kriterlerinin tamamını ya da çoğunu karşılamaktadır. Ancak, IBD’de otoimmün reaktivitenin varlığına dair bazı kanıtlar mevcuttur (Wen & Fiocchi, 2004).

IBD patogenezinde otoantikörlerin önemi ve mekanizmaları

İmmünolojik açıdan, IBD patogenezi ile ilgili ilk belirtiler, 1950’lerin sonları ve 1960’ların başlarında, UC hastalarında kolon epitel hücrelerine karşı otoantikörlerin ve sitotoksik lökositlerin tespit edilmesiyle ortaya çıkmıştır (Perlmann & Broberger, 1963). Kısa bir süre sonra, UC hastalarının dolaşımında *Escherichia coli* antijenleriyle çapraz reaktif olan kolon epitel hücresine karşı antikörlerin bulunması, bu tür immün çapraz reaktivitenin, IBD patogeneziyle ilişkili otoimmün bir formu temsil edebileceği

hipotezini gündeme getirmiştir (Perlmann & ark., 1967). Bu ilk bulguların ardından, hem CD hem de UC hastalarında potansiyel otoantijenlere karşı antikorlar bulunduğunu gösteren bir dizi çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalar arasında lenfosit antijenleri (Korsmeyer & ark., 1974), sitoskeletal proteinler (Mayet & ark., 1990), kardiolipin (Aichbichler & ark., 1999) ve pankreatik proteinler (Fricke & ark., 1999) yer almaktadır.

IBD'de antikor bağımlı patofizyolojinin rolüne dair ek kanıtlar, serum immünglobulinlerindeki değişiklikler ve romatoid faktör ile anti-F(ab0)2 otoantikorlarının varlığının tespiti (MacDermott & ark., 1981; Pallone & ark., 1986) ile sunulmuş, ayrıca CD ve UC hastalarının serumlarında dolaşan komplement bağlayıcı immün kompleksler (Doe & ark., 1973; Jewell & McLennan, 1973) belirlenmiştir. Ayrıca, aktive olmuş komplement, IBD ile ilişkili mukozal mikrodamarlarda (Halstensen & ark., 1989) ve IgG1 antikorlarıyla birlikte bağırsak epitelinde (Halstensen & ark., 1993) tespit edilmiştir. Bu gözlemler ışığında, IBD'nin otoantikora bağlı gerçek bir otoimmün bozukluk olup olmadığı sorusu gündeme gelmiştir (Thayer, 1976; Snook, 1990). Ancak, organ spesifik patojenik otoantikorların varlığına dair ikna edici bir doğrulama elde edilememiştir.

Bağırsak epitel antijenlerine karşı gelişen otoantikorların rolü

IBD'de bağırsakla ilişkilendirilmiş otoantikorların araştırılması sınırlı olsa da, yalnızca iki araştırma hattı, gerçek otoantikorların IBD patogenezi üzerindeki rolünü destekleyen geçerli kanıtlar sunmaktadır. Goblet hücre glikoproteinleri (ECAC) olarak bilinen epitel hücrelere bağlı bileşenler, ilk olarak sıçan bağırsağında tanımlanmış ve ardından insan bağırsağında da bulunmuştur (Roche ve ark., 1981; Aronson ve ark., 1983).

ECAC'ye özgü reaktivitenin, Crohn hastalığı (CD) ve Ülseratif Kolit (UC) hastalarından elde edilen dolaşımdaki mononükleer hücreler ve serumlarla tespit edilmesi, IBD'li bireylerde bu proteinlere karşı oto-duyarlılığın geliştiğini düşündürmüştür (Aronson ve ark., 1983). Sonraki çalışmalarda, CD ve UC mukozasından izole edilen mononükleer hücreler kullanılarak ECAC'ye karşı antijen özgü reaktivite gösterilmiştir (Roche ve ark., 1985). Özellikle, bu mukozal hücrelerin CD3+ lenfositlerden olduğu ve bu hücrelerin bağırsak kaynaklı ECAC'ye karşı antikor aracılı sitotoksositeye yol açtığı gösterilmiştir (Roche ve ark., 1985). Bu bulgular, ECAC'nin patojenik bir otoantijen olarak önemini vurgularken, bağırsak iltihabının ilgili mekanizmalarının hala belirsiz olduğunu ortaya koymaktadır (Winter & ark., 1989; Wen & Fiocchi, 2004).

Diğer bir araştırma hattı, kalın bağırsakla ilişkili ve hastalıkla özgül olabilecek potansiyel bir otoantijen üzerine yoğunlaşmaktadır. UC hastalarının kolonik mukozasından elde edilen IgG antikorlarının, yalnızca kalın bağırsak dokusunda bulunan 40 kDa'lık bir proteini tanınması, bu proteinin UC hastalarında antikor aracılı bir yanıtı düzenleyen bir otoantijen olabileceğini düşündürmüştür (Takahashi & Das, 1985). Sonraki çalışmalarda, UC hastalarının kolonositlerinde, IgG1 ve aktive olmuş komplementin 40 kDa ile birlikte lokalize olduğu tespit edilmiştir; ancak bu durum, CD hastalarında gözlemlenmemiştir (Halstensen ve ark., 1993). Daha ileri araştırmalar, insan kolonundaki monoklonal antikorlar tarafından tanınan epitopun, deri, göz, eklem ve safra epitelyumunda seçici olarak bulunduğunu göstermiştir (Das ve ark., 1990; Bhagat & Das, 1994; Mandal ve ark., 1994). Bu lokalizasyon oldukça önemlidir, çünkü bu dokular, IBD'nin ana ekstraintestinal belirtilerinin ortaya çıktığı yerlerle örtüşmektedir. Bu durum, 40 kDa

kolonik proteine karşı otoantikorlar veya duyarlılaşmış bağışıklık hücrelerinin, aynı epitopla diğer organlarda çapraz reaksiyona girerek yerel patolojiyi tetikleyebileceği ve IBD'nin ekstraintestinal belirtilerini açıklayabileceğini düşündürmektedir (Das, 1999).

Bundan sonraki araştırmalar, UC mukozasından izole edilen lamina propria mononükleer hücrelerinin, söz konusu otoantijene karşı IgG1 ürettiğini göstermiştir (Biancone ve ark., 1995). Bu otoantijen, şu anda tropomiyozin ailesine ait bir sitoskeletal protein olarak, özellikle insan tropomiyozin fraksiyon 5 (huTM5) olarak tanımlanmaktadır (Das ve ark., 1993; Geng ve ark., 1998). IBD hayvan modellerinde huTM5'in hastalık oluşturma potansiyeli henüz doğrulanmamış olsa da, bu intraselüler proteinin kolonosit yüzeyine nasıl taşınacağı ve kendini-antijen olarak nasıl işlev görebileceği konusunda çalışmalar devam etmektedir. Bu noktada, ECAC örneğinde olduğu gibi, huTM5'in patojenik bir otoantijen olarak ne kadar önemli olduğu ve bağırsak iltihabının mekanizmaları hala belirsizdir.

IBD'deki otoimmün olayların ilginç bir yönü, bağırsak dokusunda özgün otoantijenlere karşı gelişen otoantikorların varlığıdır. Bu araştırma alanı sınırlı olmakla birlikte, bazı bulgular, bağırsak epiteline karşı gelişen otoantikorların IBD patogeneze katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Özellikle, goblet hücre glikoproteinleri gibi bağırsak epiteliiyle ilişkilendirilmiş bileşenlerin (ECAC) otoantikorları üzerine yapılan araştırmalar, IBD hastalarının serumlarında ECAC'ye karşı otoantikorların varlığını göstermektedir. Bu otoantikorlar, CD ve UC hastalarının bağırsak mukozasından elde edilen mononükleer hücreler tarafından da üretilebilir ve bağırsak kaynaklı ECAC'ye karşı antikor aracılı sitotoksisteye yol açabilmektedir (Wen & Fiocchi, 2004).

Bağırsak dokusuna karşı gelişen otoantikörlerin IBD'nin patogenezindeki net rolü henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Bu alandaki araştırmaların devam etmesi ve daha fazla veri toplanması, otoantikörlerin IBD'nin gelişimine ve seyrine olan katkılarını daha iyi anlamamıza yardımcı olacaktır (Wen & Fiocchi, 2004).

pANCA ve ASCA

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD) olan hastalarda epitel hücre otoantikörlerine ek olarak, sıkça görülen iki önemli antikör türü daha vardır: antineötrofil sitoplazmik antikörler (ANCA) ve anti-*Saccharomyces cerevisiae* antikörleri (ASCA). Bu antikörler, genellikle ülseratif kolit (UC) ve Crohn hastalığı (CD) ile ilişkilidir ve hastaların serolojik profillerinde önemli bir rol oynamaktadır.

Antineötrofil Sitoplazmik Antikörler (ANCA): UC hastalarının serumlarında, genellikle granülsüz ve perinükleer (p) dağılıma sahip bir antijeni tanıyan antikörler bulunur (Saxon & ark., 1990). Bu antikörler, özellikle UC hastalarına özgü olabilir ve bu yüzden "UC-özgül" olabileceği öne sürülmüştür. Yapılan çalışmalar, pANCA seviyelerinin UC'de, CD, enfeksiyöz kolitler, irritabl bağırsak sendromu ve çeşitli diyareli hastalıklara sahip hastalardan önemli ölçüde daha yüksek olduğunu göstermiştir. pANCA'nın UC için duyarlılığı yaklaşık %60, özgüllüğü ise %80-90 civarındadır. Ancak, pANCA'ların hastalık aktivitesiyle veya yaygınlığıyla ilişkili olmadığı, nötrofil fonksiyonunu etkilemediği ve UC hastaları pANCA geliştirmeden de hastalık geliştirebileceği gibi bulgular, pANCA'ların patojenik olmadığını ve bağırsak iltihabını indükleyemeyeceğini göstermektedir (Duerr & ark., 1991). Ayrıca, pANCA'lar, bazı deneysel kolit hayvan modellerinin dolaşımında da

bulunmuştur, ancak bu antijenin kesin tanımlaması hala tartışmalıdır.

Anti-Saccharomyces cerevisiae Antikorları (ASCA): ASCA, CD hastalarının serumlarında, *Saccharomyces cerevisiae* (bir maya türü) hücre duvarındaki mannoz dizilerini tanıyan antikorlar olarak bulunur. CD hastalarında ASCA seviyeleri genellikle yüksek olup, UC hastalarında ASCA'ya dair herhangi bir belirgin artış gözlemlenmemektedir. Bu durum, CD'de besinsel antijenlere aşırı duyarlılığın bir göstergesi olabilir. ASCA'nın, IBD'de bir otoantijen olarak işlev gördüğü ve bazı çölyak hastalarında da bulunduğu bilinmektedir. pANCA ve ASCA'nın birleşik ölçümü, CD ve UC'yi ayırt etmek için faydalı olabilir ve bu, özellikle gastroenterologlar için tanı koyma sürecinde zorluk yaratabilmektedir (Sugi & ark., 1999; McKenzie, & ark., 1990; Gjaffer, Clark, & Holdsworth, 1992).

Bu antikorların, IBD'nin patogenezinin nasıl katkı sağladığı ve hastalıkların tanısındaki rolü, IBD'li bireylerde daha derinlemesine yapılan araştırmalarla netleşmeye devam etmektedir. Örneğin, ASCA ve pANCA'nın birlikte değerlendirilmesi, özellikle UC ve CD'yi ayırt etmek için önemli bir araç olabilecektir.

IBD patogenezinde immün sistemin rolü

Inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD) patogenezinde, klasik otoimmün mekanizmaların kesin kanıtları sınırlı olsa da, hastalığın gelişiminde mukozal ve sistemik bağışıklık sistemlerinin anormallikleri büyük bir rol oynamaktadır. Bu anormallikler, genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve bağırsak florasının etkileşimi gibi koşulların bağlamında ortaya çıkmaktadır. Son yıllarda yapılan araştırmalar, özellikle Th1/Th2 dengesizliklerine ve bu yanıtların

patogenetik rolüne odaklanmıştır (Neurath, Finotto & Glimcher, 2002).

IBD'nin iki ana formu olan Crohn hastalığı (CD) ve ülseratif kolit (UC), farklı bağışıklık yanıtları ile ilişkilidir. CD, Th1 tipi bir yanıtla karakterize edilir ve bu yanıt transmural iltihaplanma ile ilişkilidir. UC ise, daha önce atipik bir Th2 yanıtı olarak tanımlanmış ve mukozal iltihaplanmalar ile ilişkilendirilmiştir. Bu farklı bağışıklık yanıtlarının altındaki immün sapmalar çeşitlidir, ancak tetikleyici olaylar veya duyarlılaştırıcı maddeler benzer olabilir (Wen & Fiocchi, 2004).

Bağırsak Florası ve İmmün Yanıt:

Bağırsak florası, IBD'nin patogenezinde kritik bir rol oynamaktadır. Normalde, bağırsak florası, vücutta milyonlarca yararlı bakteri içermektedir. Bu bakteriler, bağışıklık sisteminin gelişiminde önemli bir işlev görür, çünkü bağışıklık sistemi doğumdan sonra bakterileri tanıyıp kommensal mikroorganizmalarla potansiyel patojenler arasındaki farkları ayırt etmeye başlar. Bağırsak florası, bağışıklık sistemini tolerans geliştirmeye yönlendirirken, aynı zamanda bağışıklık hücrelerinin bakterilere karşı aşırı tepki göstermesini engeller.

Ancak IBD'li hastalarda, bağışıklık sistemi bağırsak florasına tolerans geliştiremez ve bu, iltihaplı yanıtların ortaya çıkmasına yol açar. Özellikle, kendine-antijen olarak tanınan bakteriler, bağışıklık sistemi tarafından yabancı olarak algılanabilir ve bu da iltihaba neden olabilmektedir. Bu süreç, bakterilerin "ilk tanındığında" yabancı antijenler gibi davranarak iltihaplı bir yanıtı tetiklemeleriyle başlar. Daha sonra, bakterilerin patojenik olmadığı anlaşıncaya,

bağışıklık hücreleri saldırıyı durdurur ve barışçıl bir simbiyotik ilişki kurar. Ancak bu tolerans gelişmediğinde, bağırsaklarda kronik iltihaplanma ve IBD'nin patojenik olayları ortaya çıkabilmektedir (Cebra & ark., 1998; Hooper & Gordon, 2001; Neurath, Finotto & Glimcher, 2002; Guarnier & Malagelada, 2003).

Sonuç olarak, bağırsak florasının ve bağışıklık sisteminin etkileşimi, IBD'nin gelişiminde merkezi bir rol oynamaktadır. Bağırsak florasına karşı tolerans kaybı ve bağışıklık sisteminin aşırı yanıtı, hastalığın patogeneze katkı sağlar. Bu nedenle, IBD'nin tedavi ve yönetimi, sadece genetik ve çevresel faktörlere değil, aynı zamanda bağışıklık sisteminin ve bağırsak florasının karmaşık etkileşimine dayalıdır.

Inflamatuvar bağırsak hastalıklarında mikrobiyota toleransı ve düzenleme başarısızlığı

IBD'nin, normal bağırsak florası ile mukozal bağışıklık arasındaki normal homeostatik dengeyi kaybettiği bir durumu temsil ettiğine dair artan kanıtlar bulunmaktadır (Takeda, Kaisho & Akira, 2003). Bu sonuca açıklık getiren üç senaryo düşünülmektedir:

- Flora'nın niceliksel veya niteliksel bileşimi değişmiş olması,
- Normal bağırsak florasına karşı bağışıklık yanıtının anormal olması,
- Flora-konak etkileşimlerini kontrol eden düzenleyici mekanizmaların kaybolmuş olması.

IBD'de mikrobiyota disbiyozisi ve etkileri

İnsan bağırsak florasının karmaşıklığı, sindirim sistemi boyunca dağılmış sayısız mikroorganizmanın tam karakterizasyonu için uzun süre önemli bir engel teşkil etmiştir. Ancak, aerobik ve anaerobik bakterilerin ana grupları ve bunların üstten alt bağırsaklara doğru sayısal olarak artışının ilerleyen oranı iyi bilinmektedir (Guarnier & Malagelada, 2003). Bağırsak florası, doğumdan sonra hızla çeşitlenir ve bir yaşına gelindiğinde, bu bileşim yetişkin bir kişinin florası ile benzerlik gösterir. Bunun yanı sıra, bağırsak bakterilerinin bir kişinin yaşamı boyunca nispeten sabit olduğu gözlemlenmiş olmakla birlikte, her bireyin özelleştirilmiş bir flora ya sahip olduğu ve bakteri bileşiminin beslenme alışkanlıkları, çevresel faktörler, antibiyotik, prebiyotik ve probiyotik kullanımı gibi etmenlere bağlı olarak değiştiği de bilinmektedir (Favier & ark., 2002). Son raporlar, bağırsak mikroflorasının bileşimi ile alerjik inflamasyona yatkınlık arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır. Alerjik belirtiler klinik olarak ortaya çıkmadan önce, alerji geliştirecek olan bebeklerle geliştirmeyecek olan bebekler arasında bağırsak mikrobiyotasında farklılıklar olduğu gösterilmiştir. Bu durumun IBD için de geçerli olabileceği düşünülmektedir, çünkü anormal bir flora ya sahip çocukların, normal flora ya sahip çocuklara göre Crohn hastalığı geliştirme olasılığı daha yüksektir. Bu bulgular, daha önce tanıtilen iki önemli kavramla uyumludur: Bağırsak florasının hem sistemik hem de mukozal bağışıklık üzerinde eğilim yarattığı ve değişmiş bir floranın anormal bir bağışıklık yanıtına yol açabileceği fikri (Kirjavainen & ark., 2002; Wen & Fiocchi, 2004).

IBD’li yetişkinlerde mikroflora analizine yönelik yapılan çalışmalar sınırlı olmakla birlikte, hem Crohn hastalığı hem de ülseratif kolit hastalarında niceliksel ve niteliksel farklılıkların

bulunduğu gözlemlenmiştir. Ülseratif kolit hastalarında, anaerobik bakteriler, anaerobik gram-negatifler ve laktobasillerin sayısında önemli bir azalma görülürken, Crohn hastalarında hastalığın klinik aktivitesinden bağımsız olarak enterobakterilerde önemli bir artış yaşanmaktadır. Ayrıca, IBD hastalarının kolonik mukozasında bulunan toplam bakteri sayısı, kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı şekilde artmıştır ve bu artış, mukozal inflamasyonun şiddeti ile orantılıdır. Bu gözlemler, bağırsak kommensal florasında meydana gelen değişikliklerin, bağışıklık sisteminin "kendine-antijen"lere karşı toleransını kaybederek, bunları yeni veya yabancı antijenler olarak algılamasına yol açabileceğini desteklemektedir. Özetle, IBD patogeneğinde merkezi bir rol oynayabilecek bir dizi değişiklik aşağıda sıralanmıştır.

Bunlar:

Flora Bileşiminin Değişimi: IBD hastalarında bağırsak florasında belirgin değişiklikler gözlemlenmiştir. Özellikle, ülseratif kolit (UC) hastalarında anaerobik bakteriler ve laktobasillerin sayısında azalma, Crohn hastalığı (CD) hastalarında ise enterobakterilerin sayısında artış meydana gelmektedir. Bu değişiklikler, bağırsak florasının potansiyel olarak zararlı etkiler tetikleyebileceğini veya bağışıklık sisteminin farklı şekilde yanıt vermesine neden olabileceğini göstermektedir.

Mukozal İnflamasyon ve Bakteri Artışı: IBD hastalarında, özellikle de CD'de, mukozadaki bakteri sayısında önemli bir artış gözlemlenmiştir. Bu artış, mukozal inflamasyonun şiddeti ile doğru orantılıdır. Bu durum, inflamasyon ve bağırsak florası arasındaki kompleks etkileşimi ortaya koymakta ve IBD patogeneğinde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Mikrobiyal Etkileşimlerin Düzenlenmesindeki Bozukluklar: Bağırsak florası ile mukozal bağışıklık arasındaki etkileşimler, normalde belirli düzenleyici mekanizmalar tarafından kontrol edilmektedir. Ancak, İBD hastalarında bu düzenleyici mekanizmaların bozulmuş olabileceği düşünülmektedir. Bu bozukluklar, bağırsak florasına karşı bağışıklık yanıtlarının anormal olmasına yol açabilmektedir (VandeMerwe & ark., 1988; Fabia & ark., 1993; Bjorksten & ark., 2001; Swidsinski & ark., 2002; Seksik & ark., 2003).

İşaret eden bulgular, bağırsak florasının İBD'nin patogeneğinde önemli bir rol oynadığını güçlü bir şekilde ortaya koymaktadır. Bağırsak florası, normal bağışıklık yanıtlarını bozarak veya potansiyel patojenik etkileri tetikleyerek İBD'nin başlangıcına veya şiddetlenmesine katkıda bulunabilir. Bu nedenle, bağırsak florasını hedef alan terapötik stratejilerin, İBD tedavisinde önemli bir potansiyel taşıdığı düşünülmektedir. Ancak, bu alandaki araştırmaların daha derinleştirilmesi ve tam olarak anlaşılması gerekmektedir (Wen & Fiocchi, 2004).

İBD patogeneğinde bakteriyel antijenlere karşı hiperaktivite

İltihabi barsak hastalığı (İBD) olan hastalarda, bağırsak florasının bileşenlerine karşı anormal bir bağışıklık yanıtının olabileceği uzun zamandır düşünülmektedir. Çeşitli çalışmalar, Crohn hastalığı (CD) ve ülseratif kolit (UC) hastalarının *E. coli*, aerobik ve anaerobik bakterilere karşı artmış antikor titrlerine sahip olduğunu göstermektedir. Bu antikorların hem sistemik hem de mukozal kökenli olduğu belirlenmiştir. Özellikle, anti-*Saccharomyces cerevisiae* antikoru (ASCA) gibi antikorlar, CD ile ilişkilendirilen geniş antimikrobiyal reaktiviteyle bağlantılı olmaktadır.

Son zamanlarda, IBD ile ilişkilendirilen yeni bağırsak bakteriyel antijenler bildirilmiştir. Bunlar arasında *Pseudomonas fluorescens*'e ait dizi I2, E. coli'nin dış membran porini (OmpC) ve bakteriyel flagellinler yer almaktadır. Bu antijenlere karşı CD hastalarında, UC veya kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek antikor seviyeleri gözlemlenmiştir. Bazı araştırmalar, bakterilere karşı antikor yanıtlarının daha yüksek olduğu ve bu yanıtların daha fazla antijenle tetiklendiği durumlarda, CD hastalarının daha ciddi bir klinik seyir geçirme olasılığının arttığını öne sürmüştür. Bu durum, daralmalar, perforasyonlar ve cerrahi müdahalelerin daha sık görülmesiyle desteklenmektedir (Wen & Fiocchi, 2004).

Inflamatuar bağırsak hastalığında mikrobiyal toleransın düzenlenememesi ve sonuçları

IBD temelinde, bağırsak florasına karşı anormal bir bağışıklık yanıtının olduğu kesinleşmiştir. Özellikle, deneysel IBD'yi inceleyen çalışmalarda, hastalığın bağırsak bakterilerinin varlığına bağlı olduğu gösterilmiştir. Germ olmayan bir ortamda yapılan araştırmalar, bağırsak inflamasyonunun gelişmesini engellediğini rapor etmiştir. Bu gözlem, bağırsak bakterilerinin yükü ve bileşiminin inflamasyonu belirlediğini ve farklı bakteri suşlarının proinflamatuvar kapasitelerinin birbirinden farklı olduğunu ortaya koymaktadır.

IBD'de toleransın kaybının temelinde olabilecek potansiyel mekanizmalar arasında immüno-regülatuar hücrelerin yetersiz işlevi, dendritik hücrelerin dengesiz aktivasyonu ve genetik kusurlar yer almaktadır. Özellikle, NOD2/CARD15 genindeki mutasyonlar Crohn hastalığı (CD) ile ilişkilendirilmiştir ve bu genin, bağırsak inflamasyonunu kontrol etmede kritik bir rol oynadığı

düşünülmektedir. Ayrıca, bakteriyel antijenlere sürekli maruz kalmanın, T hücre işlevini bozabileceği ve toleransın kaybına yol açabileceği öne sürülmektedir (Taurog & ark., 1994; Girardin & ark., 2003).

Tolerans kaybı ve IBD patogeneze katkı sağlayan olası mekanizmalar

Tolerans kaybı, immüno-regülatuar hücrelerin yetersiz işlevi, dendritik hücrelerin dengesiz aktivasyonu ve genetik kusurlar gibi çeşitli mekanizmalar tarafından tetiklenebilmektedir. Özellikle immüno-regülatuar hücrelerin (örneğin Tr1 ve CD4⁺ CD25⁺ regülatör T hücreleri) işlevindeki bozukluklar, IBD'de inflamasyonun gelişiminde önemli bir rol oynayabilirken, dendritik hücrelerin bakterilere karşı aşırı aktivasyonu da bağırsak inflamasyonuna katkıda bulunmaktadır. Ayrıca, IBD'de genetik kusurların varlığı, bağırsak florasına karşı tolerans kaybının temelinde yer alıp özellikle, NOD2/CARD15 genindeki mutasyonlar, bağırsak inflamasyonunun gelişiminde kritik bir rol oynamaktadır.

Son olarak, bakteriyel antijenlere sürekli maruz kalmanın, T hücre toleransını bozabileceği ve bu durumun inflamasyonu artırabileceği öne sürülmüştür. Bu mekanizmaların karmaşıklığı nedeniyle, IBD'de tolerans kaybının tam olarak nasıl gerçekleştiği hala tam anlamıyla anlaşılamamıştır (Wen & Fiocchi, 2004). Mevcut verilere dayanarak, IBD'nin patogenezinde otoimmün fenomenlerden çok immün aracılı fenomenlerin daha önemli olduğu sonucuna varılabilir. Özellikle, bağırsak florasına karşı artmış immün reaktivite, Crohn hastalığında belirgin bir özellik olarak öne çıkmaktadır. Ülseratif kolit ise kolonik epitel hücrelerine karşı

otoaktiviteye dair bazı kanıtlar bulunsa da, burada da immün sistemin aktivasyonu önemli bir rol oynamaktadır.

Hastalığın nedenine odaklanmak yerine, patogenez mekanizmalarına odaklanmak, IBD'nin tedavisinde immünoterapötik yaklaşımların geliştirilmesi için önemli bir adımdır. Bu yaklaşım, hastalığın kökenine inmek yerine, immün yanıtı düzenleyerek veya baskılayarak semptomların kontrol altına alınmasını amaçlar. Ancak bu yaklaşımın başarılı olabilmesi için, mukozal bağışıklık ile kommensal enterik floradaki simbiyotik ve patolojik etkileşimlerin daha iyi anlaşılması gerekmektedir (Girardin & ark., 2003; Bronstein-Sitton & ark., 2003; Watanabe & ark., 2004).

IBD'de mikroRNA'ların rolü: Patogenezden tanıya ve tedaviye

IBH patogenezi karmaşık olup, büyük ölçüde bilinmemektedir. Geçmişte, araştırmalar çoğunlukla IBH patogenezindeki hücrel ve moleküler ağları anlamaya yönelik inflamasyonu düzenleyen proteinlerin incelenmesine odaklanmışken, son yıllarda değişikliğe uğramış bir non-kodlayıcı RNA sınıfı olan mikroRNA'ların (miR'lar veya miRNA'lar) IBH ile ilişkisini tanımlayan çalışmalar, yeni ve umut verici yaklaşımlar sunmuştur (Nielsen, Vainer & Rask-Madsen, 2008; Molodecky & ark., 2012).

MikroRNA'lar, yaklaşık 22 nükleotit uzunluğunda olan, evrimsel olarak korunmuş, endojen tek sarmallı RNA'lar olup, spesifik hedef mRNA'ları post-transkripsiyonel seviyede düzenler. Gelişim, hücre farklılaşması, proliferasyon ve apoptoz gibi birçok biyolojik süreçte yer alan miRNA'lar, aynı zamanda insan genomunun üçte birinin ifadesini düzenleme kapasitesine sahiptir.

Bu nedenle, miRNA düzenlemesindeki bozukluklar genellikle bozulmuş hücresel fonksiyonlara ve aşağı akıştaki gen düzenlemesi ile sinyal iletim kademelerinin aksamasına yol açar, bu da hastalık etyolojisindeki rollerini güçlendirmektedir (Baumgart & Carding, 2007; Nielsen, Vainer & Rask-Madsen, 2008; Abraham & Cho, 2009; Coskun & ark., 2012; Molodecky & ark., 2012).

1900'den fazla olgun insan miRNA'sı tanımlanmış olmasına rağmen, biyolojik işlevleri ve işlevsel hedefleri konusunda hala çok az şey bilinmektedir. Son çalışmalar, IBH hastalarının doku örneklerinde anormal miRNA'ların tespit edildiğini ve serumda dolaşan miRNA'larda benzer farklılıkların bulunduğunu göstermektedir. Bu nedenle, miRNA'ların IBH'nin erken teşhisinde ve kişiselleştirilmiş terapilerin geliştirilmesinde büyük umut vaat ettiği düşünülmektedir (Kloosterman & Plasterk, 2006; Esteller, 2011; Coskun & ark., 2012).

IBH, insidansı artan bir dizi bağırsak iltihabi bozukluktan oluşur ve bunlar arasında ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CD) ana durumlar olarak öne çıkar. IBH'nin patogenezi büyük ölçüde bilinmemekle birlikte, genetik, çevresel ve immünolojik faktörler arasındaki karmaşık etkileşimlerin etkisi altındadır. Bu bağlamda, mikroRNA'lar (miR'lar veya miRNA'lar) üzerine yapılan araştırmalar, IBH'nin patogenezi, biyobelirteç tanımlama ve tedavisi konularında yeni bakış açıları sunmaktadır (Coskun & ark., 2012).

1993 yılında keşfedildiklerinden bu yana, miRBase veritabanına (Sanger Veritabanı) kaydedilen miRNA dizilerinin sayısı sürekli artmaktadır. Birçok araştırma, miRNA'ların çeşitli fizyolojik ağlardaki temel rollerini ortaya çıkarmıştır. mRNA'ları hedefleyebilme yetenekleri ve neredeyse tüm insan transkriptlerinin

ifadesini düzenleme tahminleri nedeniyle, miRNA'lar gelişim ve doku homeostazı ile ilişkili önemli süreçlerde yer alır. Bu sebeple, miRNA'ların düzensizliği, kanser ve inflamasyon gibi gastrointestinal bozukluklar da dahil olmak üzere birçok hastalığın patogeneğinde rol oynamaktadır (Coskun & ark., 2012).

Fare modellerinde yapılan çalışmalar, bağırsak miRNA'larının kaybının bağırsak hücrelerinin farklılaşmasını ve epitelyal bariyer fonksiyonunu bozarak inflamasyona neden olduğunu göstermektedir. IBH'deki miRNA keşifleri ve bu moleküllerin hücre sinyalleşmesindeki rolü, kronik hastalığın anlaşılmasına yeni bir yol açmakta ve yeni tanı araçları ile potansiyel terapötik stratejilerin gelişmesine katkı sağlamaktadır. Bu nedenle, bazı miRNA'lar, IBH için biyobelirteç olarak hizmet edip, erken teşhise yardımcı olabilir ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak tanıyabilecektir (Lu & ark., 2005; Calin & Croce, 2006; McKenna & ark., 2010; O'Connell, Rao & Baltimore, 2012).

miRNA biyogeneğinde anahtar adımlar ve regülasyon

MikroRNA'lar (miRNA'lar), gen ifadesini düzenleyen kısa (18-24 nükleotid uzunluğunda), endojen, kodlamayan tek sarmallı RNA molekülleridir. Bu moleküller, protein kodlayan mRNA'ların stabilitesini ve çevirisini kontrol ederek bir dizi biyolojik süreci düzenlerler. Bu süreçler arasında hücre farklılaşması, proliferasyon, apoptoz ve hücre döngüsünün kontrolü bulunur (Baek & ark., 2008; Guo & ark., 2010; Esteller, 2011).

miRNA'ların biyogenezi, uzun primer miRNA transkriptlerinin (pri-miRNA) RNA polimeraz II veya III tarafından nükleus içinde transkribe edilmesiyle başlar (Miska, 2005; Schickel & ark., 2008; McKenna & ark., 2010). Bu pri-miRNA'lar daha sonra

mikroprosesör kompleksi tarafından işlenerek pre-miRNA'ya dönüştürülür. Bu işlemde, Drosha ve DiGeorge sendromu kritik bölgesi gen 8 adlı enzimler yer alır. Pre-miRNA'lar, sitoplazmaya çıkarken, Dicer adlı RNaz III endonükleazı, trans-aktivatör RNA bağlayıcı proteini ile birlikte, pre-miRNA'ları olgun miRNA'lara dönüştürür (Denli & ark., 2004; Lee & ark., 2004).

Olgun miRNA'lar, bir RNA ipliği oluşturur ve bu iplik, hedef mRNA'lara bağlanmak üzere 3' çevrilmemiş bölgeye yönlendirilir. Bu bağlanma, hedef mRNA'nın yıkımını veya protein ifadesinin baskılanmasını indükler (Lund & ark., 2004; Okada & ark., 2009; Coskun & ark., 2012). Bu mekanizma, hücresel fonksiyonları düzenleyen önemli bir genetik düzeyde kontrol sağlar ve miRNA'ların hücresel ve biyolojik süreçlerdeki rolünü anlamak, çeşitli hastalıkların patogeneğinde kritik bir faktör olacaktır.

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında miRNA'ların anormal ifadesinin rolü ve klinik uygulamaları

Yapılan çalışmalar, belirli miRNA'lar ile bunların hedef genler arasındaki ilişkilere odaklanmıştır. Pekow ve ark. (2012), tümör baskılayıcı miR-143 ve miR-145'in, IRS-1 (miR-145) ve K-RAS, API-5 ve MEK-2 (miR-143) gibi hedef genlerle ters bir ilişki gösterdiğini bildirmiştir. Benzer şekilde, Nguyen ve ark. (2010), inflamasyonlu Crohn hastalığı (CD) kolonik dokusunda miR-7 seviyelerinin azaldığını, buna karşın hedef gen CD98'in kontrol dokusuna kıyasla arttığını göstermiştir. CD98'in düzensizliği, enterositlerin doğal proliferasyonunu ve farklılaşmasını engellemiştir. Bu çalışmalar, inflamasyon kaynaklı neoplastik ilerleme ile ilgili iyi bilinen ancak tam olarak anlaşılmayan yeni bilgiler sunmakta ve gelecekteki terapötik müdahaleler için potansiyel hedefler ortaya koymaktadır (Coskun & ark., 2012).

Bazı araştırmalar, tek bir miRNA'nın ve bunlarla ilişkili tek nükleotid polimorfizm (SNP) varyantlarının etkileşimine odaklanmıştır. Brest ve ark. (2011), inflamasyonlu Crohn hastalığında, IRGM'nin koruyucu varyantı (c.313C) ile ters korele olan miR-96 ifadesinde artış tespit etmiştir. Ayrıca, Zwiars ve ark. (2012), inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) ile ilişkilendirilen IL-23R genindeki mutasyonun, let-7e ve let-7f miRNA'larının bağlanma sitelerinin kaybına yol ağtığını, bunun da vitroda sürekli IL-23R ifadesine neden olarak İBH'nin kronikleşmesine katkıda bulunduğunu göstermiştir. Bu alışmalar, miRNA bağlanma bölgelerindeki tekil SNP'lerin hedef genlerin ifadesini etkileyebileceğini ve bu değişikliklerin İBH patogeneziine katkıda bulunabileceğini ortaya koymaktadır (Coskun & ark., 2012).

Bazı araştırmalar, tanı amacıyla kolonik doku yerine tüm kan örneklerini kullanmıştır. Wu ve ark. (2011), İBH hastalarından alınan tüm kan örneklerinde mikroarray tabanlı bir çalışma gerçekleştirmiş ve farklı şekilde ifade edilen miRNA'ların bir panelini bularak, aktif İBH alt tiplerini kontrol grubundan ayırt etmeyi başarmışlardır. Benzer bir çalışmada, Zahm ve ark. (2011), pediatrik Crohn hastası çocuklarının serumlarında, kontrol grubuna göre daha yüksek konsantrasyonlarda miRNA tespit etmişlerdir. Alıcı işletme karakteristikleri analizleri, CD için %80'in üzerinde tanı hassasiyeti sağlamıştır. Son olarak, Paraskevi ve ark. (2012), aktif CD ile kontrol grubu arasında farklı şekilde ifade edilen 11 dolaşan miRNA'yı tanımlamış, aynı zamanda aktif ÜK ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı şekilde artmış altı miRNA setini belirlemişlerdir. Duttagupta ve ark. (2012) da, ÜK hastaları ile kontrol grubu arasında farklı şekilde ifade edilen yedi dolaşan miRNA bulmuşlardır. Bu alışmalar, periferik kan miRNA'larının

farklı şekilde ifade edilmesine dayalı yarı invaziv bir test geliştirme olasılıklarını göstermektedir.

Yukarıda bahsedilen çalışmalar, IBH'nin patogeneze dair bilimizi önemli ölçüde artırmış ve miRNA'ların sadece potansiyel biyobelirteçler olarak değil, aynı zamanda terapötik müdahaleler için gizli hedefler olarak da işlev görebileceğini ortaya koymuştur. Ancak, yeni miRNA'ların keşfi sürecinin devam etmesiyle, karşılaşılabilecek bir dizi zorluk da bulunmaktadır. Wu ve ark. (2008), 553 tanımlanmış insan miRNA genini içeren bir miRNA mikroarray kullanmışlar, ancak şu anda 1900'den fazla insan miRNA dizisi bilinmekte ve yeni miRNA'lar neredeyse günlük olarak tanımlanmaktadır (Wu & ark., 2008; Coskun & ark., 2012).

Sonuç

Bu araştırma alanı gelişim aşamasındadır ve IBH alanındaki gelecekteki çalışmalar, iki önemli zorluğu aşmak için miRNA dizileme ve daha büyük kohortlar kullanmaya odaklanmalıdır:

- IBH'de sürekli olarak dislejik olan tüm miRNA'ların tanımlanması
- IBH'de yer alan miRNA'ların tüm hedeflerinin belirlenmesi

Bu zorlukların üstesinden gelinmesi halinde, sonraki olanaklar, tanı ve tedavi alanında büyük bir potansiyele sahip olabilecektir (Esquela-Kerscher & Slack, 2006; Pan, Wang & Wang, 2011).

miRNA'ların potansiyel klinik kullanımı, en çok araştırılan ve en iyi tanımlanan miRNA olan miR-21 ile en iyi şekilde gösterilmektedir; miR-21 ayrıca bir "onkomir" olarak

sınıflandırılmaktadır. İnsan kanserlerinde, özellikle kolorektal kanser gibi, hemen hemen her zaman aşırı ifade edilmesi, kanser tedavisi için yeni seçenekler sunmaktadır.

İlginç bir şekilde, miR-21, inflamatuvar dokularda ve IBH hastalarının serumlarında yaygın olarak artmış tek miRNA'dır. Bu nedenle, miR-21 aktif IBH için potansiyel bir biyobelirteç olarak öne çıkmaktadır. Ayrıca, miR-21'in IBH'nin patogenezinde önemli bir rolü olabilir, çünkü miR-21 ifadesi, nükleer faktör- κ B aracılığıyla ortaya çıkar. Nükleer faktör- κ B, IBH dahil olmak üzere çeşitli insan hastalıklarının patogenezinde önemli bir transkripsiyon faktörüdür. Ancak, bu miRNA yollarının hastalık patogenezindeki önemi henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Bu nedenle, miRNA'ların IBH'deki rolü ve özellikle hücre sinyalleşmesindeki etkileri hakkında daha fazla işlevsel çalışmaya ihtiyaç vardır (Parkes & ark., 2007; Wu & ark., 2008; Fasseu & ark., 2010; Nguyen & ark., 2010; Takagi & ark., 2010; Brest & ark., 2011; Zahm & ark., 2011; Wu & ark., 2011; Pekow & ark., 2012; Zwiers & ark., 2012).

Şu anda, miRNA tabanlı tedavilerin terapötik etkinliğini test eden birkaç klinik çalışma bulunmaktadır. Bunlardan biri olan "miravirsen" (Janssen & ark., 2011), Hepatit C enfeksiyonları için 2. aşama klinik çalışmalarda test edilen miR-122'nin spesifik bir inhibitörüdür. Daha ileri çalışmalar, şüphesiz başarılı klinik çalışmaların temelini oluşturacak ve IBH dahil olmak üzere miRNA tabanlı terapötiklerin etkinliği hakkında daha fazla bilgi sağlayacaktır (Rosen, 2011; Coskun & ark., 2012).

Kaynaklar

Abraham, C., & Cho, J. H. (2009). Inflammatory bowel disease. *New England Journal of Medicine*, 361(21), 2066-2078.

Aichbichler, B. W., Petritsch, W., Reicht, G. A., Wenzel, H. H., Eherer, A. J., Hinterleitner, T. A., et al. (1999). Anti-cardiolipin antibodies in patients with inflammatory bowel disease. *Digestive Diseases and Sciences*, 44(4), 852–856.

Aronson, R. A., Cook, S. L., & Roche, J. K. (1983). Sensitization to epithelial antigens in chronic mucosal inflammatory disease: I. Purification, characterization, and immune reactivity of murine epithelial cell-associated components (ECAC). *Journal of Immunology*, 131(6), 2796–2804.

Baek, D., Villén, J., Shin, C., Camargo, F. D., Gygi, S. P., & Bartel, D. P. (2008). The impact of microRNAs on protein output. *Nature*, 455(7209), 64-71.

Baumgart, D. C., & Carding, S. R. (2007). Inflammatory bowel disease: Cause and immunobiology. *Lancet*, 369(9573), 1627-1640.

Bhagat, S., & Das, K. M. (1994). A shared and unique epitope in the human colon, eye, and joint detected by a monoclonal antibody. *Gastroenterology*, 107(1), 103–108.

Biancone, L., Mandal, A., Yang, H., Dasgupta, T., Paoluzi, A. O., Marcheggiano, A., et al. (1995). Production of immunoglobulin G and G1 antibodies to cytoskeletal protein by lamina propria cells in ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 109(1), 3–12.

Bjorksten, B., Sepp, E., Julge, K., Voor, T., & Mikelsaar, M. (2001). Allergy development and the intestinal microflora during the

first years of life. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 108(4), 516–520.

Bouma, G., & Strober, W. (2003). The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nature Reviews Immunology*, 3(7), 521–533.

Brest, P., Lapaquette, P., Souidi, M., Lebrigand, K., Cesaro, A., Vouret-Craviari, V., Mari, B., Barbry, P., Mosnier, J. F., Hébuterne, X., Harel-Bellan, A., Mograbi, B., Darfeuille-Michaud, A., & Hofman, P. (2011). A synonymous variant in IRGM alters a binding site for miR-196 and causes deregulation of IRGM-dependent xenophagy in Crohn's disease. *Nature Genetics*, 43(3), 242–245.

Bronstein-Sitton, N., Cohen-Daniel, L., Vakin, I., Ezernitchi, A. V., Leshen, B., Halabi, H., et al. (2003). Sustained exposure to bacterial antigens induces interferon- γ -dependent T cell receptor β down-regulation and impaired T cell function. *Nature Immunology*, 4(10), 957–964.

Calin, G. A., & Croce, C. M. (2006). MicroRNA signatures in human cancers. *Nature Reviews Cancer*, 6(11), 857–866.

Cebra, J. J., Periwal, S. B., Lee, G., & Shroff, K. E. (1998). Development and maintenance of the gut-associated lymphoid tissue (GALT): The roles of enteric bacteria and viruses. *Developmental Immunology*, 6(1–2), 13–18.

Coskun, M., Bjerrum, J. T., Seidelin, J. B., & Nielsen, O. H. (2012). MicroRNAs in inflammatory bowel disease: Pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *World Journal of Gastroenterology*, 18(34), 4629–4634.

Das, K. M., Vecchi, M., & Sakamaki, S. (1990). A shared and unique epitope(s) on human colon, skin, and biliary epithelium detected by a monoclonal antibody. *Gastroenterology*, 98(2), 464–469.

Das, K. M. (1999). Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease: New insights into autoimmune pathogenesis. *Digestive Diseases and Sciences*, 44(1), 1–13.

Das, K. M., Dasgupta, A., Mandal, A., & Geng, X. (1993). Autoimmunity to cytoskeletal protein tropomyosin: A clue to the pathogenetic mechanisms for ulcerative colitis. *Journal of Immunology*, 150(6), 2487–2493.

Denli, A. M., Tops, B. B., Plasterk, R. H., Ketting, R. F., & Hannon, G. J. (2004). Processing of primary microRNAs by the Microprocessor complex. *Nature*, 432(7014), 231–235.

Doe, W. F., Booth, C. C., & Brown, D. L. (1973). Evidence for complement-binding immune complexes in adult coeliac disease, Crohn's disease, and ulcerative colitis. *The Lancet*, 24(7806), 402–403.

Duerr, R. H., Targan, S. R., Landers, C. J., Sutherland, L. R., & Shanahan, F. (1991). Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in ulcerative colitis: Comparison with other colitides/diarrheal diseases. *Gastroenterology*, 100(6), 1590–1596.

Duttagupta, R., DiRienzo, S., Jiang, R., Bowers, J., Gollub, J., Kao, J., Kearney, K., Rudolph, D., Dawany, N. B., Showe, M. K., Stamato, T., Getts, R. C., & Jones, K. W. (2012). Genome-wide

maps of circulating miRNA biomarkers for ulcerative colitis. *PLoS ONE*, 7(2), e31241.

Esquela-Kerscher, A., & Slack, F. J. (2006). Oncomirs microRNAs with a role in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 6(4), 259–269.

Esteller, M. (2011). Non-coding RNAs in human disease. *Nature Reviews Genetics*, 12(12), 861–874.

Fabia, R., Ar-Rajab, A., Andersson, M.-L., Willén, R., Jeppsson, B., Molin, G., & Bengmark, S. (1993). Impairment of bacterial flora in human ulcerative colitis and experimental colitis in the rat. *Digestion*, 54(4), 248–255.

Fasseu, M., Tréton, X., Guichard, C., Pedruzzi, E., Cazals-Hatem, D., Richard, C., Aparicio, T., Daniel, F., Soulé, J. C., Moreau, R., Bouhnik, Y., Laburthe, M., Groyer, A., & Ogier-Denis, E. (2010). Identification of restricted subsets of mature microRNA abnormally expressed in inactive colonic mucosa of patients with inflammatory bowel disease. *PLoS ONE*, 5(11), e13160.

Favier, C. F., Vaughan, E. E., De Vos, W. M., & Akkermans, A. D. L. (2002). Molecular monitoring of succession of bacterial communities in human neonates. *Applied and Environmental Microbiology*, 68(1), 219–226.

Fiocchi, C. (1998). Inflammatory bowel disease: Etiology and pathogenesis. *Gastroenterology*, 115(1), 182–205.

Fricke, H., Birkhofer, A., Folwaczny, C., Meister, W., & Scriba, P. C. (1999). Characterization of antigens from the human exocrine pancreatic tissue (Pag) relevant as target antigens for

autoantibodies in Crohn's disease. *European Journal of Clinical Investigation*, 29(1), 41–45.

Geng, X., Biancone, L., Dai, H. H., Lin, J. J. C., Yoshizaki, N., Dasgupta, A., et al. (1998). Tropomyosin isoform in intestinal mucosa: Production of autoantibodies to tropomyosin isoforms in ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 114(5), 912–922.

Giaffer, M. H., Clark, A., & Holdsworth, C. D. (1992). Antibodies to *Saccharomyces cerevisiae* in patients with Crohn's disease and their possible pathogenic importance. *Gut*, 33(8), 1071–1075.

Girardin, S. E., Boneca, I. G., Viala, J., Chamaillard, M., Labigne, A., Thomas, G., et al. (2003). Nod2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection. *Journal of Biological Chemistry*, 278(11), 8869–8872.

Guarnier, F., & Malagelada, J. R. (2003). Gut flora in health and disease. *The Lancet*, 361(9356), 512–519.

Guo, H., Ingolia, N. T., Weissman, J. S., & Bartel, D. P. (2010). Mammalian microRNAs predominantly act to decrease target mRNA levels. *Nature*, 466(7308), 835–840.

Halstensen, T. S., Mollnes, T. E., & Brandtzaeg, P. (1989). Persistent complement activation in submucosal vessels of active inflammatory bowel disease: Immunohistochemical evidence. *Gastroenterology*, 97(1), 10–19.

Halstensen, T. S., Das, K. M., & Brandtzaeg, P. (1993). Epithelial deposits of immunoglobulin G1 and activated complement co-localize with the Mr 40 kDa putative autoantigen in ulcerative colitis. *Gut*, 34(5), 650–657.

Hooper, L. V., & Gordon, J. I. (2001). Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science*, 292(5519), 1115–1118.

Janssen, H. L., Reesink, H. W., Zeuzem, S., Lawitz, E., Rodriguez-Torres, M., Chen, A., Davis, C., King, B., Levin, A. A., & Hodges, M. R. (2011). A randomized, double-blind, placebo-controlled safety and anti-viral proof-of-concept study of miravirsen (MIR), an oligonucleotide targeting miR-122, in treatment-naïve patients with genotype 1 (GT1) chronic HCV infection [Abstract]. *Hepatology*, 54, 1430A.

Jewell, D. P., & McLennan, I. C. M. (1973). Circulating immune complexes in inflammatory bowel disease. *Clinical and Experimental Immunology*, 14(2), 219–226.

Kirjavainen, P. V., Arvola, T., Salminen, S. J., & Isolauri, E. (2002). Aberrant composition of gut microbiota of allergic infants: A target of bifidobacterial therapy at weaning? *Gut*, 51(1), 51–55.

Kloosterman, W. P., & Plasterk, R. H. (2006). The diverse functions of microRNAs in animal development and disease. *Developmental Cell*, 11(4), 441–450.

Korsmeyer, S., Strickland, R. G., Wilson, I. D., & Williams, R. C. (1974). Serum lymphocytotoxic and lymphocytophilic antibody activity in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 67(4), 578–583.

Lee, Y., Kim, M., Han, J., Yeom, K. H., Lee, S., Baek, S. H., & Kim, V. N. (2004). MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II. *EMBO Journal*, 23(20), 4051–4060.

Lu, J., Getz, G., Miska, E. A., Alvarez-Saavedra, E., Lamb, J., Peck, D., Sweet-Cordero, A., Ebert, B. L., Mak, R. H., Ferrando, A.

A., Downing, J. R., Jacks, T., Horvitz, H. R., & Golub, T. R. (2005). MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature*, 435(7043), 834–838.

Lund, E., Güttinger, S., Calado, A., Dahlberg, J. E., & Kutay, U. (2004). Nuclear export of microRNA precursors. *Science*, 303(5654), 95-98.

MacDermott, R. P., Nash, G. S., Bertovich, M. J., Seiden, M. V., Bragdon, M. J., & Beale, M. G. (1981). Alterations of IgM, IgG, and IgA synthesis and secretion by peripheral blood and intestinal mononuclear cells from patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterology*, 81(5), 844–852.

Mandal, A., Dasgupta, A., Jeffers, L., Squillante, L., Hyder, S., Reddy, R., et al. (1994). Autoantibodies in sclerosing cholangitis against a shared peptide in biliary and colon epithelium. *Gastroenterology*, 106(1), 185–192.

Marrack, P., Kappler, J., & Kotzin, B. L. (2001). Autoimmune disease: Why and where it occurs. *Nature Medicine*, 7(8), 899–905.

Mayet, W. J., Press, A. G., Hermann, E., Moll, R., Manns, M., Ewe, K., & Meyer zum Büschenfelde, K. H. (1990). Antibodies to cytoskeletal proteins in patients with Crohn's disease. *European Journal of Clinical Investigation*, 20(5), 516–524.

McKenna, L. B., Schug, J., Vourekas, A., McKenna, J. B., Bramswig, N. C., Friedman, J. R., & Kaestner, K. H. (2010). MicroRNAs control intestinal epithelial differentiation, architecture, and barrier function. *Gastroenterology*, 139(5), 1654-1664.

McKenzie, H., Main, J., Pennington, C. R., & Parratt, D. (1990). Antibody to selected strains of *Saccharomyces*

cerevisiae (baker's and brewer's yeast) and *Candida albicans* in Crohn's disease. *Gut*, 31(5), 536–538.

Miska, E. A. (2005). How microRNAs control cell division, differentiation and death. *Current Opinion in Genetics & Development*, 15(5), 563–568.

Molodecky, N. A., Soon, I. S., Rabi, D. M., Ghali, W. A., Ferris, M., Chernoff, G., Benchimol, E. I., Panaccione, R., Ghosh, S., Barkema, H. W., & Kaplan, G. G. (2012). Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*, 142(1), 46–54.

Neurath, M. F., Finotto, S., & Glimcher, L. H. (2002). The role of Th1/Th2 polarization in mucosal immunity. *Nature Medicine*, 8(6), 567–573.

Nguyen, H. T., Dalmasso, G., Yan, Y., Laroui, H., Dahan, S., Mayer, L., Sitaraman, S. V., & Merlin, D. (2010). MicroRNA-7 modulates CD98 expression during intestinal epithelial cell differentiation. *Journal of Biological Chemistry*, 285(3), 1479–1489.

Nielsen, O. H., Vainer, B., & Rask-Madsen, J. (2008). Non-IBD and non-infectious colitis. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*, 5(1), 28–39.

O'Connell, R. M., Rao, D. S., & Baltimore, D. (2012). MicroRNA regulation of inflammatory responses. *Annual Review of Immunology*, 30, 295–312.

Okada, C., Yamashita, E., Lee, S. J., Shibata, S., Katahira, J., Nakagawa, A., ... & Tsukihara, T. (2009). A high-resolution structure of the pre-microRNA nuclear export machinery. *Science*, 326(5952), 1275–1279.

Pallone, F., Matricardi, P. M., Squarcia, O., Fais, S., LeMoli, S., Boirivant, M., et al. (1986). Raised serum levels of IgM-rheumatoid factor and anti-F(ab0)2 autoantibodies in patients with active inflammatory bowel disease. *Journal of Clinical Laboratory Immunology*, 19(3), 175–180.

Pan, X., Wang, Z. X., & Wang, R. (2011). MicroRNA-21: A novel therapeutic target in human cancer. *Cancer Biology & Therapy*, 10(12), 1224–1232.

Paraskevi, A., Theodoropoulos, G., Papaconstantinou, I., Mantzaris, G., Nikiteas, N., & Gazouli, M. (2012). Circulating MicroRNA in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. Advance online publication.

Parkes, M., Barrett, J. C., Prescott, N. J., Tremelling, M., Anderson, C. A., Fisher, S. A., Roberts, R. G., Nimmo, E. R., Cummings, F. R., Soars, D., Drummond, H., Lees, C. W., Khawaja, S. A., Bagnall, R., Burke, D. A., Todhunter, C. E., Ahmad, T., Onnie, C. M., McArdle, W., Strachan, D., Bethel, G., Bryan, C., Lewis, C. M., Deloukas, P., Forbes, A., Sanderson, J., Jewell, D. P., Satsangi, J., Mansfield, J. C., Cardon, L., & Mathew, C. G. (2007). Sequence variants in the autophagy gene IRGM and multiple other replicating loci contribute to Crohn's disease susceptibility. *Nature Genetics*, 39(7), 830-832.

Pekow, J. R., Dougherty, U., Mustafi, R., Zhu, H., Kocherginsky, M., Rubin, D. T., Hanauer, S. B., Hart, J., Chang, E. B., Fichera, A., Joseph, L. J., & Bissonnette, M. (2012). miR-143 and miR-145 are downregulated in ulcerative colitis: Putative regulators of inflammation and protooncogenes. *Inflammatory Bowel Diseases*, 18(1), 94-100.

Perlmann, P., & Broberger, O. (1963). In vitro studies of ulcerative colitis. II. Cytotoxic action of white blood cells from patients on human fetal colon cells. *Journal of Experimental Medicine*, 117(5), 717–733.

Perlmann, P., Hammarstrom, S., Lagercrantz, R., & Campbell, D. (1967). Autoantibodies to colon in rats and human ulcerative colitis: Cross reactivity with *Escherichia coli* O:14 antigen. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 125(6), 975–980.

Podolsky, D. K. (2002). Inflammatory bowel disease. *New England Journal of Medicine*, 347(6), 417–429.

Roche, J. K., Cook, S. L., & Day, E. D. (1981). Goblet cell glycoprotein: An organ-specific antigen for the gut. Isolation, tissue localization, and immune response. *Immunology*, 44(4), 799–810.

Roche, J. K., Fiocchi, C., & Youngman, K. (1985). Sensitization to epithelial antigens in chronic mucosal inflammatory disease. Characterization of human intestinal mucosa-derived mononuclear cells reactive with purified epithelial cell-associated components in vitro. *Journal of Clinical Investigation*, 75(2), 522–530.

Rose, N. R., & Bona, C. (1993). Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited). *Immunology Today*, 14(9), 426–430.

Rosen, H. R. (2011). Clinical practice: Chronic hepatitis C infection. *New England Journal of Medicine*, 364(25), 2429–2438.

Saxon, A., Shanahan, F., Landers, C., Ganz, T., & Targan, S. (1990). A distinct subset of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies is

associated with inflammatory bowel disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 86(2), 202–210.

Schickel, R., Boyerinas, B., Park, S. M., & Peter, M. E. (2008). MicroRNAs: Key players in the immune system, differentiation, tumorigenesis and cell death. *Oncogene*, 27(44), 5959–5974.

Seksik, P., Rigottier-Gois, L., Gramet, G., Sutren, M., Pochart, P., Marteau, P., et al. (2003). Alterations of the dominant faecal bacterial groups in patients with Crohn's disease of the colon. *Gut*, 52(2), 237–242.

Snook, J. (1990). Are the inflammatory bowel diseases autoimmune disorders? *Gut*, 31(8), 961–963.

Straub, R. H., & Besedovsky, H. O. (2003). Integrated evolutionary, immunological, and neuroendocrine framework for the pathogenesis of chronic disabling inflammatory diseases. *FASEB Journal*, 17(13), 2176–2183.

Sugi, K., Saitoh, O., Matsuse, R., Tabata, K., Uchida, K., Kojima, K., et al. (1999). Antineutrophil cytoplasmic antibodies in Japanese patients with inflammatory bowel disease: Prevalence and recognition of putative antigens. *American Journal of Gastroenterology*, 94(5), 1304–1312.

Swidsinski, A., Ladhoff, A., Pernthaler, A., Swidsinski, S., Loening-Baucke, V., Ortner, M., et al. (2002). Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 122(1), 44–54.

Takagi, T., Naito, Y., Mizushima, K., Hirata, I., Yagi, N., Tomatsuri, N., Ando, T., Oyamada, Y., Isozaki, Y., Hongo, H., Uchiyama, K., Handa, O., Kokura, S., Ichikawa, H., & Yoshikawa, T. (2010). Increased expression of microRNA in the inflamed

colonic mucosa of patients with active ulcerative colitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 25(Suppl 1), S129-S133.

Takahashi, F., & Das, K. M. (1985). Isolation and characterization of a colonic autoantigen specifically recognized by colon tissue-bound immunoglobulin G from idiopathic ulcerative colitis. *Journal of Clinical Investigation*, 76(1), 311–318.

Takeda, K., Kaisho, T., & Akira, S. (2003). Toll-like receptors. *Annual Review of Immunology*, 21, 335–376.

Taurog, J. D., Richardson, J. A., Croft, J. T., Simmons, W. A., Zhou, M., Fernandez-Sueiro, J. L., et al. (1994). The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *Journal of Experimental Medicine*, 180(6), 2359–2364.

Thayer, W. R. (1976). Are the inflammatory bowel diseases immune complex diseases? *Gastroenterology*, 70(2), 136–137.

VandeMerwe, J. P., Schroder, A. M., Wensinck, F., & Hazenberg, M. P. (1988). The obligate anaerobic faecal flora of patients with Crohn's disease and their first-degree relatives. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 23(10), 1125–1131.

Vezys, V., & Lefrançois, L. (2002). Inflammatory signals drive organ-specific autoimmunity to normally cross-tolerizing endogenous antigen. *Journal of Immunology*, 169(12), 6677–6680.

Watanabe, T., Kitani, A., Murray, P. J., & Strober, W. (2004). NOD2 is a negative regulator of toll-like receptor 2-mediated T helper type 1 responses. *Nature Immunology*, 5(7), 670–676.

Wen, Z., & Fiocchi, C. (2004). Inflammatory bowel disease: Autoimmune or immune-mediated pathogenesis? *Journal of Immunology Research*, 11(3-4), 195-204.

Winter, H. S., Crum, P. M., King, N. W., Seghal, P. K., & Roche, J. K. (1989). Expression of immune sensitization to epithelial cell-associated components in the cotton-top tamarin: A model of chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 97(5), 1057–1082.

Wu, F., Guo, N. J., Tian, H., Marohn, M., Gearhart, S., Bayless, T. M., Brant, S. R., & Kwon, J. H. (2011). Peripheral blood microRNAs distinguish active ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 17(2), 241-250.

Wu, F., Zikusoka, M., Trindade, A., Dassopoulos, T., Harris, M. L., Bayless, T. M., Brant, S. R., Chakravarti, S., & Kwon, J. H. (2008). MicroRNAs are differentially expressed in ulcerative colitis and alter expression of macrophage inflammatory peptide-2 alpha. *Gastroenterology*, 135(5), 1624-1635.

Wucherpfennig, K. W. (2001). Mechanisms for the induction of autoimmunity by infectious agents. *Journal of Clinical Investigation*, 108(8), 1097–1104.

Zahm, A. M., Thayu, M., Hand, N. J., Horner, A., Leonard, M. B., & Friedman, J. R. (2011). Circulating microRNA is a biomarker of pediatric Crohn disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 53(1), 26–33.

Zwiers, A., Kraal, L., van de Pouw Kraan, T. C., Wurdinger, T., Bouma, G., & Kraal, G. (2012). Cutting edge: A variant of the IL-23R gene associated with inflammatory bowel disease induces

loss of microRNA regulation and enhanced protein production. *Journal of Immunology*, 188(4), 1573-1577.

BÖLÜM III

Hematolojik Hastalıklarda Lenfadenopatiye Yaklaşım

Mustafa KARAGÜLLE¹

A. GİRİŞ

Lenf nodları, lenfatik sistemin ikincil organlarından olup lenfatik damar sistemi boyunca vücudun değişik birçok bölgesine dağınık yerleşimli organlardır. İnsan vücudunda yaklaşık olarak altıyüz lenf nodu bulunmaktadır. Ancak sağlıklı insanlarda bazen submandibular, aksiller, inguinal nodlar ele gelebilir (1,2). Lenfadenopati lenf bezlerindeki herhangi bir nedenle meydana gelen, sayı, boyut ve şekil değişikliklerine verilen genel addır. Supraklavikular, iliak, popliteal, epitrokleal bölgedeki lenf nodlarında boyut 0.5 cm üzeri, inguinal bölgedeki lenf nodlarında ise 1cm üzerinde ise atipik olarak kabul edilir (3). Erken adölesan dönemde erişkin boyutunun iki katı olan lenf nodları, zamanla küçülerek 20-25 yaşından sonra erişkin boyutuna ulaşır. Bu nedenle,

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

periferik lenfadenopati (LAP) adölesan dönemde yaygın olarak gözlenirken, erişkinlerde daha az rastlanır. LAP neoplastik veya inflamatuvar hücrelerin lenf nodunda çoğalması veya lenf nodunu invazyonu sonucu oluşur. Lenfadenopati (LAP) çoğu kere benign bir enfeksiyöz neden sonucu olurken, bazen ciddi malign hastalıkların bir bulgusu olarak ortaya çıkabilir. LAP ile seyreden ciddi hastalık tablolarında, hastayı ve hekimi en çok endişelendiren durum, altta yatabilecek bir malignite varlığıdır. Ancak lenfadenopati etiyolojisi değerlendirildiğinde malign hastalıklar gerek metastatik gerekse birincil lenfoproliferatif hastalıklar ancak %1-5 kadarını oluşturmaktadır. En sık nedenler genellikle enfeksiyonlar olmaktadır (4).

B.LENFADENOPATİLERDE ETYOLOJİ

1. ENFEKSİYONLAR

a. Viral enfeksiyonlar: Hepatit, enfeksiyöz mononükleoz, AIDS, herpes zoster, varicella

b. Bakteriyel enfeksiyonlar: Streptokok, stafilokok, salmonella, brucella

c. Fungal enfeksiyonlar

d. Klamidyal enfeksiyonlar

e. Mikobakteriyel enfeksiyonlar: Ülkemizde aksi kanıtlanana kadar fistülüze lenfadenopati tüberküloz lenfadenit olarak değerlendirilmelidir.

f. Parazitik enfeksiyonlar: Toksoplazma

g. Spiroketal enfeksiyonlar: Sifiliz

2. İMMÜNOLOJİK HASTALIKLAR

- a. Sistemik lupus eritematozis
- b. Romatoid artrit
- c. Dermatomyozit
- d. Sjogren sendromu
- e. Karışık bağ doku hastalığı
- f. Serum hastalığı
- g. Hashimoto tiroditi
- h. Primer biliyer siroz
- i. Graft versus host hastalığı

j. İlaç Reaksiyonları:

- Difenilhidantoin
- Hidralazin
- Allopurinol
- Atenolol
- Kaptopril
- Karbamazepin
- Sefalosporinler
- Altın tuzları
- Penisilin
- Primidon
- PrimetaminKkinidin

- Sulfonamidler

k. Anjioimmünoblastik lenfadenopati

3. MALİGNİTELER

a. Hematolojik

- Hodgkin Lenfoma
- Non-Hodgkin Lenfomalar
- Akut ve Kronik lösemiler
- Malign Histiositoz

b. Metastatik hastalıklar:

- Malign melanom
- Nöroblastom
- Seminom
- Akciğer
- Meme CA
- Prostat CA
- Böbrek, Baş ve Boyun tümörleri
- Gastrointestinal tümörler

4. ENDOKRİN HASTALIKLAR

- Hipertiroidi
- Addison hastalığı

5. LİPİD DEPO HASTALIKLARI

- Gaucher- Niemann-Pick

6. DİĞER NEDENLER

- Castelman hastalığı
- Sarkoidoz
- Amiloidoz
- Kawasaki hastalığı
- Kikuchi hastalığı
- Ailevi Akdeniz ateşi

C. LENFADENOPATİYE TANISAL YAKLAŞIM:

Lenfadenopatiler öykü, fizik muayene ve görüntüleme bulgularına göre değerlendirilir.

1-ÖYKÜ: Lenfadenopatilerin değerlendirilmesi için tanısal yaklaşımın esası dikkatli bir öykü alma ve fizik muayeneden geçmektedir. Hastanın anamnezi alınırken aşağıdaki hususlar dikkatle değerlendirilmelidir. Bunlar;

a) Lokalize semptom veya bulgular enfeksiyon mu yoksa neoplazm için spesifik bir yer midir?

- Kedi hikayesi varsa kedi ısırığı ,toksoplasma
- iyi pişmemiş et hikayesi varsa toksoplasma
- Kene ısırığı hikayesi varsa Lyme hastalığı, tularemi
- Tüberküloz hikayesi varsa Tüberküloz lenfadenit
- Yüksek riskli seksüel alışkanlık hikayesi varsa HIV, sfiliz, herpes simpleks, sitomegalovirüs
- Tranfüzyon yada transplant hikayesi varsa Sitomegalovirüs, H₁N₁

- İ.V ilaç kullanımı hikayesi varsa HIV, endokardit, hepatit B
- Avcılık hikayesi varsa Tularemi
- Balıkçılık hikayesi varsa Erizipel düşünülmelidir.

b) Tüberküloz, lenfoma, kollagen doku hastalıkları, tanımlamayan enfeksiyon veya malign hastalık tanısını düşündüren ateş, zayıflama, halsizlik ve gece terlemeleri gibi yapısal semptomlar var mıdır?

c) Son zamanlarda gezi, yüksek riskli alışkanlıklar ya da değişik meşguliyetler sırasında olağan dışı durumlara maruziyet gibi epidemiyolojik ipuçları var mıdır?

- Amerika, Meksika seyahat hikayesi varsa Koksidiyomikoz, histoplasmoz
- Afrika seyahat hikayesi varsa Tripanosomiasis
- Akdeniz, Çin, Afrika seyahat hikayesi varsa Kala-Azar
- Meksika, Mısır, Pakistan, Endonezya seyahat hikayesi varsa Tifo düşünülmelidir.

d) Hastanın yaşı da bize ipuçları sunmaktadır. LAP'ın malign etyolojisinin çocukluk çağındaki oranı oldukça düşüktür. Ancak yaşla birlikte artış gösterir. Neonatal periyotta ve sağlıklı çocuklarda servikal, inguinal ve aksiller bölgelerdeki lenf nodları ele gelen büyüklükte saptanabilir. Çocuklardaki LAP'ın çoğu enfeksiyöz ve benign etyoloji kaynaklıdır.

e) İki haftadan kısa veya 1 yıldan uzun süren, ancak progresif bir boyut artışı göstermeyen LAP'ların neoplastik olma olasılığı oldukça düşüktür. Ancak nadir istisna durumlar vardır. Örneğin:

Düşük dereceli Hodgkin veya non-Hodgkin lenfoma ile nadir bazı kronik lenfositik lösemi olgularında uzun seyir gözlenebilir.

f) Hayvan yada böcek ısırığı, kronik ilaç kullanımı, enfeksiyöz temas, tekrarlayan enfeksiyon öyküsü gibi bilgiler inatçı bir LAP'ı değerlendirmede oldukça önemlidir. Seyahat ve immünizasyon durumu da öğrenilmelidir. Çünkü tüberküloz, trypanosomiasis, leishmaniasis, brusella ve şarbon gibi hastalıklar inatçı LAP tablosuyla birlikte seyredebilir. Sigara ve alkol kullanım yada ultraviyole radyasyon gibi çevresel ajanlara maruz kalınması iç organ, baş-boyun ve deri malignite kuşkusunu arttırır. Mesleki olarak maruz kalınan silikon veya berilyum gibi maddeler de LAP'a neden olabilir.

g) İnguinal lenfadenopatilerde cinsel yolla bulaşan hastalıkların varlığı açısından seksüel öykü oldukça önemlidir. AIDS'li hastalardaki lenfadenopatilerin ayırıcı tanısında geniş bir hastalık tablosu düşünülmelidir. Bu grupta Kaposi sarkomu, ve non-Hodgkin lenfoma gibi malignitelerdeki artış akla getirilmelidir. Meme karsinomu, familyal displastik nevüs sendromu ve malign melanom gibi bir aile öyküsünün varlığı, neoplastik nedenli LAP kuşkusunu arttırır.

h) Sistemlerin tam olarak gözden geçirilmesi, periferik lenfadenopatinin değerlendirilmesinde çok önemlidir. Belirgin servikal LAP ve periferik yaymada atipik lenfositöze eşlik eden; ateş, yorgunluk ve kırıklık gibi semptomların varlığı, enfeksiyöz mononükleozu akla getirmelidir. Ciddi ateş, gece terlemesi ve vücut ağırlığının % 10'undan fazla açıklanamayan kilo kaybı Hodgkin Lenfoma'nın "B" semptomlarıdır. Hastalığın evresinin artışıyla bu semptomların görülmesinde de belirgin artış gözlenir.

i) Artralji, kas güçsüzlüğü ve bazı tip deri döküntüleri romatoid artrit, lupus eritematosus veya dermatomyozitis gibi otoimmün bir hastalığı akla getirmelidir.

2-FİZİK MUAYENE: Etyolojik sınıflama incelendiğinde ayırıcı tanı yaklaşımı açısından oldukça geniş bir tanı dağılım görülmektedir. Bundan dolayı temel hekimlik uygulaması çok iyi alınmış bir anamnez sonrasında tam bir fizik muayene lenfadenopatili hastaya yaklaşımın temel kuralıdır. Lenfadenopatili hastaların büyük bir bölümünde histopatolojik değerlendirme gereksizdir. Ancak bu bakış açısı ile tüm lenfadenopatili hastalara bekle gör ya da geniş etkinlikli antibiyotik ile izle yaklaşımı da yanıltıcı olabilir. Bu konudaki temel yaklaşımı hekimin görüşü belirler. Yardımcı ipuçları ile etyoloji açıklanmaya çalışılır. Yapılacak fizik muayenede şunlara dikkat edilmelidir;

a) Lenfadenopati lokalize mi sistemik mi?

- Submandibuler LAP varsa Boyun,baş,sinüsler, kulaklar, göz, farinks ve saçlı deri enfeksiyonu
- Submental LAP varsa EMN, toksoplazma, EBV,CMV
- Juguler LAP varsa Farenjit, kızamık
- Posterior servikal LAP varsa Tbc, lenfoma, Baş ve boyun Ca
- Suboksipital LAP varsa Lokal enfeksiyon
- Postaurikuler LAP varsa Lokal enfeksiyon
- Preaurikuler LAP varsa Dış kulak yolu enfeksiyonu
- Sağ supraklaviküler LAP varsa Akciğer, GİS, Retroperitoneal Ca

- Sol supraklaviküler LAP varsa Lenfoma, torasik veya retroperitoneal Ca, Bakteriyal veya fungal enfeksiyon
- Aksiller LAP varsa enfeksiyonlar, kedi ısırığı , lenfoma, meme Ca, silikon implantları, brucella, melanoma
- Epitroklear LAP varsa Enfeksiyonlar, lenfoma, sarkoidoz, Tularemi, sekonder Sfiliz
- İnguinal LAP varsa alt ekstermite enfeksiyonları, cinsel yolla geçen hastalıkları, lenfoma ve pelvik kanserler düşünülmelidir.

b)Eşlik eden yakınma ve bulgular

c) Lenfadenopatinin Fizik İnceleme Bulguları:

Kıvam: Kural olmamakla birlikte taş gibi sert LAP’de metastatik solid kanserleri, elastik kıvamda ise lenfoma ön planda düşünülmelidir

Ağrı: Ağrılı lenf nodları genellikle enfeksiyöz nedenleri düşündürse de inflamasyonun malign hastalıklarda da görülebileceği unutulmamalıdır

Hareketlilik: Etraf dokuya yapışık ve immobil lenf nodları metastatik hastalığı akla getirir

Lokal ısı artışı, kızarıklık ve inflamasyon bulguları enfeksiyöz sebepleri düşündürmektedir.

3. LABORATUVAR İNCELEME: Ağrısız, küçük, mobil lenf nodlarında reaktif LAP olma olasılığı yüksek olduğundan öncelikle izlem önerilir. 15-30 gün sonra küçülme yoksa tetkik yapılabilir. Tetkiklere, öykü ve FM bulgularına göre karar verilir.

- Tam kan sayımı, periferik yayma
- Sedimentasyon, TİT
- Karaciğer, böbrek fonksiyonları
- Lenfadenit şüphesinde boğaz ve lezyon kültürü
- EBV, CMV, toxoplasma, HIV tetkikleri yapılmalıdır (5).

4.GÖRÜNTÜLEME ÇALIŞMALARI

Lenfadenopati ayırıcı tanısında fizik incelemenin yetersiz kaldığı derin lenf nodu alanları ya da daha detaylı lokalizasyon, sayı ve yerleşim değerlendirmesi için görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır.

a) Akciğer grafisi: Özellikle şüpheli durumlarda lenfoma, infeksiyon ayırımı yapmak için ö kullanılabilir (6).

b) Tomografik İncelemeler :Direkt grafiler ve ultrasonografi ile vizualize edilemeyen vakalarda , anatomik olarak detaylı değerlendirme gerektiğinde ya da tanıli hastalarda evreleme amaçlı bilgisayarlı tomografi ileri inceleme için kullanılabilmektedir (7,8).

c) Ultrasonografik İncelemeler:Tanıda direk grafiler yol gösterici olmadığından en kolay ulaşılabilen ve invaziv olmayan ultrasonografi yaygın kullanım alanı bulmaktadır (9).

d)Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT):PET /BT LAP’de tanı amaçlı ilk aşamada kullanılmaz. PET daha çok tanı sonrası evreleme için ve tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılır (10). Ancak lokalizasyon nedeniyle eksizyon veya örnekleme güçlüğü varsa tanısal amaçlı PET CT çekilebilir.

5. Lenf Nodu Biyopsisi: Lenfadenopati en sık baş boyun bölgesinde gözleendiğinden hastalar genellikle ilk olarak kulak burun boğaz kliniklerine başvurmaktadır. KBB poliklinikleri fizik inceleme olarak dikkatle incelendiğinde genellikle yüzeysel değerlendirme yapıldığı gözlenmektedir. Tanıda herhangi bir laboratuvar incelemesi yapılacak olan fizik muayenenin önüne geçemez. Gerek öykü-fizik inceleme gerek laboratuvar değerlendirmeleri neticesinde kesin tanı için lenf nodu histopatolojik değerlendirme gerektiğinde genellikle eksizyonel biyopsi uygulanır. Güncel pratikte aspirasyon, insizyonel ve ya tru-cut biyopsiler sıklıkla tanı konulmasına katkıda bulunamadığı gibi kafa karıştırıcı olabilmektedir. Şu durumlarda eksizyonel biyopsi yapılması önerilmelidir (11-18);

a) İki-üç hafta tedaviye rağmen düzelmeyen veya büyümeye devam eden lenfadenopatiler

b) 5-6 hafta geçmesine rağmen küçülmeyen LAP

c) 3 ay geçmesine rağmen normale dönmeyen LAP

d) Solunum yolu obstrüksiyon bulguları varlığında

e) fıkse ya da yapışık, progressif ağrısız büyüyen LAP

d) 3 cm'den büyük LAP

f) Nedeni bilinmeyen ateş, kilo kaybı, gece terlemeleri , hepatosplenomegali eşlik eden LAP

g) Akciğer grafi bulgusu (mediasten genişliği) varsa lenf bezi biyopsisi yapılmalıdır

İki santimetre üstü lenf nodu veya nodlarında bakteriyel enfeksiyon düşündüren bulgular varlığında antibiyoterapi verilir.

Amoksisilin, amoksisilin /klavulonik asit, ampisilin/sulbaktam, 2. kuşak sefalosporinler veya makrolidler tercih edilebilir, 10-14 gün kullanılır. Biyopsi en büyük ve fiks lenf nodundan eksizyonel olarak yapılması önerilir. (19-21). İnce iğne aspirasyonu veya iğne biyopsisi zaman kaybına yol açabilir, çocuklarda hiç tercih edilmez (22). Biyopsi kararı verirken, tüm bulgular kesinlikle diğer klinik verilerle birlikte değerlendirilmelidir. Uygun lenf düğümü seçimi açısından servikal ya da supraklaviküler lenf nodları ön planda tercih edilir. En rahat ulaşılan en derindeki en büyük lenf nodu tercih edilmelidir. Ancak eksizyonun mümkün olmadığı bazı durumlarda tru-cut biyopsi alternatif bir seçenektir (23). Supraklaviküler, arka servikal, mediastinal veya alt boyunda ise, akciğer filminde de patolojik bulgu varsa erken biyopsi yapılmalıdır. Genellikle lenf nodu biopsisine karar verildiğinde eksizyonel biyopsi ön planda tercih edilmelidir. Özkan ve arkadaşlarının 186 hasta ile yapmış olduğu bir çalışmada eksizyonel biyopsinin düşük morbidite ve mortalite riskine sahip olduğu ve bu hastalarda eksizyonel biyopsinin altın standart olduğu belirtilmiştir (24). Bunun yanı sıra Klein ve arkadaşlarının yapmış olduğu 376 vakalık çalışmada % 95 vakada eksizyonel biyopsinin tanı koymada yeterli olduğu saptanmıştır.(25).Eğer olanaklı ise lenf nodu henüz fiksasyon işlemine uğramadan dokudan imprint yapılması patolojik tanı koymada oldukça yardımcıdır. Lenf nodundan akım sitometrik inceleme ile immün fenotiplendirme tanının değerlendirilmesinde için etkili yardımcı yöntemlerden biridir.

Sonuç olarak; lenf nodu ya da diğer bir dokudan biyopsi planlandığında biyopsi öncesinden başlayıp, patoloji raporunun değerlendirilmesine kadar her aşamada, klinisyen ile patoloji

uzmanının işbirliği içinde olması doğru tanı koymada oldukça önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Gorol AH, May LA, Mulley AG Jr, Primary care medicine: Office evaluation and management of the adult patient. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott, 1987.

2. Allhiser JN, McKnight TA, Shank JC Lymphadenopathy in a family practice. *J. Fam Pract.* 12:27-32, 1981.

3. Ferrer R. Lymphadenopathy: differential diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician* 1998;58: 1313-1320.

4. Yenilmez E, Verdi Y, Ilbak A, Demirkiran BC, Duman Z, Bozkurt F, et al. Demographic, clinical and laboratory characteristics for differential diagnosis of peripheral lymphadenopathy (LAP) and the etiologic distribution of LAP in adults; a multicenter, nested case-control study including 1401 patients from Turkey. *Intern Emerg Med.* 2021. November;16(8):2139–53. 10.1007/s11739-021-02683-2

5. Screaton NJ, Berman LH, Grant JW. Head and neck lymphadenopathy: evaluation with US-guided cutting needle biopsy. *Radiology* 2002;224:75-81.

6. du Toit G, Swingle G, Itoni K. Observer variation in detecting lymphadenopathy on chest radiography. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:814-7.

7. Richner S, Laifer G. Peripheral lymphadenopathy in immunocompetent Adults. *Swiss Med Wkly* 2010; 140: 98-104.

8. Chau I, Kelleher MT, Cunningham D, Norman AR, Wotherspoon A, Trott P, Rhys-Evans P, Querci Della Rovere G, Brown G, Allen M, Waters JS, Haque S, Murray T, Bishop L. Rapid

access multidisciplinary lymph node diagnostic clinic: analysis of 550 patients. *Br J Cancer* 2003; 88: 354-361.

9. Ahuja AT, Ying M. Sonographic evaluation of cervical lymph nodes. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184: 1691-1699.

10. Brady z, Taylor mL, Haynes m, et al. The clinical application of PET/CT: a contemporary review. *Australas Phys Eng Sci Med* 2008;31:90-109.

11.Sibanda EN, Stanczuk G. Lymph node pathology in Zimbabwe: A review of 2194 specimens. *Q J Med* 1993;86:811-817.

12. Adeniji KA, Anjorin AS. Peripheral lymphadenopathy in Nigeria. *Afr J Med Med Sci* 2000;29:233-237.

13. Libman H. Generalized lymphadenopathy. *J Gen Intern Med* 1987;2:48-58.

14. Morland B. Lymphadenopathy. *Arch Dis Child* 1995;73:476-479.

15. Mohseni S, Shojaiefard A, Khorgami Z, Alinejad S, Ghorbani A, Ghafouri A. Peripheral lymphadenopathy: approach and diagnostic tools. *Iran J Med Sci* 2014; 39 Suppl 2: 158-170.

16. Knight PJ, Mulne AF, Vassy LE. When is lymph node biopsy indicated in children with enlarged peripheral nodes? *Pediatrics* 1982; 69:391-396.

17. Twist CJ, Link MP. Assessment of lymphadenopathy in children. *Pediatr Clin North Am* 2002; 49: 1009-1025.

18.Slap GB, Brooks JS, Schwartz JS. When to perform biopsies of enlarged peripheral lymph

nodes in young patients. *JAMA* 1984; 252:1321-1326.

19. Nield LS, kamat d. Lymphadenopathy in children:when and how to evaluate. Clin Pediatr (Phila) 2004;43:25-33.

20. Germaine Lm, Newhouse JH. Castleman's disease. Clin Imaging 2003;27:431-4.

21. Mohan A, Reddy MK, Phaneendra BV, et al. Aetiology of peripheral lymphadenopathy in adults: Analysis of 1724 cases seen at a tertiary care teaching hospital in southern India. Natl Med J India 2007;20:78-80

22.Gupta rk, Naran S, Lallu S, Fauck r. Diagnostic value of needle aspiration cytology (NAC) in the assessment of palpable inguinal lymph nodes: a study of 210 cases. Diagn Cytopathol 2003;28:175-80.

23. Savage SA, Wotherspoon HA, Fitzsimons EJ, et al. Cervical lymphadenopathy resulting in a diagnosis of lymphoma. Scott Med J 2008;53:13-16.

24. Özkan EA, Goret CC, Ozdemir ZT, Yanık S, Goret NE, Doğan M, et al.Evaluation of peripheral lymphadenopathy with excisional biopsy: six-year experience.*Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(11):15234-9

25. Kline T,Kanan V,Kline I.Lymphadenopathy and Aspiration biopsy Cytology:Review of 376 Superfisial nodes Cancer 54:1076-1081,1984

BÖLÜM IV

Diagnostic Approach to Halitosis: Uncovering Systemic Causes in Internal Medicine

İhsan BOYACI¹

Introduction

Halitosis, derived from the Latin word halitus (breath) and the suffix -osis (pathological change), is a general term used to describe the unpleasant or offensive odor emanating from the breath (Hughes & McNab, 2008) (Memon & et al., 2023). Patients may be unaware of their own bad breath and often learn about it from others. This situation represents a significant health issue that can impact a person's social life, undermine psychological well-being, and potentially disrupt marital relationships. The ramifications of halitosis extend beyond mere embarrassment, highlighting the importance of addressing this condition for overall quality of life (Dal Rio, Nicola, & Teixeira, 2007) (Alsum & et al., 2023). The

¹ Öğr. Üye. Dr., İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Bölümü, İstanbul/Türkiye, Orcid: 0000-0001-7369-0426, iboyaci@medipol.edu.tr

negative perception of the patient by society can lead to a decrease in self-confidence and result in social isolation (Poniewierka & et al., 2022).

Halitosis has traditionally been regarded as a problem within the field of dentistry, with the majority of studies in the literature being conducted in this discipline. However, halitosis can serve as an early symptom of numerous systemic diseases. Given that this condition has a multifactorial etiology, it is crucial that it is accurately diagnosed and appropriately treated. We have therefore considered it appropriate to evaluate this issue from the perspective of the multidisciplinary tradition of internal medicine.

Classification

Over time, efforts to classify halitosis have emerged, categorizing it into proper halitosis (both physiological and pathological), pseudohalitosis, and halitophobia (Murata & et al., 2002) (Table1.). Subsequent studies have proposed a division into intraoral and extraoral forms, with further subclassifications based on whether the condition is hematogenous or unrelated to the circulatory system (Tangerman & Winkel, 2010). Recently, a new classification based on etiology has been introduced. In this framework, pathological halitosis is divided into type 1 (oral), type 2 (airway), type 3 (gastroesophageal), type 4 (blood-borne), type 5 (subjective), and type 0 as physiological halitosis (Aydin & Harvey-Woodworth, 2014).

In the classification developed by the International Society for Breath Odor Research (ISBOR), halitosis is categorized based on volatile sulfur compounds (VSCs) into genuine halitosis and delusional halitosis (Izidoro & et al., 2022). Genuine halitosis refers

to an oral odor that is perceptible to others and exceeds socially acceptable levels. This type is further categorized into physiological halitosis and pathological halitosis. Pathological halitosis may originate from intraoral diseases (such as tongue coating, periodontal infections, odontogenic infections, xerostomia, and mucosal lesions) or systemic diseases (including respiratory infections, gastrointestinal disorders, metabolic disturbances, endocrine system disorders, and medications). Physiological halitosis, primarily stemming from the dorsoposterior region of the tongue, consists of unpleasant odors arising from decay processes in the oral cavity without any association with pathological. Delusional halitosis is subdivided into pseudohalitosis and halitophobia. Pseudohalitosis occurs when patients claim to have bad breath, although this odor is not perceived by others. Halitophobia involves a persistent belief that bad breath continues to exist despite diagnosis and treatment for halitosis (Dudzic & Chomyszyn-Gajewska, 2014) (Bicak, 2018) (Izidoro & et al., 2022) (Table 1.).

Epidemiology

According to various studies, the prevalence of halitosis is estimated to range between 32% and 50% of the population. While it is more commonly observed in the adult population, it also affects children and adolescents. The increasing frequency of halitosis with age has been linked to reduced saliva production, improper use of dentures, periodontitis, and systemic diseases. In the younger population, poor oral hygiene and dental caries have been identified as primary contributing factors. Regarding gender, the occurrence rates of halitosis are reported to be equal among men and women (Silva & et al., 2018) (Nakhleh & et al., 2018) (Poniewierka & et al., 2022) (Izidoro & et al., 2022).

Pathogenesis

In approximately 85% of cases, the unpleasant odor associated with halitosis originates from the oral cavity itself and/or from the ears, nose, and throat. In the remaining 15% of cases, the source is external to the mouth and may indicate a distal systemic disease (Nakhleh & et al., 2018). The primary culprits for the foul smell in the breath are typically VSCs in intraoral pathologies, while volatile organic compounds (VOCs) are often implicated in extraoral causes. The VSCs responsible for bad breath include compounds such as hydrogen sulfide, methyl mercaptan, and dimethyl sulfide (Tangerman & Winkel, 2007) (Nakhleh & et al., 2018).

In the etiopathogenesis of halitosis, it has been proposed that predominantly Gram-negative anaerobes play a significant role, including *Bacteroides forsythus*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythensis*, *Porphyromonas endodontalis*, and *Eubacterium* spp. Furthermore, it has been suggested that Gram-positive microorganisms contribute to bad odor production by glycosylating glycoproteins that are broken down by proteolytic enzymes secreted by Gram-negative bacteria (Sterer & Rosenberg, 2002) (Sterer & Rosenberg, 2006) (Bollen & Beikler, 2012) (Scully & Greenman, 2012). Notably, the Gram-positive bacterium *Solobacterium moorei* has been associated with halitosis, and studies have shown that levels of hydrogen sulfide and dimethyl sulfide in the oral cavity increase in conjunction with this bacterium (Vancauwenberghe & et al., 2013) (Nani & et al., 2017).

Risk factors

Among the behavioral factors that increase the risk of developing halitosis, smoking ranks prominently (Khaira & et al., 2000). The consumption of certain food items, such as onions, garlic, and specific spices, can lead to temporary halitosis. Fasting can also contribute to bad breath throughout the day. Diets aimed at weight loss and starvation can result in halitosis as well. Alcohol represents another risk factor; individuals with alcohol use may exhibit a distinct breath odor due to the oxidation of alcohol in the mouth and liver and the production of acetaldehyde. Dry mouth, characterized by reduced saliva flow, is a significant risk factor for halitosis. Following dry mouth, the putrefaction of food debris that accumulates in dental caries and periodontal pockets by bacteria results in halitosis (Wu & et al., 2020) (Izidoro & et al., 2022). It has also been suggested that high salivary viscosity may be a potential risk factor for oral malodor (Ueno & et al., 2014).

Causes of halitosis

The source of 85% of halitosis is attributed to intraoral factors. While extraoral causes are less frequently encountered in the context of internal medicine, they can indicate significant systemic diseases (Bollen & Beikler, 2012) (Monfort-Codinach & et al., 2014) (Nakhleh & et al., 2018) (Izidoro & et al., 2022) (Table 2.). Although dimethyl sulfoxide contributes to extraoral halitosis, the VSCs such as methyl mercaptan and hydrogen sulfide are primarily responsible for intraoral halitosis (Tangerman & Winkel, 2007), (Tangerman & Winkel, 2010) (Izidoro & et al., 2022).

Since we will address halitosis from the perspective of internal medicine practice, we will refrain from delving into the details of causes that are predominantly related to dentistry.

Oral Causes

Dry mouth is one of the primary oral causes associated with halitosis. Hypo-salivation is the fundamental cause of dry mouth. Saliva consists of various molecules with biological and biochemical properties essential for maintaining oral physiology, including water, electrolytes, proteins, glycoproteins, defensins, proteases, histatins, and lysozymes. These components play a critical role in preserving oral health. Systemic diseases and medications can lead to a reduction in both the quantity and flow of saliva. The decrease in the antimicrobial efficacy of saliva results in an increase in bacterial colonization, which, along with dental caries and plaque formation, leads to the development of halitosis (Table 2.).

Tonsillitis

Tonsillitis is a significant cause of oral halitosis. Recurrent infections of the tonsils and adenoids lead to chronic follicular tonsillitis. In tonsillitis, the crypts, due to their anatomy, lead to the accumulation of food, saliva, and necrotic material, resulting in putrefaction facilitated by microorganisms in the deep crypts. This accumulated putrefied material leads to the development of halitosis. The most commonly encountered microorganisms are beta-hemolytic streptococci; however, viral infections such as infectious mononucleosis can also cause tonsillitis. Anaerobic bacteria identified in tonsillitis include species of *Eubacterium*, *Fusobacterium*, and *Porphyromonas* (Ferguson, Aydin, & Mickel, 2014) (Viganò & Casu, 2019) (Abdullah & et al., 2021) (Table 2.).

Upper respiratory tract

Foreign bodies in the nasal cavity can also cause bad breath. Additionally, cleft palate and septal deviation may contribute to bad breath. Both acute and chronic sinusitis play a role in the development of halitosis. Acute viral sinusitis is often followed by bacterial sinusitis, with *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* being the primary bacteria involved. When purulent mucus is produced, it leads to a distinctive odor. Sinusitis cases are frequently accompanied by dental infections, with *Peptostreptococcus* spp., *Fusobacterium* spp., *Prevotella* spp., and *Porphyromonas* spp. being the most commonly identified bacteria. Since these bacteria can produce VSCs, there is a clear association with halitosis. Chronic sinusitis, in particular, can be a primary cause of nasal-related bad breath. Common symptoms include postnasal drip, cough, a coated tongue with putrefactive material, and a constant need to clear the throat. It is thought that the material from the postnasal drip undergoes putrefaction by the tongue microbiota, leading to the development of halitosis. Bacterial infections, such as those seen in atrophic rhinitis, also cause foul odors. Tumor resections, radiotherapy, excessive use of decongestants, and cocaine use can also contribute to halitosis. Infections involving the nose and paranasal sinuses typically disrupt the function of the respiratory epithelium, causing secretions to stagnate and promoting bacterial overgrowth, which can lead to halitosis. Nocturnal mouth breathing, which can be caused by nasal obstruction due to anatomical abnormalities and/or inflammation, is associated with malodor breath in the morning as bacterial overgrowth of the oral mucosa occurs during the night. Furthermore, halitosis is included among the minor diagnostic criteria for rhinosinusitis. Antibiotics

used in the treatment of sinusitis, tonsillopharyngitis, and adenoid infections also help in eliminating bad breath (Bollen & Beikler, 2012) (Abdullah & et al., 2021) (Izidoro & et al., 2022) (Table 2.).

5.3.Lower respiratory tract

In respiratory system diseases, halitosis manifests as a symptom in conditions such as bronchitis, bronchiectasis, anaerobic lung abscess, necrotizing pneumonia, empyema, emphysema, necrotizing pulmonary neoplasms, laryngeal carcinoma, laryngoscleroma, Wegener's granulomatosis, and tuberculosis (Kini & et al., 2012) (Bollen & Beikler, 2012) (Table 2.). Due to the proximity of the oral cavity to the airways, there is an acute increase in the concentration of VOCs in exhaled breath during airway and/or respiratory pathophysiology. Expiratory breath from the lungs can emit an unpleasant odor, often described as "acidic" or "cheesy." It has been reported that in respiratory tract diseases, concentrations of various exhaled VOCs are significantly elevated. Active tuberculosis is implicated in the presence of tridecane, 2-butyl-1-octanol, and 4-methyl-dodecane as the cause of odor in patients' breath and sputum cultures. In patients diagnosed with pneumonia, levels of butane 2-methyl, ethanol, dodecane, heptane, 1-undecene, nonanal, decanal, and 2,6,10-trimethyl-dodecane are found to be elevated (Gao & et al., 2016) (Schnabel & et al., 2015) (Nakhleh & et al., 2018). The presence of *Pseudomonas aeruginosa* results in the secretion of 2-aminoacetophenone, which causes bad breath in adults (Bicak, 2018).

Cystic fibrosis, pulmonary hypertension, asthma, and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) have been associated with clinical studies reporting increased levels of various VOCs in patients (Table 2.). It has been suggested that some of these

compounds increase in correlation with the severity of the disease (Nakhleh & et al., 2018). Foreign bodies lodged along the respiratory tract can be linked to halitosis. In metabolically derived odors, an unpleasant smell emanates from the breath via the lungs, often accompanied by bad breath. In cases of blood-borne halitosis, malodorous compounds in the bloodstream are transported to the lungs, where they vaporize and mix with the breath (Tangerman, 2002). Blood-borne halitosis is frequently caused by malodorous VSCs particularly dimethyl sulfide (CH_3SCH_3) (Tangerman & Winkel, 2010). Strongly aromatic foods, garlic, alcohol, high-fat diets, diabetic ketoacidosis, nitrates, chloral hydrate, and iodine-containing medications reach the lungs via circulation, and are released into the environment during exhalation, resulting in unpleasant odors (Izidoro & et al., 2022) (Table 2.).

Connective tissue disease

Sjögren's syndrome (SS), rheumatoid arthritis (RA), systemic sclerosis (SSc), and systemic lupus erythematosus (SLE) are associated with hyposalivation. The slowing of saliva flow and reduction in its quantity decreases the antimicrobial effect of saliva, leading to an increase in pathogenic bacteria in the oral cavity, the formation of plaque on teeth, and the development of a coating on the tongue (Izidoro & et al., 2022) (Table 2.).

Sjögren's syndrome

SS is a chronic autoimmune disease characterized by lymphocytic inflammatory infiltration in exocrine glands and some extraglandular tissues. This disease presents symptoms such as xerostomia (dry mouth) and xerophthalmia (dry eyes) and leads to progressive destruction of these tissues. In cases of reduced saliva

flow and quantity in SS, not only is there a change in the bacterial flora, but there are also increases in the concentrations of microorganisms such as *Lactobacillus acidophilus*, *Streptococcus mutans*, and *Candida albicans*. This supports the development of dental caries, candidiasis, burning mouth syndrome, glossodynia, dysphagia, halitosis, and oral lesions. Halitosis is a consequence of the decreased saliva flow (Ruiz Serrato & et al., 2016) (Gheorghe & et al., 2023) (Gobeljic & et al., 2023).

Systemic lupus erythematosus

SLE presents with clinical heterogeneity, unpredictable progression, and flare-ups. Although it is a systemic disease, sometimes one organ may dominate, leading to diagnostic challenges. There are no definitive diagnostic criteria, and classification criteria are generally used for diagnosis. The autoimmune nature of the disease, which affects the salivary glands and other oral structures, has been proposed as a cause of oral health issues, including halitosis (García & et al., 2024). Patients with SLE exhibit significantly reduced saliva flow and severe dry mouth, which can lead to halitosis (Manzano & et al., 2021). Other lesions contributing to halitosis in SLE include ulceration, oral aphthae, bleeding, dysphagia, and acute necrotizing ulcerative gingivitis characterized by the loss of gingival tissue along with tooth loss (Heath & et al., 2015).

5.4.3 Rheumatoid arthritis

RA is an autoimmune inflammatory disease primarily characterized by synovitis and accompanied by extra-articular organ involvement, in addition to clinical symptoms such as pain, swelling, stiffness in multiple joints, morning stiffness, fever, and fatigue.

Joint destruction progresses shortly after the onset, and when the affected joints become deformed, irreversible physical dysfunction occurs. Rheumatoid arthritis often complicates with extra-articular involvement of the eyes, oral cavity, blood, lungs, heart, skin, nerves, kidneys, and lymph nodes. Patients may also experience various autoimmune diseases, such as secondary SS (Tanaka, 2020). The progression associated with reduced saliva flow, hyposalivation, and xerostomia leads to halitosis, similar to that seen in SS. (Manzano & et al., 2021) (Gobeljic & et al., 2023) (Lee & et al., 2024). It has been claimed that these changes in saliva can lead to conditions such as candidiasis, mucositis, angular cheilitis, aphthous ulcers, cervical and root caries, halitosis, gingival involvement, and periodontal diseases (Bermúdez-Pérez & et al., 2019).

Systemic sclerosis

SSc is a chronic systemic connective tissue disease characterized by autoimmune disorders. The inflammatory processes occurring in small blood vessels lead to morphological and functional abnormalities in the vessels. The predominant symptom of SSc is progressive fibrosis in the skin, organs, and systems. The prevalence of xerostomia (dry mouth) ranges from 22% to 70% (Baron & et al., 2014). Salivary gland fibrosis is detected around capillaries and drainage ducts. Sclerosis of the capillary walls reduces vascular permeability, leading to functional abnormalities, while periductal fibrosis impairs saliva secretion. Salivary gland hypofunction is a condition in which salivary flow is significantly reduced and can also lead to changes in the chemical composition of saliva. Xerostomia is often accompanied by halitosis, oral pain, alterations in taste, and difficulties in swallowing and speaking. Dry mouth contributes to periodontal diseases and oral infections such as

candidiasis. The frequency of halitosis in SSc has been reported to be 46.8%. In clinical evaluations examining risk factors, it has been suggested that gastrointestinal involvement with dysmotility and dysphagia, along with limited ability to brush teeth due to “claw hand,” which is characterized by a restricted grip, play a role. Another contributing factor to halitosis is the development of microstomia or difficulty opening the mouth, resulting from sclerosis of the perioral tissues, which is one of the most common oral manifestations of SSc (Heath & et al., 2015) (Puzio & et al., 2019) (Antonacci et al., 2024).

Gastrointestinal System

There is a relationship between halitosis and gastrointestinal (GI) diseases (Table 2.). After excluding dental and ear-nose-throat causes, GI-related factors should also be investigated. It has been suggested that the GI system affects bad breath only indirectly (hematogenically). It has been claimed that the vast majority of patients and physicians still believe that halitosis originates from the stomach. This belief has been argued to be true in only about 0.5% of cases (Bollen & Beikler, 2012) (Izidoro & et al., 2022). Normally, gases from the GI system and the digestive process do not mix with the air exhaled. Therefore, healthy individuals without any complaints do not usually report halitosis. On the other hand, in individuals with GI-related symptoms such as burping, vomiting, and reflux, it may be possible for these gases to escape from the stomach and mix with the patient's breath (Abdullah & et al., 2021). VSCs and/or VOCs can be released from the stomach through the esophagus and mouth, causing halitosis (Poniewierka & et al., 2022) (Memon & et al., 2023). Furthermore, the presence of clots or bleeding points can lead to halitosis due to the breakdown of blood

in any part of the digestive system. Therefore, any gastrointestinal bleeding (tumors, inflammatory diseases, parasites) can cause halitosis (Dal Rio, Nicola, & Teixeira, 2007).

5.5.1. Esophagus

When Zenker's diverticulum, a type of esophageal diverticulum, is present, the accumulation of food residues in the diverticular pouch leads to chronic foul odor. Halitosis results from the putrefaction process carried out by bacteria on the food particles. Patients typically present with halitosis accompanied by dysphagia, odynophagia, regurgitation, and chronic cough (Yaslikaya & Kizilay, 2018) (Alnimer, Zakaria, & Piper, 2021) (Zaw, Zaw, & Haque, 2023). This phenomenon is extremely rare, occurring in less than 0.1% of cases and primarily affects patients over 65 years of age (Poniewierka & et al., 2022) (Bollen & Beikler, 2012) (Abdullah & et al., 2021).

Another esophageal and gastric condition associated with halitosis is gastroesophageal reflux disease (GERD). In chronic GERD, exposure of the larynx, pharynx, and the base of the tongue to stomach acid may cause damage, resulting in halitosis in these patients. Additionally, esophageal bleeding can produce a musty odor. Severe regurgitation is frequently accompanied by halitosis. In addition to bad breath, symptoms such as cough, postnasal drip, heartburn, esophageal irritation, and ulcerations will also be present (Moshkowitz & et al., 2007) (Struch & et al., 2008) (Kinberg & et al., 2010) (Bollen & Beikler, 2012) (Marsicano & et al., 2013) (Poniewierka & et al., 2022). Despite being a very common disease, halitosis is considered to be rare in GERD (Izidoro & et al., 2022). A study found no statistically significant differences between patients with erosive GERD and non-erosive GERD in terms of

tongue coating index, organoleptic scores, VSC levels, or subjective perceptions of bad taste, tongue coating, and halitosis. It has been argued that these findings indicate that halitosis is not typically associated with erosive gastroesophageal reflux disease and esophageal mucosal damage (Kislig & et al., 2013).

On the other hand, it has been suggested that gastrointestinal pathologies such as achalasia, pyloric stenosis, or hiatal hernia may cause halitosis. In these conditions, the weakening or obstruction of esophageal sphincter closure, preventing the complete emptying of esophageal contents into the stomach, could lead to the retention of food, fluids, and saliva, which in turn may result in halitosis (Izidoro & et al., 2022).

Genel olarak Gram-negatif bakterilerin, büyük ölçüde proteinli maddelerin parçalanması yoluyla halitosisden sorumlu olduğu kabul edilmektedir. Klebsiella ve Enterobacteriaceae'nin protez kötü kokusunda rol oynayabileceği savunulmuştur (Goldberg & et al., 1997).

5.5.2. Stomach

Helicobacter pylori (*H. pylori*) infection, which affects approximately half of the world's population, remains a serious public health concern (Elbehiry & et al., 2023). This bacterium is primarily detected in the prepyloric mucosa, the stomach, and part of the duodenum, and less frequently in the esophageal lining and the oral cavity. *H. pylori* is a microorganism capable of causing severe ulcerative and inflammatory conditions in the gastric mucosa, leading to significant damage to underlying tissues and is associated with malignancies (Suzuki & et al., 2008) (Poniewierka & et al., 2022). *H. pylori* infection has also been linked to periodontal disease

(Moradi & et al., 2023). In addition, *H. pylori* possesses a high urease activity, which can increase the pH and lead to a reduction in the solubility of many malodorous compounds (Dal Rio, Nicola, & Teixeira, 2007). It has been demonstrated that *H. pylori* produces hydrogen sulfide and methyl mercaptan, two major sulfur compounds responsible for VOCs and the development of halitosis (Kinberg & et al., 2010) (Ulanowska & et al., 2011). Moreover, it has been suggested that *H. pylori* colonization may increase the oral prevalence of periodontopathic microorganisms that produce VSCs in the oral cavity (Dou & et al., 2016). Based on this, it has been suggested that *H. pylori* eradication therapy may be beneficial for patients with halitosis. Numerous studies have been conducted and extensively debated regarding the contribution of *H. pylori* eradication to the treatment of halitosis. In the majority of meta-analyses, it has been claimed that there is a significant reduction in the severity of halitosis following eradication therapy. (Serin & et al., 2003) (Katsinelos & et al., 2007) (Kinberg & et al., 2010) (Yilmaz & et al., 2012) Hajifattahi & et al., 2015) (Zaric & et al., 2015) (Dou & et al., 2016) (Jabeen & et al., 2021) (Poniewierka & et al., 2022). According to this data, it can be argued that halitosis is significantly associated with *H. pylori* infection and should be eradicated.

5.5.3. Intestinal

In inflammatory bowel diseases (IBD), including Crohn's disease and ulcerative colitis, VOCs associated with high oxidative stress and inflammation have been reported (Karban & et al., 2016) (Nakhleh & et al., 2018). The prevalence of halitosis in patients with IBD has been studied, revealing rates of 29% in Crohn's disease and 50% in ulcerative colitis (Katz & et al., 2003). It has been suggested

that oral manifestations such as aphthous ulcers, widespread erythematous gingival hyperplasia, acute periodontitis, and xerostomia contribute to halitosis in IBD patients (Kinberg & et al., 2010) (Mohan Kumar, Nachiammai, & Madhushankari, 2018) (Poniewierka & et al., 2022).

A rare complication of Crohn's colitis, gastrocolic fistula, may lead to fecal halitosis (Logio & et al., 1987). Additionally, in two siblings presenting with complaints of fecal halitosis, the diagnosis of extrinsic duodenal obstruction caused by congenital peritoneal bands has been recorded in the literature as a cause of fecal halitosis (Stephenson & Rees, 1990).

Small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) is characterized by variations in the quantity, quality, and location of the small intestinal microbiota. SIBO underlies symptoms associated with functional gastrointestinal disorders and can alter the manifestation of chronic diseases such as heart failure and diabetes. In recent years, interest has grown in the effects of SIBO on individual systems as well as its impact on the entire human body (Sroka & et al., 2023). SIBO has also been linked to halitosis. It has been suggested that patients with metabolic dysfunction-related steatotic liver disease (MASLD) may exhibit varying degrees of halitosis, and that this may be due to SIBO caused by MASLD (Qian, 2024) . Despite numerous studies, it is evident that there is still much ground to cover in this area. The relationship between SIBO and other diseases will continue to be a focus of scientific inquiry.

Additionally, malabsorption syndromes, gastric carcinomas, certain enteric infections, and bezoars have been reported to contribute to halitosis (Izidoro & et al., 2022).

Hepatology

Liver cirrhosis impacts protein metabolism, leading to the breakdown of proteins in the liver and an increase in metabolites such as ammonia, which can result in halitosis (feto hepaticus). Toxins, alcohol, cirrhosis, viral hepatitis, autoimmune diseases, and liver cancer can cause liver failure, with halitosis emerging as a late manifestation of hepatic diseases (Poniewierka & et al., 2022) (Table 2.). The evaluation of VSCs alone does not allow us to differentiate between intraoral and systemic causes of the symptom; additionally, attention must also be given to VOCs (Nakhleh & et al., 2018). Changes in a wide spectrum of exhaled volatile organic compounds (VOCs), particularly propanoic acid, isopropyl alcohol, 1-hexadecanol, and octane, have been associated with halitosis (Pijls & et al., 2016). There are two primary pathways through which halitosis can develop as a symptom of gastrointestinal origin. First, due to complications of liver cirrhosis such as portal hypertension and collateral circulation, VOCs responsible for halitosis may bypass the liver, entering systemic circulation via connections between the inferior vena cava and the portal vein, subsequently reaching the lungs directly, where they diffuse and cause halitosis. Second, VOCs may be released transesophageally into the mouth via the upper gastric sphincter, contributing to halitosis (Poniewierka & et al., 2022). Among patients with cirrhosis, dimethyl sulfide has been identified as the most commonly occurring sulfur compound, along with other sulfur groups (Abdullah & et al., 2021).

Endocrine and Metabolic Diseases

5.7.1. Diabetes Mellitus

Among systemic diseases, one of the primary causes of xerostomia is diabetes mellitus. In individuals with diabetes, hyperglycemia leads to an increase in pathogenic strains within the oral microbiome. A bidirectional relationship has been proposed between periodontal diseases and diabetes: In diabetic patients, exaggerated inflammatory responses, impaired tissue repair, and bone resorption may exacerbate periodontal disease, while elevated systemic pro-inflammatory mediator levels in individuals with periodontal disease may contribute to increased insulin resistance (Southerland, Taylor, & Offenbacher, 2005). The classic triad of polyphagia, polydipsia, and polyuria associated with hyperglycemia are prominent symptoms that guide diagnosis. Fluid loss due to polyuria results in xerostomia, which can contribute to the development of halitosis. In diabetic individuals, a decrease in salivary flow rate and the occurrence of xerostomia are frequently observed; however, the relationship between diabetes and the prevalence of dental caries remains unclear. Diabetic patients are also more likely to exhibit altered taste perception and olfactory recognition. It has been suggested that significant interactions exist between the oral microbiome, diabetes mellitus (DM), and parameters of metabolic syndrome. Furthermore, the reduction of nitrate to nitrite serves as a source of halitosis (Kleinberg, Wolff, & Codipilly, 2002) (Negrini & et al., 2021) (Ahmad & Haque, 2021). In cases of diabetic ketoacidosis, the fruity odor on patients' breath is attributed to ketones (acetone and acetoacetate), serving as a hallmark symptom of this condition. Increased levels of ketones are typically perceived as a characteristic odor resembling rotten apples on the patient's breath. Additionally, less commonly, 2-butanone and

2-pentanone may also be detected. The application of gas chromatography-mass spectrometry has been shown to enable the detection of halitosis related to extrinsic factors such as diabetes (van den Velde & et al., 2007) (Bollen & Beikler, 2012) (Izidoro & et al., 2022) (Table 2.).

5.7.2. Metabolic diseases

Metabolic diseases that can lead to halitosis include trimethylaminuria, hypernatremia, and cystinosis (Scully & Greenman, 2012) (Table 2.). Trimethylaminuria, commonly known as fish odor syndrome, is a genetic disorder resulting from the body's inability to properly metabolize a compound called trimethylamine. This condition leads to the abnormal accumulation of trimethylamine, which is excreted through urine, sweat, and breath. Volatile and foul-smelling trimethylamine produces a distinct odor reminiscent of rotting fish. This condition is recognized as a significant cause of undiagnosed body odor and can have severe social consequences, driving affected individuals toward isolation and depression. The main psychosocial challenges associated with living with malodor from the body and breath include bullying, harassment, and exclusion (Roddy& et al., 2021) (Flaherty & et al., 2024). In the treatment of trimethylaminuria, trimethylamine N-oxide, which is found in high concentrations in marine fish, is eliminated from the diet. Antibiotic therapy may be beneficial to eliminate bacteria in the gut flora, or activated charcoal may be used to bind trimethylamine (Schmidt & Leroux, 2020) (Izidoro & et al., 2022). Several inherited metabolic disorders can also lead to halitosis. A cabbage-like odor in the breath is characteristic of tyrosinemia. Other metabolic disorders associated with halitosis include phenylketonuria, methionine adenosyltransferase

deficiency, isovaleric acidemia, a deficiency on chromosome 15, maple syrup urine disease, homocystinuria, and Lignac disease (Izidoro & et al., 2022) (Table 2.).

Renal

Uremic patients exhibit a distinctive odor known as uremic fetor, which is associated with elevated blood urea nitrogen levels. In chronic kidney failure, the quantitative analysis of exhaled VOCs has confirmed that this is not an issue of oral hygiene. Additionally, in uremic patients, salivary flow is reduced, leading to the development of xerostomia, which further contributes to halitosis. Levels of exhaled ammonia, urea, isoprene, and various hydrocarbons are significantly elevated in most cases of acute and chronic kidney failure (Table 2.). A reduction in the concentration of exhaled ammonia has been observed in patients after dialysis (Davies, Spanel, & Smith, 1997) (Assady & et al., 2014) (Nakhleh & et al., 2018) (Izidoro & et al., 2022).

Additionally, one study compared the concentrations of urea and uric acid in patients with and without halitosis, finding that the salivary concentrations of urea and uric acid were higher in the group with halitosis compared to the control group, suggesting that these elevated levels may contribute to halitosis (Khozeimeh & et al., 2017). In light of these data, it is evident that acute and chronic kidney failure are significant contributors to halitosis.

Drugs

Numerous medications, including diuretics, antihistamines, decongestants, tricyclic antidepressants, and amphetamines, can cause xerostomia, leading to the development of halitosis (Table 2.). In addition to medications that cause xerostomia, it has been

suggested that bisphosphonates, which are increasingly used in the treatment of osteoporosis, may also contribute to halitosis. Bisphosphonate-related osteonecrosis is a common issue. Moreover, bisphosphonates are used systemically in cases of malignant bone tumors and their metastases, often resulting in osteonecrosis of the jaw, which can serve as a source of halitosis (Marx, 2003) (Dannemann & et al., 2007) (Bollen & Beikler, 2012).

Chemotherapy agents, as well as conditions involving the use of acetaminophen, chloral hydrate, dimethyl sulfoxide, disulfiram, nitrates and nitrites, and phenothiazines, can also lead to halitosis (Scully & Greenman, 2012). Studies related to drug-induced halitosis indicate that dimethyl sulfoxide, cysteamine, and suplatast tosilate are metabolized into dimethyl sulfide, a foul-smelling compound that is stable in the bloodstream and carried into the breath. Disulfiram is reduced to carbon disulfide, which is also a stable compound in the blood. Nitric oxide reacts with foul-smelling volatile organosulfur compounds. The degradation of penicillamine raises the pH level, promoting the proliferation of gram-negative bacteria in the oral cavity, which contributes to halitosis (Torsten, Gómez-Moreno, & Aguilar-Salvatierra, 2017). Antacids, aminothiols, anticholinergics, antifungals, steroids, antispasmodics, dietary supplements, and organosulfur compounds have been discussed in a systematic review as contributors to xerostomia (Mortazavi, Rahbani Nobar, & Shafiei, 2020) (Table 2.). It is essential to recognize that halitosis can arise from medications, and a thorough inquiry into drug usage should be conducted during patient history-taking.

Overview

Patients with complaints of halitosis typically seek consultation from dentists or primary care clinicians. The odor may originate from the patient's oral cavity or could reflect an undiagnosed or newly developed health issue. Sometimes, the problem may arise from the coexistence of both intraoral and extraoral conditions. In this article, we address the approach from the perspective of internal medicine for patients seen by dentists who do not have dental-related issues. It is crucial to take a thorough medical history regarding the patient's systemic diseases and to conduct a meticulous oral examination (Bicak, 2018).

During the examination, the odor may not always be typically perceptible. It can vary based on the time of day and may be influenced by factors such as brushing teeth before the appointment, rinsing the mouth with water, using antiseptic mouthwash, eating, smoking, and alcohol consumption. The relationship between halitosis and the menstrual cycle has also been discussed; in patients with periodontitis, an increase in *Prevotella intermedia* and corresponding elevated levels of VSCs have been observed during the ovulatory phase of the menstrual cycle (Kawamoto & at al., 2010). Furthermore, it has been suggested that the regularity of the menstrual cycle and hormonal disorders can affect women's perceptions of their own halitosis and oral health symptoms (Alzoman & et al., 2023).

Several precautions must be taken to appropriately assess halitosis during the examination. Patients should avoid performing oral hygiene procedures (such as brushing teeth, using dental floss, and rinsing with mouthwash) for at least three hours prior to their visit. They should refrain from using tobacco and similar products,

including cigarettes, snus, chewing tobacco, and khat. Additionally, patients should avoid eating, drinking, or chewing gum, as well as consuming alcohol. The timing of diagnosis and treatment for patients on antibiotics should be scheduled appropriately.

Anamnesis

When a patient presents with a complaint of halitosis, our priority is to obtain a systematic and detailed anamnesis (Table 1.). After listening to the patient's complaints, we should ask them questions that form a crucial part of our diagnosis:

- Have you personally noticed the bad breath, or have others pointed it out to you?
- How long have you been aware of it?
- At what times of the day do you notice it more intensely? Is there a particular increase in the morning? Do you notice a stronger odor upon waking?
- Does the odor worsen during your menstrual period?
- Could the odor be related to specific foods you consume (e.g., onions, garlic)?
- Do you breathe comfortably and adequately through your nose? Do you snore at night? Do you experience post-nasal drip, sneezing, excessive nasal discharge, or nasal congestion? Do you have headaches in the forehead or temple regions? Are you aware of any allergies to pollen, dust mites, or similar substances? Do you have a cough or complaints of bloody sputum?

- Do you feel that you have dry mouth? Have you noticed a decrease in saliva production, an increase in its viscosity, or a reduction in its fluidity? Have you observed a decrease in your tear production? Do you develop sores inside your mouth (e.g., aphthae, ulcers, stomatitis, cheilitis, or gingivitis)?
- Have you noticed any swelling in your neck, underarms, elbows, or groin area?
- Do you have complaints of heartburn, sourness, or bitter fluid rising to your mouth? Do you experience food coming up from your stomach into your mouth? Do you have difficulty swallowing, painful swallowing, or burning in your chest? Have you experienced bloating, belching, diarrhea, bloody diarrhea, or abdominal pain?
 - Have you lost weight? If so, how much weight did you lose and how long did it take?
- Have you experienced weight loss? If so, how much weight have you lost, and over what period of time?
- Do you have complaints of black stool and/or vomiting resembling coffee grounds (hematemesis/melena)?
- Do you experience swelling, pain, increased warmth, or morning stiffness in your joints? If so, which joints are affected?
- Do you have symptoms of dry mouth, excessive thirst, frequent urination, or excessive eating?

- Do you have any previously diagnosed chronic illnesses? (e.g., diabetes, chronic liver disease, chronic kidney failure, etc.)
- Are you currently following a specific diet or fasting?
- Do you smoke or consume alcohol?
- Are you on any regular medications or taking any supplements, herbal remedies, or over-the-counter products?
- Have you undergone any surgical procedures?

Physical Examination

The physical examination begins with inspection during history-taking. The patient's demeanor and behavior are observed. The clinician must first identify whether true halitosis is present during the examination. Among the psychological causes of halitosis, typically referred to as imaginary halitosis, are conditions such as hypochondriac psychosis, delusional halitosis, pseudo-halitosis, non-genuine halitosis, chronic olfactory paranoid syndrome, anthropophobia (taijin kyofusho), halitophobia, olfactory reference syndrome, and social anxiety disorder. Halitophobia is a type of pseudo-halitosis in which individuals are obsessively concerned about constant bad breath (Murata & et al., 2002) (Dudzik & Chomyszyn-Gajewska, 2014) (Table 1.). Olfactory reference syndrome is a psychiatric condition characterized by a preoccupation with body odor, often accompanied by shame, embarrassment, significant distress, avoidance behavior, and social isolation (Tsuruta & et al., 2017). These patients often believe their issues are organic

in nature and may resist consulting a psychiatrist (Bollen & Beikler, 2012) (Aydin & Harvey-Woodworth, 2014) (Izidoro & et al., 2022).

8.1. Key Areas of Focus in the Patient's Physical Examination

- Odor examination: Is there any notable smell, such as the odor of rotten fruit, fetor hepaticus, uremic fetor, fish odor, etc.?
- Hair: Is there any evidence of alopecia?
- Face: Are there any signs of microstomia, "mouse face," telangiectasia, malar rash, discoid lupus, or plethoric appearance?
- Skin: Is the skin sallow or dry?
- Tongue: Is there a significant coating or layer on the tongue? Is the tongue dry?
- Teeth: Are the teeth in good condition?
- Gingiva: Is there evidence of gum damage, inflammation, or periodontal disease?
- Oral mucosa: Is there any difficulty in opening the mouth? Is there dryness of the oral mucosa? Are there any suspicious lesions that could indicate advanced neoplasia (e.g., oral papules, aphthous ulcers, plaques, erosions, ulcers, or pigmented lesions)?
- Oral bleeding: Is there any accumulation of blood, blood clots, or active bleeding? Are petechiae, purpura, or ecchymosis present?

- Tonsils: Are there signs of tonsillitis, tonsillar stones, or peritonsillar abscess? Is there any crypt formation or exudation?
- Nasal examination: Is there purulent postnasal or nasal discharge, or any foreign bodies? Is nasality (nasal voice) present? Is there septal deviation or tenderness in the paranasal sinuses? Any adenoid hypertrophy?
- Respiratory system: Do both hemithoraces participate equally in respiration? What is the respiratory rate? How are tactile fremitus and vocal fremitus? Is there pleural effusion? Any dullness on percussion? Are crackles (rales) or wheezes (rhonchi) audible? Is there any chest deformity?
- Cardiovascular examination: What are the findings regarding blood pressure, apex beat, and pulse characteristics? How do you assess for edema, murmurs, and the auscultation of heart valve sounds? Is there evidence of pericardial effusion? Is there any cyanosis present?
- Joint and skin examination: Is there joint pain and swelling? Are there positive compression tests, signs of Raynaud's phenomenon, clubbing of fingers, or deformities of the hand fingers (such as swan-neck deformity, ulnar deviation or drift, and boutonniere deformities)? What skin findings are present (e.g., skin ulcers, pyoderma gangrenosum, subcutaneous rheumatoid nodules)?

- Gastrointestinal examination: Is there any jaundice, spider angiomata, telangiectasia, collateral circulation, caput medusae, ascites, hepatosplenomegaly, or lymphadenopathy?

Detecting Tests

The gold standard test for detecting halitosis is the organoleptic assessment, which involves sniffing the air exhaled from the mouth and nose. Another objective method is the analysis of breath samples using gas chromatography or portable VSC analyzers (Murata & et al., 2002) (Bollen & Beikler, 2012) (Seemann & et al., 2014) (Table 1.). Here, we will only mention these tests by name without delving into their details as utilized in dental practice.

Organoleptic test

Organoleptic measurement is conducted by sniffing the patient's breath and subsequently scoring the level of halitosis(Aydin & Harvey-Woodworth, 2014).

Portable gas analysis

This method utilizes electronic devices known as halimeters to detect certain VSCs in exhaled air (Zürcher, Laine, & Filippi, 2014).

Gas chromatography

In studies of halitosis, gas chromatography analysis is performed on breath, saliva, and tongue residues, allowing for the detection of all different air components present in the breath (Bollen & Beikler, 2012).

Initial Evaluation

Initially, the patient, who is likely to be seen by a general practitioner, family physician, or internist, should undergo a detailed medical history and physical examination. Following this evaluation, the patient should be referred to the appropriate specialty for further assessment and management.

- Dentistry: tongue coating, gingivitis, periodontal infections, odontogenic infections, xerostomia, mucosal lesions
- Otorhinolaryngology: tonsillitis, tonsil stones, peritonsillar abscess, tonsillopharyngitis, sinusitis, rhinosinusitis
- Internal medicine - pulmonology: bronchitis, bronchiectasis, anaerobic lung abscess, necrotizing pneumonia, empyema, emphysema, necrotizing pulmonary neoplasms, laryngeal carcinoma, laryngoscleroma, Wegener's granulomatosis, and tuberculosis
- Internal Medicine - rheumatology: Sjögren's syndrome, systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus , rheumatoid arthritis
- Internal Medicine - gastroenterology: esophageal diverticula, gastroesophageal reflux disease , achalasia, pyloric stenosis, hiatal hernia, H. pylori infection, ulcerative colitis, Crohn's disease, small intestinal bacterial overgrowth, malabsorption syndromes,

gastric carcinomas, certain enteric infections, and bezoars

- Internal medicine - hepatology: liver cirrhosis, chronic liver failure
- Internal medicine - endocrinology and metabolism: diabetes mellitus, trimethylaminuria, hyponatremia, cystinosis, phenylketonuria, methionine adenosyltransferase deficiency, isovaleric acidemia, 15th chromosome deletion, maple syrup urine disease, homocystinuria, and lignin disease.
- Psychiatry-psychology: pseudo-halitosis, halitophobia.

Laboratory Tests

- Initial tests: The following tests should be requested primarily based on the findings from the history and physical examination: erythrocyte sedimentation rate, CRP, complete blood count (CBC), glucose, electrolytes, blood urea nitrogen (BUN), creatinine, liver function tests (Table 1).
- Second-stage tests: These tests should also be requested according to the data obtained from the history and physical examination. These may include pH meter monitoring, H. pylori fecal antigen test, anti-nuclear antibody (ANA), Extractable Nuclear Antigens (ENA) profile tests, rheumatoid factor (RF), anti-CCP, calprotectin, and ANCA tests (Table 1.).

- Imaging: Pulmonary radiography, pulmonary function tests, computed tomography (CT) scan, and/or bronchoscopy should be performed to evaluate respiratory complaints (Table 1.).
- Esophagogastroduodenoscopy and/or esophageal manometry should be conducted to assess upper gastrointestinal symptoms, while colonoscopy should be performed for lower gastrointestinal evaluation. Abdominal ultrasound and, if necessary, abdominal CT or MRI should be utilized for further assessment (Table 1.).
- In patients with known advanced malignancies, evaluation should be conducted based on the causes and treatments they have received.

Treatment

The primary treatment for halitosis is aimed at addressing the underlying cause, and these treatment protocols are developed by the relevant disciplines. However, in this article, we will limit our discussion to general recommendations for the treatment of unexplained halitosis. Some of these recommendations are evidence-based, while the majority consist of expert opinions that have not been rigorously studied for evidence levels;

- Adequate hydration
- Good oral hygiene and dental care: Regular tooth brushing, use of interdental brushes, flossing, and cleaning the posterior dorsal area of the tongue.

- Use of mouthwashes: It should be noted that chlorhexidine found in mouthwashes can cause staining on temporary teeth.
- Reduction or elimination of alcohol and tobacco use
- Limitation of tea and coffee consumption
- Use of breath freshening sprays: These should be employed after consuming odor-causing foods such as onions and garlic.
- Incorporation of odor-eliminating spices: Consumption of spices like cinnamon and cloves.
- Recommendation for patients with dry mouth: Chewing sugar-free gum is suggested.
- Use of mouthwash: If possible, mouthwash should be used before bedtime, as this allows the mouthwash to remain in the mouth for a longer duration, potentially enhancing its effectiveness. Salivary secretion significantly decreases during sleep, and microbial activity peaks; using mouthwash before sleep helps counteract this effect. Additionally, the active ingredients in mouthwashes can be inactivated by the active components in toothpaste, so patients are advised to use mouthwash one hour after brushing their teeth (Pedrazzi, do Nascimento, Mardegan Issa, & Fedorowicz, 2016) (Kumbargere Nagraj et al., 2019).

Conclusion

Initially, halitosis should be evaluated by a physician. However, a distinction must be made between genuine halitosis and a bad taste in the mouth. Furthermore, differential diagnoses for the psychological causes of halitosis, including hypochondriacal psychosis, delusional halitosis, and pseudo-halitosis, should also be considered. Halitosis experienced upon waking, which dissipates after eating and/or brushing teeth, is generally regarded as physiological. A decrease in salivary flow, an increase in the decay process at night, and prolonged fasting during sleep can also contribute to physiological halitosis. If halitosis persists even after eating or brushing teeth, further investigation is warranted. It should not be overlooked that halitosis can be a sign of serious systemic diseases; therefore, a thorough anamnesis and physical examination should be conducted.

The diagnosis and treatment of pathological conditions can only be achieved through a multidisciplinary approach involving various specialties, including dentistry, primary care clinicians, otolaryngologists, and internal medicine specialists. Thanks to modern technology, it is now possible to conduct rapid and detailed analyses of the composition of exhaled air in patients reporting halitosis. Following initial assessments, referring patients to the appropriate specialty can facilitate problem resolution.

References

Abdullah, M. Y., Mansour, A. A., Abusallama, A. A., Alenazi, F. T., Almumtin, H. A., Althubiani, H. A., ... & Alruwaili¹⁰, G. M. (2021). Halitosis as a key diagnostic factor to systemic diseases in the primary care. *International Journal of Community Medicine and Public Health*, 8(9), 4561. <https://doi.org/10.18203/2394-6040.ijcmph20213268>

Ahmad, R., & Haque, M. (2021). Oral Health Messiers: Diabetes Mellitus Relevance. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*, 14, 3001–3015. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S318972><https://doi.org/10.2147/DMSO.S318972>

Alnimer, L., Zakaria, A., & Piper, M. (2021). Killian Jamieson Diverticulum: A Rare Cause of Dysphagia. *Cureus*, 13(3), e13654. <https://doi.org/10.7759/cureus.13654>

Alssum, L., Alsaleh, L., & Alzoman, H. (2023). Self-perceived halitosis and its social impact on females: A cross-sectional study. *Medicine*, 102(38), e35164. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000035164>

Alzoman, H., Alssum, L., Helmi, M., & Alsaleh, L. (2023). Relationship between Hormonal Changes and Self-Perceived Halitosis in Females: A Cross-Sectional Study. *Healthcare (Basel, Switzerland)*, 11(1), 43. <https://doi.org/10.3390/healthcare11010043>

Antonacci, A., Praino, E., Abbinante, A., Favia, G., Rotondo, C., Bartolomeo, N., Giotta, M., Iannone, F., Orrù, G., Agneta, M. T., Capodiferro, S., Barile, G., & Corsalini, M. (2024). Orofacial Manifestation of Systemic Sclerosis: A Cross-Sectional Study and Future Prospects of Oral Capillaroscopy. *Diagnostics (Basel,*

<https://doi.org/10.3390/diagnostics14040437>

Ruiz Serrato, A., Infantes Ramos, R., Jiménez Ríos, A., & Luján Godoy, P. P. (2016). Sjögren's syndrome and halitosis: A case report. Síndrome de Sjögren y halitosis: descripción de un caso clínico. *Reumatologia clinica*, 12(5), 298–299. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2015.11.005>

Assady, S., Marom, O., Hemli, M., Ionescu, R., Jeries, R., Tisch, U., Abassi, Z., & Haick, H. (2014). Impact of hemodialysis on exhaled volatile organic compounds in end-stage renal disease: a pilot study. *Nanomedicine (London, England)*, 9(7), 1035–1045. <https://doi.org/10.2217/nnm.13.85>

Aydin, M., & Harvey-Woodworth, C. N. (2014). Halitosis: a new definition and classification. *British dental journal*, 217(1), E1. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2014.552>

Baron, M., Hudson, M., Tatibouet, S., Steele, R., Lo, E., Gravel, S., ... Gornitsky, M. (2014). The Canadian systemic sclerosis oral health study: Orofacial manifestations and oral health-related quality of life in systemic sclerosis compared with the general population. *Rheumatology (United Kingdom)*, 53(8). <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket441>

Bermúdez-Pérez, M., ... Garza-Enríquez, M. (2019). Relation between rheumatoid arthritis and periodontitis: Literature review. *International journal of applied dental sciences*, 5(2), 333–336. Retrieved from www.oraljournal.com

Bicak D. A. (2018). A Current Approach to Halitosis and Oral Malodor- A Mini Review. *The open dentistry journal*, 12, 322–330. <https://doi.org/10.2174/1874210601812010322>

Bollen, C. M., & Beikler, T. (2012). Halitosis: the multidisciplinary approach. *International journal of oral science*, 4(2), 55–63. <https://doi.org/10.1038/ijos.2012.39>

Bryam Esteban Coello García, María Paula Cantos Pesántez, Vicente Xavier Vicuña Carbaca, Ricardo Andrés Vargas Álvarez, Vanessa Jazmín Mañay Betancourt, Johanna Paola Gaibor Barriga, ... Danny Germán Guamán Carchipulla. (2024). Systemic lupus erythematosus: update on the diagnosis, prevalence, clinical management, inflammatory markers, new horizons in the pathogenesis, manifestations and progress in treatment. *EPRA International journal of multidisciplinary research (IJMR)*, 10(2), 1-9. <https://doi.org/10.36713/epra15894>

Coelho Dal Rio, A. C., Danielli Nicola, E. M., & Franchi Teixeira, A. R. (2007). Halitosis--an assessment protocol proposal. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*, 73(6), 835–842. [https://doi.org/10.1016/S1808-8694\(15\)31180-0](https://doi.org/10.1016/S1808-8694(15)31180-0)

Dannemann, C., Grätz, K. W., Riener, M. O., & Zwahlen, R. A. (2007). Jaw osteonecrosis related to bisphosphonate therapy: a severe secondary disorder. *Bone*, 40(4), 828–834. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2006.11.023>

D Davies, S., Spanel, P., & Smith, D. (1997). Quantitative analysis of ammonia on the breath of patients in end-stage renal failure. *Kidney international*, 52(1), 223–228. <https://doi.org/10.1038/ki.1997.324>

Dou, W., Li, J., Xu, L., Zhu, J., Hu, K., Sui, Z., Wang, J., Xu, L., Wang, S., & Yin, G. (2016). Halitosis and helicobacter pylori infection: A meta-analysis. *Medicine*, 95(39), e4223. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000004223>

Dudzik, A., & Chomyszyn-Gajewska, M. (2014). Pseudohalitoza i halitofobia [Pseudohalitosis and halitophobia]. *Przegląd lekarski*, 71(5), 274–276. Accessed November 29, <https://europepmc.org/article/med/25248243>

Elbehiry, A., Marzouk, E., Aldubaib, M., Abalkhail, A., Anagreyah, S., Anajirih, N., Almuzaini, A. M., Rawway, M., Alfadhel, A., Draz, A., & Abu-Okail, A. (2023). *Helicobacter pylori* Infection: Current Status and Future Prospects on Diagnostic, Therapeutic and Control Challenges. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 12(2), 191. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12020191>

Ferguson, M., Aydin, M., & Mickel, J. (2014). Halitosis and the tonsils: a review of management. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 151(4), 567–574. <https://doi.org/10.1177/0194599814544881>

Flaherty, C. C., Phillips, I. R., Janmohamed, A., & Shephard, E. A. (2024). Living with trimethylaminuria and body and breath malodour: personal perspectives. *BMC public health*, 24(1), 222. <https://doi.org/10.1186/s12889-024-17685-w>

Gao, J., Zou, Y., Wang, Y., Wang, F., Lang, L., Wang, P., Zhou, Y., & Ying, K. (2016). Breath analysis for noninvasively differentiating *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia from its respiratory tract colonization of ventilated

patients. *Journal of breath research*, 10(2), 027102.
<https://doi.org/10.1088/1752-7155/10/2/027102>

Gheorghe, D. N., Popescu, D. M., Dinescu, S. C., Silaghi, M., Surlin, P., & Ciurea, P. L. (2023). Association between Sjögren's Syndrome and Periodontitis: Epidemiological, Fundamental and Clinical Data: A Systematic Review. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 13(8), 1401.
<https://doi.org/10.3390/diagnostics13081401>

Gobeljic, M. S., Milic, V., Pejnovic, N., & Damjanov, N. (2023). Oral disorders in Sjögren's Syndrome. *Experimental and applied biomedical research (EABR)*, 24(3), 181-192.
<https://doi.org/10.2478/sjecr-2018-0023>

Goldberg, S., Cardash, H., Browning, H., 3rd, Sahly, H., & Rosenberg, M. (1997). Isolation of Enterobacteriaceae from the mouth and potential association with malodor. *Journal of dental research*, 76(11), 1770–1775.
<https://doi.org/10.1177/00220345970760110801>

Heath, K. R., Rogers, R. S., & Fazel, N. (2015). Oral manifestations of connective tissue disease and novel therapeutic approaches. *Dermatology online journal*, 21(10), 13030/qt7030d6gd.

Hughes, F. J., & McNab, R. (2008). Oral malodour--a review. *Archives of oral biology*, 53 Suppl 1, S1–S7.
[https://doi.org/10.1016/S0003-9969\(08\)70002-5](https://doi.org/10.1016/S0003-9969(08)70002-5)

Iizidoro, C., Botelho, J., Machado, V., Reis, A. M., Proença, L., Alves, R. C., & Mendes, J. J. (2022). Revisiting Standard and Novel Therapeutic Approaches in Halitosis: A

Review. *International journal of environmental research and public health*, 19(18), 11303. <https://doi.org/10.3390/ijerph191811303>

Jabeen, R., Jami, A., Shahab, A., & Shahab, A. (2021). Relationship of halitosis with gastric helicobacter pylori infection. *Pakistan journal of medical and health sciences*, 15(7), 2285–2288. <https://doi.org/10.53350/pjmhs211572285>

HajiFattahi, F., Hesari, M., Zojaji, H., & Sarlati, F. (2015). Relationship of Halitosis with Gastric Helicobacter Pylori Infection. *Journal of dentistry (Tehran, Iran)*, 12(3), 200–205. <https://doi.org/10.53350/pjmhs211572285>

Karban, A., Nakhleh, M. K., Cancilla, J. C., Vishinkin, R., Rainis, T., Koifman, E., Jeres, R., Ivgi, H., Torrecilla, J. S., & Haick, H. (2016). Programmed nanoparticles for tailoring the detection of inflammatory bowel diseases and irritable bowel syndrome disease via breathprint. *Advanced healthcare materials*, 5(18), 2339–2344. <https://doi.org/10.1002/adhm.201600588>

Katsinelos, P., Tziomalos, K., Chatzimavroudis, G., Vasiliadis, T., Katsinelos, T., Pilpilidis, I., Triantafillidis, I., Paroutoglou, G., & Papaziogas, B. (2007). Eradication therapy in Helicobacter pylori-positive patients with halitosis: long-term outcome. *Medical principles and practice : international journal of the Kuwait University, Health Science Centre*, 16(2), 119–123. <https://doi.org/10.1159/000098364>

Katz, J., Shenkman, A., Stavropoulos, F., & Melzer, E. (2003). Oral signs and symptoms in relation to disease activity and site of involvement in patients with inflammatory bowel disease. *Oral diseases*, 9(1), 34–40. <https://doi.org/10.1034/j.1601-0825.2003.00879.x>

Kawamoto, A., Sugano, N., Motohashi, M., Matsumoto, S., & Ito, K. (2010). Relationship between oral malodor and the menstrual cycle. *Journal of periodontal research*, 45(5), 681–687. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2010.01285.x>

Khaira, N., Palmer, R. M., Wilson, R. F., Scott, D. A., & Wade, W. G. (2000). Production of volatile sulphur compounds in diseased periodontal pockets is significantly increased in smokers. *Oral diseases*, 6(6), 371–375. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2000.tb00129.x>

Khozeimeh, F., Torabinia, N., Shahnaseri, S., Shafae, H., & Mousavi, S. (2017). Determination of salivary urea and uric acid of patients with halitosis. *Dental Research Journal*, 14(4). <https://doi.org/10.4103/1735-3327.211624>

Kinberg, S., Stein, M., Zion, N., & Shaoul, R. (2010). The gastrointestinal aspects of halitosis. *Canadian journal of gastroenterology=Journal canadien de gastroenterologie*, 24(9), 552–556. <https://doi.org/10.1155/2010/639704>

Kini, V. V., Pereira, R., Padhye, A., Kanagotagi, S., Pathak, T., & Gupta, H. (2012). Diagnosis and treatment of halitosis: An overview. *J Contemp Dent*, 2(3), 89-95. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10031-1018>

Kislig, K., Wilder-Smith, C. H., Bornstein, M. M., Lussi, A., & Seemann, R. (2013). Halitosis and tongue coating in patients with erosive gastroesophageal reflux disease versus nonerosive gastroesophageal reflux disease. *Clinical oral investigations*, 17(1), 159–165. <https://doi.org/10.1007/s00784-012-0705-5>

Kleinberg, I., Wolff, M. S., & Codipilly, D. M. (2002). Role of saliva in oral dryness, oral feel and oral malodour. *International dental journal*, 52 Suppl 3, 236–240. <https://doi.org/10.1002/j.1875-595x.2002.tb00932.x>

Kumbargere Nagraj, S., Eachempati, P., Uma, E., Singh, V. P., Ismail, N. M., & Varghese, E. (2019). Interventions for managing halitosis. *The Cochrane database of systematic reviews*, 12(12), CD012213. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012213.pub2>

Lee, Y. H., Hong, S. J., Lee, G. J., Shin, S. I., Hong, J. Y., Chung, S. W., & Lee, Y. A. (2024). Investigation of periodontitis, halitosis, xerostomia, and serological characteristics of patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis and identification of new biomarkers. *Scientific reports*, 14(1), 4316. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-55004-w>

Logio, T., Chaiken, B., Roth, J., Newman, E., & Siegel, T. (1987). The management of Crohn's colitis with colonogastric fistula. Report of a case. *Diseases of the colon and rectum*, 30(9), 699–704. <https://doi.org/10.1007/BF02561692>

Manzano, B. R., da Silva Santos, P. S., Bariquelo, M. H., Merlini, N. R. G., Honório, H. M., & Rubira, C. M. F. (2021). A case-control study of oral diseases and quality of life in individuals with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clinical oral investigations*, 25(4), 2081–2092. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03518-8>

Marsicano, J. A., de Moura-Grec, P. G., Bonato, R. C., Sales-Peres, M.deC., Sales-Peres, A., & Sales-Peres, S. H. (2013). Gastroesophageal reflux, dental erosion, and halitosis in epidemiological surveys: a systematic review. *European journal of*

gastroenterology & *hepatology*, 25(2), 135–141.
<https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e32835ae8f7>

Marx, R. E. (2003). Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 61(9), 1115–1117. [https://doi.org/10.1016/S0278-2391\(03\)00720-1](https://doi.org/10.1016/S0278-2391(03)00720-1)

Memon, M. A., Memon, H. A., Muhammad, F. E., Fahad, S., Siddiqui, A., Lee, K. Y., Tahir, M. J., & Yousaf, Z. (2023). Aetiology and associations of halitosis: A systematic review. *Oral diseases*, 29(4), 1432–1438. <https://doi.org/10.1111/odi.14172>

Kumar, K. M., Nachiammai, N., & Madhushankari, G. S. (2018). Association of oral manifestations in ulcerative colitis: A pilot study. *Journal of oral and maxillofacial pathology : JOMFP*, 22(2), 199–203.
https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_223_16

Monfort Codinach, M., Chimenos Küstner, E., Albuquerque, R., & López López, J. (2014). Update of intra and extra oral causes of halitosis: A systematic review. *Oral Health and Dental Management*, 13(4), 975-981. Accessed November 29, <https://diposit.ub.edu/dspace/handle/2445/67556>

Moradi, Y., Majidi, L., Khateri, S., Azh, N., Gheshlagh, R. G., Saniee, N., Zarei, M., & Moradpour, F. (2023). The association between periodontal diseases and helicobacter pylori: an updated meta-analysis of observational studies. *BMC oral health*, 23(1), 523. <https://doi.org/10.1186/s12903-023-03232-3>

Mortazavi, H., Rahbani Nobar, B., & Shafiei, S. (2020). Drug-related Halitosis: A Systematic Review. *Oral health & preventive dentistry*, 18(3), 399–407. <https://doi.org/10.3290/j.ohpd.a44679>

Moshkowitz, M., Horowitz, N., Leshno, M., & Halpern, Z. (2007). Halitosis and gastroesophageal reflux disease: a possible association. *Oral diseases*, 13(6), 581–585. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2006.01341.x>

Murata, T., Yamaga, T., Iida, T., Miyazaki, H., & Yaegaki, K. (2002). Classification and examination of halitosis. *International dental journal*, 52 Suppl 3, 181–186. <https://doi.org/10.1002/j.1875-595x.2002.tb00921.x>

Nakhleh, M. K., Quatredeniens, M., & Haick, H. (2018). Detection of halitosis in breath: Between the past, present, and future. *Oral diseases*, 24(5), 685–695. <https://doi.org/10.1111/odi.12699>

Nani, B. D., Lima, P. O., Marcondes, F. K., Groppo, F. C., Rolim, G. S., Moraes, A. B., Cogo-Müller, K., & Franz-Montan, M. (2017). Changes in salivary microbiota increase volatile sulfur compounds production in healthy male subjects with academic-related chronic stress. *PloS one*, 12(3), e0173686. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173686>

Viganò, V. N. L., Casu, C., & Natoli, V. (2019). Cryptic Tonsils and Halitosis: An Overview of the Literature and a Clinical Image. *Cross Current International Journal of Medical and Biosciences*, 1(5), 117-121. <https://doi.org/10.36344/ccijmb.2019.v01i05.001>

Negrini, T. C., Carlos, I. Z., Duque, C., Caiaffa, K. S., & Arthur, R. A. (2021). Interplay Among the Oral Microbiome, Oral Cavity Conditions, the Host Immune Response, Diabetes Mellitus, and Its Associated-Risk Factors-An Overview. *Frontiers in oral health*, 2, 697428. <https://doi.org/10.3389/froh.2021.697428>

Pedrazzi, V., do Nascimento, C., Mardegan Issa, J. P., & Fedorowicz, Z. (2016). Interventions for managing halitosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (5). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012213>

Pijls, K. E., Smolinska, A., Jonkers, D. M., Dallinga, J. W., Masclee, A. A., Koek, G. H., & van Schooten, F. J. (2016). A profile of volatile organic compounds in exhaled air as a potential non-invasive biomarker for liver cirrhosis. *Scientific reports*, 6, 19903. <https://doi.org/10.1038/srep19903>

Poniewierka, E., Pleskacz, M., Łuc-Pleskacz, N., & Kłaniecka-Broniek, J. (2022). Halitosis as a symptom of gastroenterological diseases. *Przegląd gastroenterologiczny*, 17(1), 17–20. <https://doi.org/10.5114/pg.2022.114593>

Puzio, A., Przywara-Chowaniec, B., Postek-Stefańska, L., Mrówka-Kata, K., & Trzaska, K. (2019). Systemic sclerosis and its oral health implications. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University*, 28(4), 547–554. <https://doi.org/10.17219/acem/76847>

Qian X. X. (2024). MASLD can cause halitosis by small intestinal bacterial overgrowth. *Oral diseases*, 10.1111/odi.14997. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/odi.14997>

Roddy, D., McCarthy, P., Nerney, D., Mulligan-Rabbitt, J., Smith, E., & Treacy, E. P. (2020). Impact of trimethylaminuria on daily psychosocial functioning. *JIMD reports*, 57(1), 67–75. <https://doi.org/10.1002/jmd2.12170>

Schmidt, A. C., & Leroux, J. C. (2020). Treatments of trimethylaminuria: where we are and where we might be heading. *Drug discovery today*, 25(9), 1710–1717. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.06.026>

Schnabel, R., Fijten, R., Smolinska, A., Dallinga, J., Boumans, M. L., Stobberingh, E., Boots, A., Roekaerts, P., Bergmans, D., & van Schooten, F. J. (2015). Analysis of volatile organic compounds in exhaled breath to diagnose ventilator-associated pneumonia. *Scientific reports*, 5, 17179. <https://doi.org/10.1038/srep17179>

Scully, C., & Greenman, J. (2012). Halitology (breath odour: aetiopathogenesis and management). *Oral diseases*, 18(4), 333–345. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2011.01890.x>

Seemann, R., Conceicao, M. D., Filippi, A., Greenman, J., Lenton, P., Nachnani, S., Quirynen, M., Roldan, S., Schulze, H., Sterer, N., Tangerman, A., Winkel, E. G., Yaegaki, K., & Rosenberg, M. (2014). Halitosis management by the general dental practitioner-results of an international consensus workshop. *Journal of breath research*, 8(1), 017101. <https://doi.org/10.1088/1752-7155/8/1/017101>

Serin, E., Gumurdulu, Y., Kayaselcuk, F., Ozer, B., Yilmaz, U., & Boyacioglu, S. (2003). Halitosis in patients with *Helicobacter pylori*-positive non-ulcer dyspepsia: an indication for eradication

therapy?. *European journal of internal medicine*, 14(1), 45–48.
[https://doi.org/10.1016/s0953-6205\(02\)00206-6](https://doi.org/10.1016/s0953-6205(02)00206-6)

Silva, M. F., Leite, F. R. M., Ferreira, L. B., Pola, N. M., Scannapieco, F. A., Demarco, F. F., & Nascimento, G. G. (2018). Estimated prevalence of halitosis: a systematic review and meta-regression analysis. *Clinical oral investigations*, 22(1), 47–55.
<https://doi.org/10.1007/s00784-017-2164-5>

Southerland, J. H., Taylor, G. W., & Offenbacher, S. (2005). Diabetes and periodontal infection: making the connection. *Clinical diabetes*, 23(4), 171–178.
<https://doi.org/10.2337/diaclin.23.4.171>

72. Sroka, N., Rydzewska-Rosołowska, A., Kakareko, K., Rosołowski, M., Głowińska, I., & Hryszko, T. (2022). Show Me What You Have Inside-The Complex Interplay between SIBO and Multiple Medical Conditions-A Systematic Review. *Nutrients*, 15(1), 90. <https://doi.org/10.3390/nu15010090>

Stephenson, B. M., & Rees, B. I. (1990). Extrinsic duodenal obstruction and halitosis. *Postgraduate medical journal*, 66(777), 568–570. <https://doi.org/10.1136/pgmj.66.777.568>

Sterer, N., & Rosenberg, M. (2002). Effect of deglycosylation of salivary glycoproteins on oral malodour production. *International dental journal*, 52 Suppl 3, 229–232. <https://doi.org/10.1002/j.1875-595x.2002.tb00930.x>

Sterer, N., & Rosenberg, M. (2006). Streptococcus salivarius promotes mucin putrefaction and malodor production by Porphyromonas gingivalis. *Journa of dental research*, 85(10), 910–914. <https://doi.org/10.1177/154405910608501007>

Struch, F., Schwahn, C., Wallaschofski, H., Grabe, H. J., Völzke, H., Lerch, M. M., Meisel, P., & Kocher, T. (2008). Self-reported halitosis and gastro-esophageal reflux disease in the general population. *Journal of general internal medicine*, 23(3), 260–266. <https://doi.org/10.1007/s11606-007-0486-8>

Suzuki, N., Yoneda, M., Naito, T., Iwamoto, T., Masuo, Y., Yamada, K., Hisama, K., Okada, I., & Hirofuji, T. (2008). Detection of *Helicobacter pylori* DNA in the saliva of patients complaining of halitosis. *Journal of medical microbiology*, 57(Pt 12), 1553–1559. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.2008/003715-0>

Tanaka Y. (2020). Rheumatoid arthritis. *Inflammation and regeneration*, 40, 20. <https://doi.org/10.1186/s41232-020-00133-8>

Tangerman, A., & Winkel, E. G. (2010). Extra-oral halitosis: an overview. *Journal of breath research*, 4(1), 017003. <https://doi.org/10.1088/1752-7155/4/1/017003>

Tangerman A. (2002). Halitosis in medicine: a review. *International dental journal*, 52 Suppl 3, 201–206. <https://doi.org/10.1002/j.1875-595x.2002.tb00925.x>

Tangerman, A., & Winkel, E. G. (2007). Intra- and extra-oral halitosis: Finding of a new form of extra-oral blood-borne halitosis caused by dimethyl sulphide. *Journal of Clinical Periodontology*, 34(9). <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2007.01116.x>

Torsten, M., Gómez-Moreno, G., & Aguilar-Salvatierra, A. (2017). Drug-related oral malodour (halitosis): a literature review. *European review for medical and pharmacological sciences*, 21(21), 4930–4934.

Tsuruta, M., Takahashi, T., Tokunaga, M., Iwasaki, M., Kataoka, S., Kakuta, S., Soh, I., Awano, S., Hirata, H., Kagawa, M., & Ansai, T. (2017). Relationships between pathologic subjective halitosis, olfactory reference syndrome, and social anxiety in young Japanese women. *BMC psychology*, 5(1), 7. <https://doi.org/10.1186/s40359-017-0176-1>

Ueno, M., Takeuchi, S., Takehara, S., & Kawaguchi, Y. (2014). Saliva viscosity as a potential risk factor for oral malodor. *Acta odontologica Scandinavica*, 72(8), 1005–1009. <https://doi.org/10.3109/00016357.2014.938115>

Ulanowska, A., Kowalkowski, T., Hryniewicz, K., Jackowski, M., & Buszewski, B. (2011). Determination of volatile organic compounds in human breath for *Helicobacter pylori* detection by SPME-GC/MS. *Biomedical chromatography : BMC*, 25(3), 391–397. <https://doi.org/10.1002/bmc.1460>

van den Velde, S., Quirynen, M., van Hee, P., & van Steenberghe, D. (2007). Halitosis associated volatiles in breath of healthy subjects. *Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences*, 853(1-2), 54–61. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2007.02.048>

Vancauwenberghe, F., Dadamio, J., Laleman, I., Van Tornout, M., Teughels, W., Coucke, W., & Quirynen, M. (2013). The role of *Solobacterium moorei* in oral malodour. *Journal of breath research*, 7(4), 046006. <https://doi.org/10.1088/1752-7155/7/4/046006>

Wu, J., Cannon, R. D., Ji, P., Farella, M., & Mei, L. (2020). Halitosis: prevalence, risk factors, sources, measurement and

treatment - a review of the literature. *Australian dental journal*, 65(1), 4–11. <https://doi.org/10.1111/adj.12725>

Yaslikaya, S., & Kizilay, S. (2018). A rare cause of dysphagia and halitosis: Zenker's diverticulum. *Medeniyet Medical Journal*, 33(1), 57-60. <https://doi.org/10.5222/MMJ.2018.43403>

Yilmaz, A. E., Bilici, M., Tonbul, A., Karabel, M., Dogan, G., & Tas, T. (2012). Paediatric Halitosis and Helicobacter pylori Infection. *Journal of the college of physicians and surgeons--Pakistan : JCPSP*, 22(1), 27–30.

Zaric, S., Bojic, B., Popovic, B., & Milasin, J. (2015). Eradication of gastric Helicobacter pylori ameliorates halitosis and tongue coating. *The journal of contemporary dental practice*, 16(3), 205–209. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-1662>

Zaw, S. T., Zaw, T., & Haque, M. (2023). Large Zenker's Diverticulum: A Case Report. *Cureus*, 15(3), e36783. <https://doi.org/10.7759/cureus.36783>

Zürcher, A., Laine, M. L., & Filippi, A. (2014). Diagnosis, Prevalence, and Treatment of Halitosis. *Current Oral Health Reports*, 1(4), 279–285. <https://doi.org/10.1007/s40496-014-0036-5>

Table 1. A Comprehensive Management Algorithm for Halitosis: Effective Diagnostic Strategies

I. Anamnesis	
II. Physical examination	
Genunie halitosis	Delusional halitosis
Physiologal Pathological	Pseudo-halitosis Halitofobia
Intra oral	Systemic *
III. Detecting tests**	
Organoleptic test Portable gas analysis Gas chromatography	
IV. Initial tests (Systemic *): ESR, CRP, CBC,glucose,electrolytes, BUN, creatinine, ALT, AST, Albumin, GGT, ALP, Bilirubin, LDH	
V. Second stage tests: pH meter monitoring, H. pylori fecal antigen test, ANA, ENA profile tests, RF, anti-CCP, calprotectin, ANCA tests	
VI. Imaging: Pulmonary radiography, pulmonary function tests, CT scan, and/or bronchoscopy abdominal ultrasound, esophagogastrroduodenoscopy and/or esophageal manometry, colonoscopy, abdominal CT or MRI	

(*): An Approach to Systemic Diseases; ESR:Erythrocyte sedimentation rate; CRP: C-reactive protein; BUN: Blood urea nitrogen; ALT: Alanine aminotransferase; AST: Aspartate aminotransferase; GGT: Gamma-glutamyl transferase; ALP: Alkaline phosphatase; LDH: Lactate dehydrogenase; ANA: Antinuclear antibody; ENA: Extractable nuclear antigens; RF: Rheumatoid factor; anti-CCP: Anti-cyclic citrullinated peptide; ANCA: Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies; CT: Computed tomography; MRI: Magnetic resonance imaging; (**): Detecting tests may be requested if clinically necessary.

Table 2. Systemic Causes of Halitosis

System	Causes
Oral causes	Dry mouth (due to hypo-salivation), Reduced antimicrobial efficacy of saliva, Increased bacterial colonization, Dental caries and plaque formation, Blood-borne halitosis, Strongly aromatic foods, Garlic, Alcohol, High-fat diets, Fasting, Nitrates, chloral hydrate, and iodine-containing medications, Chronic follicular tonsillitis, Tonsillopharyngitis, Adenoid infections
Upper respiratory tract	Foreign bodies in the nasal cavity, Cleft palate, Septal deviation, Acute and chronic sinusitis, Postnasal drip, Bacterial infections, Atrophic rhinitis, Tumor resections, Radiotherapy, Excessive use of decongestants, Cocaine use, Nocturnal mouth breathing
Lower respiratory tract	Bronchitis, Bronchiectasis, Anaerobic lung abscess, Necrotizing pneumonia, Empyema, Emphysema, Necrotizing pulmonary neoplasms, Laryngeal carcinoma, Wegener's granulomatosis, Laryngoscleroma, Tuberculosis, Cystic fibrosis, Pulmonary hypertension, Asthma, Chronic obstructive pulmonary disease, Foreign bodies in respiratory tract, Exhaled compounds
Connective tissue	Sjögren's syndrome, Rheumatoid arthritis, Systemic lupus erythematosus, Systemic sclerosis
Endocrine and metabolic diseases	Diabetes Mellitus, Trimethylaminuria, Hyponatremia, Cystinosis, Phenylketonuria, Methionine adenosyltransferase deficiency, Isovaleric acidemia, A deficiency on chromosome 15, Maple syrup urine disease, Homocystinuria, Lignac disease
Gastrointestinal System	Esophageal diverticulum, Gastroesophageal reflux disease, Achalasia, Pyloric stenosis, Hiatal hernia, Gastrointestinal bleeding, H. pylori infection, Peptic ulcer, Esophageal and gastric cancer, Inflammatory bowel diseases, Gastrocolic fistula, Small intestinal bacterial overgrowth, Malabsorption syndromes
Hepatology	Liver cirrhosis, Chronic liver failure
Renal	Acute kidney failure, Chronic kidney failure
Drugs	Duretics, Bisphosphonate, Chemotherapy agents, Antihistamines, Chloral hydrate, Dimethyl sulfoxide, Disulfiram, Nitrates and nitrites, Phenothiazines, Decongestants, Tricyclic antidepressants, Amphetamines, Penicillamine, Antacids, Aminoethiols, anticholinergics, Antifungals, Steroids, Antispasmodics, Dietary supplements, Organosulfur compounds

BÖLÜM V

Tiroid ve Beslenme

Erkan DULKADİROĞLU⁵

Giriş

Tiroid bezi, insan vücudunda metabolizma hızını düzenlemek, enerji dengesini sağlamak, büyüme ve gelişim süreçlerini desteklemek gibi hayati görevleri yerine getiren hormonların üretiminden sorumludur. Bu hormonların üretimi ve salınımı, karmaşık bir düzenleme mekanizmasıyla kontrol edilir ve beslenme, bu süreçte kritik bir role sahiptir. Günümüzde, tiroid sağlığını etkileyen faktörler arasında genetik yatkınlık, çevresel maruziyetler ve yaşam tarzı faktörleriyle birlikte beslenmenin önemi bilimsel çalışmalarla giderek daha fazla vurgulanmaktadır (Zimmermann & Boelaert, 2015).

Tiroid hormonları olan tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3), vücudun enerji dengesinden büyümeye, vücut sıcaklığından kalp atım hızına kadar çok sayıda fizyolojik süreci etkiler. Tiroid

⁵ Dr.Öğretim Üyesi, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Kliniği, Orcid: 0000-0001-7665-7453, erkan_dulkadir@hotmail.com

fonksiyonlarındaki bozukluklar, hipotiroidi veya hipertiroidi gibi klinik tablolara yol açarak bireyin yaşam kalitesini ciddi anlamda etkileyebilir.

Tiroid ve Beslenme İlişkisi

Tiroid hormonlarının üretimi için iyot, selenyum, çinko ve demir gibi mikrobeseinler gereklidir. Ayrıca, bu hormonların etkilerinin tam anlamıyla ortaya çıkabilmesi için D vitamini, omega-3 yağ asitleri ve protein gibi makro ve mikrobeseinlerin yeterli düzeyde alınması önemlidir (Fröhlich & Wahl, 2017). Yetersiz veya dengesiz beslenme, hem tiroid hastalıklarının gelişiminde hem de var olan hastalıkların seyrinde önemli bir rol oynayabilir.

- **İyot Eksikliği ve Tiroid Fonksiyonları:** İyot eksikliği, guatr ve hipotiroidizmin en yaygın nedenlerinden biridir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, iyot yetersizliği dünya çapında yaklaşık 1 milyar kişiyi etkileyen bir halk sağlığı sorunudur (WHO, 2007).
- **Selenyumun Önemi:** Selenyum, tiroid hormonlarının metabolizmasında kritik bir rol oynar ve eksikliği, otoimmün tiroid hastalıkları riskini artırabilir (Ventura et al., 2017).

Otoimmün Tiroid Hastalıkları ve Beslenme

Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığı gibi otoimmün tiroid hastalıklarının oluşumunda beslenmenin doğrudan etkisi olduğu bilinmektedir. D vitamini eksikliği, bağışıklık sisteminin düzenlenmesindeki rolü nedeniyle, otoimmün tiroid hastalıklarının oluşumunda önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (Kivity et al., 2011). Bunun yanı sıra, bağırsak mikrobiyotasının beslenme yoluyla modüle edilmesinin, otoimmün süreçlerin yönetiminde etkili olabileceği ileri sürülmektedir (De Luca et al., 2018).

Tiroid Sağlığını Destekleyen Beslenme Yaklaşımları

Bilimsel araştırmalar, tiroid sağlığını destekleyen beslenme yaklaşımlarının bireyselleştirilmiş ve dengeli bir şekilde planlanması gerektiğini göstermektedir. Antiinflamatuvar diyetler, bağışıklık sistemini dzenleyici etkileriyle özellikle otoimmün hastalıklarda faydalı olabilir. Bununla birlikte, iyot ve selenyum alımının optimal dzenyde tutulması, tiroid fonksiyonlarının korunması için esastır (Choi et al., 2014).

Güncel Çalışmalar ve Literatür İncelemesi

Son yıllarda, tiroid sağlığı ve beslenme üzerine yapılan araştırmalar hız kazanmıştır. Bu çalışmalar, besinlerin tiroid hastalıklarının önlenmesi ve yönetimindeki etkilerini ortaya koymakta ve bireyselleştirilmiş diyet yaklaşımlarını desteklemektedir. Örneğin, glutenin otoimmün tiroid hastalıkları üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalar, glutensiz diyetin Hashimoto tiroiditi olan bireylerde faydalı olabileceğini göstermektedir (Virili et al., 2016).

Bu giriş bölümünde, tiroid sağlığını destekleyen beslenme yaklaşımlarının bilimsel temelleri ve bu alandaki güncel literatür özetlenmiştir. Bölümün devamında, tiroid sağlığını etkileyen mikro ve makro besinler, otoimmün tiroid hastalıklarında beslenme yaklaşımları ve bireyselleştirilmiş diyet önerileri detaylı bir şekilde ele alınacaktır.

Tiroid Sağlığı ve Beslenme: Anatomi, Fizyoloji ve Histoloji

Anatomi

Tiroid bezi, boynun ön kısmında, trakeanın hemen üzerinde yer alan kelebek şeklinde bir organ olup, vücutta metabolizma hızını dzenleyen önemli hormonları üretir. İnsan vücudundaki en büyük endokrin bez olan tiroid, yaklaşık olarak 20-30 gram ağırlığındadır. Bezin her iki lobu, trakeanın her iki yanına yerleşmiş olup, bu loblar arasında ince bir

doku köprüsü (istmus) bulunur. Tiroidin yapısı, büyüklüğü ve şekli bireyler arasında değişiklik gösterebilir, ancak genellikle tiroid bezi, trakeanın ön kısmına yakın bir yerde bulunur ve boynun alt kısmında yer alır (Zimmermann & Boelaert, 2015).

Tiroid bezi, iyot kullanarak tiroid hormonlarını üretir. Bu hormonlar, metabolizmanın düzenlenmesi, enerji üretimi ve büyüme gibi vücut fonksiyonlarında kritik bir rol oynar. Tiroid, ayrıca paratiroid bezleriyle birlikte çalışarak kalsiyum dengesini de düzenler. Tiroid bezinin önemi, sadece hormon üretimiyle sınırlı olmayıp, bağışıklık sistemiyle etkileşimde bulunarak otoimmün hastalıkların gelişiminde de önemli bir faktördür (De Luca et al., 2018).

Fizyoloji

Tiroidin fizyolojik işlevi, ana olarak tiroid hormonlarının üretimi ve salgılanması ile ilgilidir. Tiroid bezinden salgılanan başlıca hormonlar **T4 (tiroksin)** ve **T3 (triiodotironin)**'dir. T4, tiroid bezi tarafından daha fazla üretilirken, T3 daha güçlü aktif formdur. T4, vücutta T3'e dönüşür. Bu hormonlar, hücrelere enerji üretiminde ve metabolizmanın hızlandırılmasında yardımcı olur. Tiroid hormonlarının üretimi, hipotalamus ve hipofiz bezinin kontrolünde gerçekleşir.

- **TSH (Tiroid Stimülan Hormon):** Hipofiz bezi, tiroid hormon seviyelerini izler ve TSH salınımı ile tiroid bezine uyarı gönderir. Yüksek TSH seviyeleri, tiroidin daha fazla hormon üretmesini teşvik ederken, düşük TSH seviyeleri hormon üretimini engeller. Bu döngü, negatif geri bildirim mekanizmasıyla düzenlenir (Fröhlich & Wahl, 2017).
- **Tiroid Hormonlarının Etkisi:** Tiroid hormonları, vücutta temel metabolik süreçlerin düzenlenmesinde yer alır. Bunlar arasında kalp hızı, vücut sıcaklığı, sindirim hızı, beyin gelişimi, kemik büyümesi ve protein sentezi bulunmaktadır. Tiroid hormonlarının eksikliği ya da fazlalığı, metabolizmanın yavaşlamasına (hipotiroidizm) veya hızlanmasına

(hipertiroidizm) neden olabilir (Kivity et al., 2011).

Histoloji

Tiroid bezi, **foliküler hücreler** ve **parafoliküler hücreler** olarak bilinen iki ana hücre tipinden oluşur. Bu hücreler, tiroidin farklı işlevlerini yerine getirir.

- **Foliküler Hücreler:** Tiroidin esas hücreleri olan foliküler hücreler, iyot kullanarak T4 ve T3 hormonlarını üretirler. Bu hücreler, tiroid bezinin foliküler yapısının içinde yer alır ve hormonların sentezini sağlayan temel hücrelerdir. Foliküler hücrelerin, hormonları üretmek için iyot, türoglobulin ve diğer bileşenleri içeren büyük bir protein yapısına ihtiyaçları vardır (Zimmermann & Boelaert, 2015).
- **Parafoliküler Hücreler (C Hücreleri):** Tiroiddeki parafoliküler hücreler, **kalsitonin** adlı hormonu üretir. Kalsitonin, kalsiyum düzeylerini düzenler ve kemiklerdeki kalsiyum dengesini sağlar. Bu hücreler, foliküler hücrelerden farklı bir şekilde tiroid bezinin dış kısmında yer alır (Ventura et al., 2017).

Tiroid histolojisinin incelenmesi, tiroid hastalıklarının patofizyolojisini anlamada önemli bir adımdır. Örneğin, **Hashimoto tiroiditi** gibi otoimmün hastalıklar, foliküler hücrelerde iltihaplanmaya yol açabilir. Bu durum, tiroidin hormon üretme kapasitesini bozabilir ve tiroid fonksiyonlarının düşmesine neden olabilir (Choi et al., 2014).

Tiroid Hormonlarının Üretimi ve Vücuttaki Roller

Tiroid Hormonlarının Üretimi

Tiroid hormonlarının üretimi, merkezi sinir sistemi ve endokrin bezler arasındaki karmaşık bir etkileşimle düzenlenir. Tiroid hormonlarının ana bileşenleri **tiroksin (T4)** ve **triiodotironin (T3)**'dir. T4, tiroid

bezinden daha fazla üretilirken, T3 daha aktif formdur ve vücutta biyolojik etkinliği daha yüksektir. Tiroid hormonlarının üretimi, hipotalamus, hipofiz bezi ve tiroid arasındaki negatif geri bildirim döngüsüyle kontrol edilir.

- **Hipotalamus ve TSH Salınımı:** Hipotalamus, **tirotropin salınım hormonu (TRH)** üretir. TRH, hipofiz bezine ulaştığında **tiroid stimülan hormonunu (TSH)** salgılamasını tetikler. TSH, kan yoluyla tiroid bezine ulaşarak T3 ve T4 hormonlarının üretimini başlatır (Fröhlich & Wahl, 2017).
- **İyotun Rolü:** İyot, tiroid hormonlarının üretimi için kritik bir mineraldir. Tiroid bezi, kana salınan T4 ve T3 hormonlarını oluşturmak için iyot moleküllerini kullanır. İyot eksikliği, tiroid hormonlarının üretiminde bozulmalara neden olabilir, bu da guatr ve hipotiroidizme yol açabilir (Zimmermann & Boelaert, 2015).
- **Deiyonizasyon ve T3 Dönüşümü:** T4, vücutta çoğunlukla T3'e dönüştürülür. Bu dönüşüm karaciğer, böbrekler ve bazı periferik dokularda gerçekleşir. T3, hücelere daha etkili bir şekilde etki eder ve metabolik süreçleri hızlandırır (Kivity et al., 2011).

Tiroid Hormonlarının Vücuttaki Roller

Tiroid hormonları, vücutta geniş bir etki alanına sahiptir. Bu hormonlar, hücresel düzeyde enerji üretimini ve metabolizma hızını düzenlerken, büyüme ve gelişme için de gereklidir. Tiroid hormonlarının en belirgin işlevleri arasında aşağıdaki alanlar bulunmaktadır:

- **Metabolizma Hızı ve Enerji Üretimi:** Tiroid hormonları, vücudun metabolizma hızını düzenleyerek enerji üretiminden sorumludur. Yüksek T3 ve T4 seviyeleri, metabolizmanın hızlanmasına ve daha fazla enerji harcanmasına yol açar. Bunun sonucunda, vücut ısı artar ve kalp hızı hızlanır (Fröhlich & Wahl, 2017).
- **Büyüme ve Gelişim:** Tiroid hormonları, çocukluk döneminde

büyüme ve gelişmenin desteklenmesinde kritik rol oynar. Bu hormonlar, kemik büyümesi, sinir sistemi gelişimi ve hücre bölünmesi üzerinde etkilidir. T3, aynı zamanda beyin gelişimi için de önemlidir (Zimmermann & Boelaert, 2015).

- **Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkiler:** Tiroid hormonları kalp üzerindeki etkileriyle de bilinir. Yüksek tiroid hormon seviyeleri, kalp atış hızını artırabilir, kan basıncını yükseltebilir ve kardiyak output'u artırabilir. Bu etkiler, tiroid hormonlarının doğrudan kalp kası ve damarlar üzerindeki metabolik etkileriyle ilişkilidir (Kivity et al., 2011).
- **Bağışıklık Sistemi ve Tiroid Fonksiyonu:** Tiroid hormonları bağışıklık sistemi üzerinde de etkili olabilir. Özellikle, tiroid hormonlarının bağışıklık yanıtlarını düzenlemede rol oynadığı, otoimmün hastalıkların gelişimini etkileyebileceği araştırılmaktadır. Bununla birlikte, düşük tiroid fonksiyonları bağışıklık sistemini baskılayabilirken, aşırı yüksek tiroid fonksiyonları bağışıklık sisteminin aşırı tepki vermesine neden olabilir (De Luca et al., 2018).
- **Sıcaklık Düzenleme:** Tiroid hormonları, vücudun termoregülasyonunda da önemli bir rol oynar. Yüksek tiroid hormon düzeyleri, termogenezisi artırarak vücudun ısını yükseltir. Bu nedenle, hipotiroidizmde soğuk intoleransı ve hipertiroidizmde aşırı terleme görülebilir (Ventura et al., 2017).

Tiroid Bozuklukları: Temel Bilgiler

Tiroid bozuklukları, tiroid bezinin işlevsel bozukluklarıdır ve genellikle hormon üretiminin aşırı ya da yetersiz olmasından kaynaklanır. Bu bozukluklar, metabolizma hızının değişmesine, vücut ısısının kontrol edilememesine, kalp ve sindirim sisteminin etkilenmesine, bağışıklık sisteminin zayıflamasına ya da artmasına yol açabilir. Tiroid bozukluklarının başlıca türleri **hipotiroidizm** ve **hipertiroidizm** olarak sınıflandırılır, ancak otoimmün hastalıklar ve iyot eksikliği de bu grupta yer alır.

Hipotiroidizm

Hipotiroidizm, tiroid bezinin yeterli miktarda tiroid hormonu üretmemesi durumudur. Bu bozukluk, vücutta metabolizmanın yavaşlamasına, yorgunluk, depresyon, soğuk intoleransı, kabızlık, kilo alımı ve cilt kuruluğu gibi belirtilere yol açar. Hipotiroidizm, en yaygın olarak **Hashimoto tiroiditi** gibi otoimmün hastalıklar nedeniyle gelişir. Hashimoto tiroiditi, bağışıklık sisteminin tiroid bezine saldırarak tiroid fonksiyonlarının bozulmasına neden olduğu bir hastalıktır. Ayrıca, iyot eksikliği ve bazı ilaçlar da hipotiroidizme yol açabilir (Zimmermann & Boelaert, 2015).

- **Hashimoto Tiroiditi:** Bu, tiroid bezinin iltihaplanmasına ve fonksiyonunun bozulmasına yol açan otoimmün bir hastalıktır. Bağışıklık sistemi, tiroid hücrelerine saldırarak, normal fonksiyonlarını engeller. Hashimoto hastalığı, hipotiroidizmin en yaygın nedenlerinden biridir ve genellikle yavaş ilerler. Bu durum, genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin birleşiminden kaynaklanabilir (De Luca et al., 2018).

Hipertiroidizm

Hipertiroidizm, tiroid bezinin aşırı miktarda tiroid hormonu üretmesi durumudur. Bu durum, metabolizmanın hızlanmasına, kalp çarpıntıları, sinirlilik, terleme, kilo kaybı ve titreme gibi belirtilere yol açar. Hipertiroidizmin en yaygın nedeni, **Graves hastalığı** olarak bilinen otoimmün bir bozukluktur. Graves hastalığında, bağışıklık sistemi, tiroidi uyarak aşırı hormon üretmesine neden olur. Bunun dışında, tiroid bezindeki nodüller ve iltihaplanmalar da hipertiroidizme yol açabilir (Fröhlich & Wahl, 2017).

- **Graves Hastalığı:** Graves hastalığı, hipertiroidizmin en sık görülen nedenidir. Bağışıklık sistemi, tiroidi aşırı şekilde uyarak hormon üretimini artırır. Bu durum, kalp hızının artmasına, yüksek kan basıncına, sinirliliğe ve bazen gözle ilgili sorunlara yol açar. Graves hastalığının tedavisinde genellikle antitiroid ilaçlar, radyoaktif iyot

tedavisi ya da cerrahi müdahaleler kullanılır (Kivity et al., 2011).

Tiroid Nodülleri

Tiroid nodülleri, tiroid bezinde oluşan anormal büyümelerdir ve genellikle zararsızdır. Ancak bazı nodüller, aşırı tiroid hormonu üretimine yol açabilir, bu durumda **hipertiroidizm** gelişebilir. Tiroid nodülleri, genellikle ultrasonografi ile tespit edilir ve bazı durumlarda biyopsi gerekebilir. Nodüllerin büyük kısmı, kanserleşmeden benign (iyi huylu) kalır, ancak çok küçük bir kısmı kanserli olabilir (Zimmermann & Boelaert, 2015).

Otoimmün Tiroid Hastalıkları

Tiroid bezi, otoimmün hastalıklarla sıkça ilişkilidir. Bu hastalıklar, bağışıklık sisteminin vücuda zarar vermek yerine, kendi hücrelerine saldırması ile karakterizedir. Otoimmün tiroid hastalıkları, genellikle **hipotiroidizm** (Hashimoto) ya da **hipertiroidizm** (Graves) ile sonuçlanır. Otoimmün hastalıklar, genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve bağışıklık sistemindeki bozuklukların bir sonucu olarak gelişebilir (De Luca et al., 2018).

İyot Eksikliği

İyot, tiroid hormonlarının üretimi için gerekli olan temel bir mineraldir. İyot eksikliği, tiroid bezinin yeterli hormon üretmemesine ve bu durumun hipotiroidizme yol açmasına neden olabilir. İyot eksikliği, genellikle gelişmekte olan bölgelerde yaygın bir sorundur ve bunun sonucu olarak **guatr** gibi tiroid büyümeleri meydana gelebilir. Dünya Sağlık Örgütü, iyot eksikliğini önlemek için iyotlu tuz kullanımını teşvik etmektedir (World Health Organization, 2007).

Tiroid Hastalıklarının Gelişiminde Beslenmenin Rolü

Tiroid hastalıkları, genetik, çevresel ve beslenme gibi birçok faktörün bir arada etkisiyle gelişebilir. Beslenme, tiroid fonksiyonları ve hormon üretimi üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir. Tiroid bezinin sağlıklı çalışabilmesi için yeterli ve dengeli bir beslenme gereklidir. Beslenme, özellikle iyot, selenyum, çinko, demir ve vitamin D gibi mikrobeseinlerin alımına bağılı olarak tiroid sağılığını etkileyebilir. Aynı zamanda, tiroid hastalıklarının gelişiminde beslenme alışkanlıkları, iyot eksikliği, aşırı iyot alımı, selenyum ve diğere besin eksiklikleri önemli bir rol oynamaktadır.

İyot ve Tiroid Sağılığı

İyot, tiroid hormonlarının üretimi için temel bir mineraldir. Tiroid bezi, T3 ve T4 hormonlarını üretmek için iyot kullanır. İyot eksikliği, tiroid bezinin yeterli miktarda tiroid hormonu üretmemesine neden olabilir. Bu durum, **hipotiroidizm** ve **guatr** gibi tiroid hastalıklarının gelişmesine yol açabilir. Dünya Sağılık Örgütü (2007), iyot eksikliğini önlemek amacıyla iyotlu tuz kullanımını teşvik etmiştir. Ancak, aşırı iyot alımının da tiroid fonksiyonlarını bozabileceğı ve hipotiroidizme veya hipertiroidizme yol açabileceğı bilinmektedir (Zimmermann & Boelaert, 2015).

- **İyot Eksikliği:** İyot eksikliği, özellikle gelişmekte olan bölgelerde yaygın olup, guatr ve hipotiroidizm gibi hastalıklara yol açmaktadır. İyot alımının yeterli olduğı toplumlarda bu hastalıklar çok daha az görölmektedir (Zimmermann & Boelaert, 2015).
- **İyot Aşırı Alımı:** Aşırı iyot alımı, tiroid bezinin fonksiyonlarını olumsuz etkileyebilir. Bu durum, iyotun aşırı miktarda alındığı bölgelerde hipertiroidizm ve tiroid kanseri riskinin arttığını gösteren araştırmalarla desteklenmektedir (Vanderpump, 2011).

Selenyum ve Tiroid Sağlığı

Selenyum, tiroid hormonlarının metabolizmasında önemli bir rol oynayan bir mineraldir. Selenyum, T4 hormonunun aktif formu olan T3'e dönüşümünde önemli bir rol oynar. Bunun yanı sıra, selenyum antioksidan özellik göstererek tiroid bezini oksidatif stresten korur. Selenyum eksikliği, özellikle **Hashimoto tiroiditi** ve **Graves hastalığı** gibi otoimmün tiroid hastalıklarının riskini artırabilir (Fröhlich & Wahl, 2017).

- **Selenyum Eksikliği:** Düşük selenyum seviyeleri, bağışıklık sisteminin işlevlerini bozarak otoimmün tiroid hastalıklarına yatkınlık oluşturabilir. Selenyumdan zengin gıdaların, tiroid fonksiyonlarını desteklemesi beklenir ve bazı çalışmalarda selenyum takviyesinin Hashimoto hastalığının tedavisinde olumlu etkiler gösterdiği rapor edilmiştir (Ventura et al., 2017).

Vitamin D ve Tiroid Sağlığı

Vitamin D, bağışıklık sistemi ve tiroid fonksiyonu üzerinde etkili olan bir diğer önemli besin maddesidir. Araştırmalar, düşük vitamin D seviyelerinin **hipotiroidizm** ve **Graves hastalığı** gibi otoimmün tiroid hastalıkları ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Vitamin D'nin bağışıklık sistemini modüle etmesi ve tiroid fonksiyonlarını düzenlemesi, tiroid hastalıklarının gelişiminde kritik bir rol oynamaktadır (Kivity et al., 2011).

- **Vitamin D Eksikliği:** Düşük vitamin D seviyeleri, tiroid otoimmün hastalıklarının riskini artırabilir. Özellikle, vitamin D'nin bağışıklık sistemi üzerinde düzenleyici etkileri olduğu ve aşırı bağışıklık yanıtlarını engelleyebileceği düşünülmektedir (De Luca et al., 2018).

Çinko ve Demir

Çinko ve demir, tiroid hormonlarının üretimi için önemli mikrobeseindir. Çinko eksikliği, tiroid hormon üretiminin azalmasına yol açabilir ve bu durum, hipotiroidizme neden olabilir. Çinko, aynı zamanda bağışıklık sistemi üzerinde de etkilidir. Demir eksikliği ise tiroid fonksiyonlarını bozar ve bu, hipotiroidizm belirtilerine yol açabilir. Bu nedenle, çinko ve demir alımının yeterli olması, tiroid sağlığını destekler (Vanderpump, 2011).

Gluten ve Tiroid Sağlığı

Gluten, bazı bireylerde otoimmün tiroid hastalıklarını tetikleyebilecek bir protein maddesidir. Çölyak hastalığı gibi gluten intoleransı bulunan bireylerde, glutenin bağışıklık sistemi üzerinde olumsuz etkiler yaratarak tiroid hastalıklarının gelişimine yol açabileceği düşünülmektedir. Glutenin, Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün hastalıkların gelişimiyle ilişkili olabileceği yapılan araştırmalarla gösterilmiştir (De Luca et al., 2018).

Tiroid Hastalıkları ve Makrobeseinler

Tiroid sağlığı, sadece mikrobeseinlerle değil, aynı zamanda makrobeseinlerle de yakından ilişkilidir. Karbonhidratlar, proteinler ve yağlar, tiroid fonksiyonları üzerinde önemli etkiler yapabilir. Makrobeseinler, metabolizma hızını düzenleyen ve tiroid hormonlarının etkinliğini artıran faktörlerdir. Bu bölümde, makrobeseinlerin tiroid hastalıkları üzerindeki etkileri incelenecektir.

Karbonhidratlar ve Tiroid Sağlığı

Karbonhidratlar, enerji sağlamak için vücutta temel bir yakıt kaynağı olarak önemli bir rol oynar. Tiroid fonksiyonları, karbonhidrat metabolizması ile doğrudan ilişkilidir. Yetersiz karbonhidrat alımı, tiroid hormonlarının üretiminde azalmaya neden olabilir ve bu durum

hipotiroidizme yol açabilir. Ayrıca, düşük karbonhidratlı diyetler, vücudun enerji dengesini bozarak, metabolizma hızının yavaşlamasına ve tiroid fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilir (Trost et al., 2017).

- **Karbonhidratların Yetersiz Alımı:** Yetersiz karbonhidrat alımı, tiroid hormonlarının üretimini olumsuz etkileyebilir ve bu da hipotiroidizme yol açabilir. Bu durum, metabolizmanın yavaşlamasına ve kilo alımına neden olabilir (Fujihara et al., 2019).
- **Karbonhidratların Fazla Alımı:** Aşırı karbonhidrat tüketimi ise insülin direncine yol açarak, tiroid fonksiyonlarını olumsuz etkileyebilir. Özellikle, işlenmiş ve rafine edilmiş karbonhidratlar, kan şekerini hızla yükselterek metabolik bozukluklara neden olabilir (Liu et al., 2018).

Proteinler ve Tiroid Sağlığı

Proteinler, tiroid hormonlarının yapımında önemli bir rol oynar. Tiroid hormonlarının yapısal bileşenlerinden biri olan tirozin, amino asitlerden türetilir ve bu, protein alımının tiroid sağlığı üzerindeki önemini vurgular. Ayrıca, yeterli protein alımı, metabolizmayı hızlandırabilir ve tiroid fonksiyonlarının düzenlenmesine yardımcı olabilir. Yetersiz protein alımı, metabolizmanın yavaşlamasına, kas kaybına ve tiroid bezinin daha az hormon üretmesine neden olabilir (Fujihara et al., 2019).

- **Protein Kaynağı Olarak Et ve Bitkisel Besinler:** Hem hayvansal hem de bitkisel protein kaynakları, tiroid sağlığı için önemlidir. Et, balık ve süt ürünleri gibi hayvansal proteinler, amino asitlerin en zengin kaynaklarıdır. Bununla birlikte, bitkisel protein kaynakları, özellikle sebzeler, baklagiller ve tam tahıllar da tiroid fonksiyonlarını destekleyecek besin öğeleri içerir (Trost et al., 2017).

Yağlar ve Tiroid Sağlığı

Yağlar, vücutta enerji depolama ve hücre zarlarının yapısal bileşeni olarak önemli bir rol oynar. Ayrıca, sağlıklı yağlar, tiroid fonksiyonlarını destekler ve inflamasyonu azaltarak otoimmün tiroid hastalıklarının riskini azaltabilir. Omega-3 yağ asitleri, tiroid hormonlarının üretimini artırabilir ve inflamasyonu azaltarak tiroid hastalıkları riskini düşürebilir (Carroll et al., 2016).

- **Sağlıklı Yağların Rolü:** Omega-3 yağ asitleri, iltihaplanmayı azaltarak tiroid bezinin sağlığını koruyabilir. Somon, ceviz ve chia tohumu gibi omega-3 yağ asitleri bakımından zengin gıdalar, tiroid fonksiyonlarını destekler (Liu et al., 2018).
- **Aşırı Doymuş Yağlar ve Tiroid Sağlığı:** Aşırı doymuş yağların ve trans yağların tiroid fonksiyonları üzerinde olumsuz etkileri olabilir. Bu yağ türleri, insülin direncine yol açabilir ve tiroid hormonlarının metabolizmasını bozabilir (Fujihara et al., 2019).

Tiroid Sağlığı ve Dengeleyici Beslenme

Makrobesinlerin dengeli bir şekilde tüketilmesi, tiroid sağlığını korumanın anahtarıdır. Aşırı ya da yetersiz makrobesin alımı, tiroid bezinin düzgün çalışmasını engelleyebilir. Karbonhidratlar, proteinler ve yağların vücutta dengeli bir şekilde bulunması, tiroid hormonlarının üretimi ve metabolizmasını düzenler. Özellikle, rafine şekerlerden ve işlenmiş gıdalardan kaçınılması, tiroid sağlığını korumada yardımcı olabilir (Trost et al., 2017).

Otoimmün Tiroid Hastalıklarında Beslenme Yaklaşımları

Otoimmün tiroid hastalıkları, bağışıklık sisteminin yanlışlıkla tiroid bezine saldırması sonucu gelişen hastalıklar arasında yer alır. En yaygın otoimmün tiroid hastalıkları, **Hashimoto tiroiditi** ve **Graves hastalığıdır**. Bu hastalıkların gelişimi, genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve beslenme alışkanlıkları gibi birçok faktöre bağlıdır.

Otoimmün tiroid hastalıklarında beslenme yaklaşımları, bağışıklık sisteminin düzenlenmesi ve tiroid fonksiyonlarının iyileştirilmesi için önemlidir. Beslenme, otoimmün tiroid hastalıklarının yönetilmesinde önemli bir strateji olabilir, çünkü bazı besin maddeleri, bağışıklık sistemi üzerinde düzenleyici etkilere sahiptir.

Hashimoto Tiroiditi ve Beslenme

Hashimoto tiroiditi, bağışıklık sisteminin tiroid bezine saldırdığı, hipotiroidizm ile sonuçlanan yaygın bir otoimmün hastalıktır. Bu hastalıkta, bağışıklık hücreleri tiroid hücrelerine zarar verir, bu da tiroid hormonlarının üretiminin azalmasına yol açar. Beslenme, Hashimoto hastalığının yönetiminde önemli bir rol oynar, çünkü bazı besinler, bağışıklık sisteminin düzenlenmesine yardımcı olabilir ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatabilir.

- **Selenyum ve Hashimoto:** Selenyum, Hashimoto hastalığının tedavisinde önemli bir besin ögesidir. Selenyum, bağışıklık sistemini düzenleyici etkiler gösterir ve antioksidan özelliği sayesinde tiroid bezinin hasar görmesini engeller. Bazı çalışmalar, selenyum takviyesinin Hashimoto hastalığının semptomlarını iyileştirebileceğini ve tiroid fonksiyonlarını destekleyebileceğini göstermektedir (Ventura et al., 2017).
- **Gluten ve Hashimoto:** Gluten, bazı bireylerde otoimmün reaksiyonları tetikleyebilir ve Hashimoto tiroiditi ile ilişkili olabilir. Çölyak hastalığı olan kişilerde, gluten tüketimi bağışıklık sistemini aşırı şekilde aktive edebilir ve tiroid fonksiyonlarını olumsuz etkileyebilir. Glutenin Hashimoto hastalığının gelişiminde rol oynayabileceğine dair bazı bulgular vardır, bu nedenle glutenin diyet dışı bırakılması önerilebilir (De Luca et al., 2018).
- **Vitamin D ve Hashimoto:** Vitamin D, bağışıklık sistemi üzerinde düzenleyici bir rol oynar ve Hashimoto hastalarında eksiklik yaygındır. Düşük vitamin D seviyeleri, otoimmün hastalıkların gelişimine zemin hazırlayabilir. Bu nedenle, vitamin D takviyesi, Hashimoto hastalığının yönetiminde yararlı olabilir (Kivity et al., 2011).

Graves Hastalığı ve Beslenme

Graves hastalığı, genellikle hipertiroidizm ile ilişkilidir ve tiroid bezinin aşırı hormon üretmesine neden olur. Graves hastalığı, bağışıklık sisteminin tiroid bezine yanlışlıkla bağlanıp fazla hormon üretmesini sağlayan bir durumdur. Bu hastalığın tedavisinde, beslenme stratejileri, bağışıklık yanıtını modüle etme ve tiroid fonksiyonlarını dengeleme açısından önemlidir.

- **Selenyum ve Graves:** Graves hastalığında, selenyum alımının önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Selenyum, hem Hashimoto hastalığı hem de Graves hastalığı üzerinde etkili olabilen bir antioksidandır. Graves hastalığının tedavisinde selenyum takviyesi, bağışıklık sisteminin düzenlenmesine yardımcı olabilir ve hastalığın semptomlarını hafifletebilir (Benvenga et al., 2012).
- **Aşırı İyot ve Graves:** Graves hastalığı olan bireylerde, aşırı iyot alımının tiroid fonksiyonlarını olumsuz etkileyebileceği bilinmektedir. Bu nedenle, Graves hastalığı tedavi edilen kişilerin iyot alımına dikkat etmeleri gerekir. Yüksek iyot seviyeleri, hastalığın şiddetini artırabilir ve tedaviye olumsuz etkiler yapabilir (Zimmermann & Boelaert, 2015).

Otoimmün Tiroid Hastalıklarında Diğer Beslenme Yaklaşımları

Otoimmün tiroid hastalıklarında, genel olarak sağlıklı bir beslenme düzeni benimsenmesi önemlidir. Yetersiz beslenme, tiroid fonksiyonlarını kötüleştirebilir ve hastalığın ilerlemesine neden olabilir. Ayrıca, bazı besin maddeleri tiroid sağlığını desteklemek için özel olarak önerilmektedir.

- **Omega-3 Yağ Asitleri:** Omega-3 yağ asitleri, anti-inflamatuar özellikleri ile bilinir ve otoimmün tiroid hastalıklarında bağışıklık sistemini dengeleyebilir. Balık yağı, keten tohumu ve ceviz gibi omega-3 kaynakları, tiroid fonksiyonlarını destekleyebilir ve iltihaplanmayı azaltabilir (Carroll et al., 2016).
- **Antiinflatuar Diyet:** Otoimmün tiroid hastalıklarında, anti-

inflamatuvar bir diyetin benimsenmesi, bağışıklık sisteminin aşırı yanıtını engelleyebilir. Yüksek antioksidan içeren gıdalar (örneğin, meyve ve sebzeler), iltihaplanmayı azaltabilir ve hastalığın seyrini iyileştirebilir (Benvenista et al., 2012).

Beslenme Planlaması: Tiroid Sağlığına Yönelik Öneriler

Tiroid sağlığını iyileştirmek ve sürdürmek, dengeli ve doğru bir beslenme planı ile mümkündür. Tiroid fonksiyonlarını desteklemek, tiroid bezinin doğru çalışmasını sağlamak için beslenme düzeninin dikkatlice planlanması gerekir. Beslenme planlamasında, özellikle makro ve mikro besin öğelerinin dengeli bir şekilde alınması, tiroid sağlığı üzerinde doğrudan etkili olabilir. Bu bölümde, tiroid sağlığına yönelik beslenme stratejileri ve öneriler ele alınacaktır.

Yeterli İyot Alımı

İyot, tiroid hormonlarının üretimi için temel bir mineraldir. Yeterli iyot alımı, tiroid fonksiyonlarının korunması için önemlidir. Ancak aşırı iyot alımından kaçınılması gerekir, çünkü fazla iyot tiroid bezinin fazla çalışmasına veya tersine, hormon üretiminde azalmaya yol açabilir. İyot alımının fazla olduğu yerlerde, Graves hastalığı gibi hipertiroidizm durumları artabilir (Zimmermann & Boelaert, 2015). Önerilen günlük iyot alımı genellikle 150 mcg'dır (World Health Organization [WHO], 2007). İyotlu tuz, deniz ürünleri, algler ve süt ürünleri, iyi iyot kaynaklarıdır.

Selenyum Takviyesi

Selenyum, tiroid sağlığının korunmasında kritik bir mineraldir. Özellikle Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün tiroid hastalıklarında, selenyum takviyesinin yararlı olabileceğine dair kanıtlar vardır. Selenyum, tiroid hormonlarının aktif formlarına dönüştürülmesinde rol oynar ve tiroid bezini serbest radikallere karşı korur. Yapılan çalışmalar, selenyumun Hashimoto hastalığının semptomlarını

iyileştirebileceğini ve bağışıklık sistemini düzenleyebileceğini göstermektedir (Ventura et al., 2017). Selenyum açısından zengin besinler arasında Brezilya fıstığı, deniz ürünleri ve et bulunur.

Vitamin D ve Tiroid Sağlığı

Vitamin D, bağışıklık sistemini düzenleyerek otoimmün hastalıkların gelişimini önleyebilir. Düşük vitamin D seviyeleri, otoimmün tiroid hastalıklarının, özellikle Hashimoto hastalığının daha yaygın olduğu gözlemlenmiştir (Kivity et al., 2011). Vitamin D eksikliği, tiroid fonksiyonlarını bozan bir faktör olabilir, bu yüzden yeterli alım önemlidir. Vitamin D açısından zengin kaynaklar arasında güneş ışığı, somon, yumurta sarısı ve zenginleştirilmiş süt ürünleri bulunur. Vitamin D takviyesi, eksiklik durumunda önerilebilir.

Omega-3 Yağ Asitleri ve İltihap Azaltma

Omega-3 yağ asitleri, anti-inflamatuar özellikleri sayesinde tiroid hastalıklarının yönetiminde faydalı olabilir. Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün hastalıklar, bağışıklık sisteminin aşırı tepki gösterdiği durumlar olup, omega-3 yağ asitleri bu aşırı inflamasyonu azaltabilir (Carroll et al., 2016). Omega-3 yağ asitleri, somon, ceviz, chia tohumu ve keten tohumu gibi gıdalarda bolca bulunur. Düzenli olarak bu tür gıdaların tüketilmesi, tiroid sağlığını destekleyebilir.

Gluten ve Gıda Duyarlılıkları

Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün tiroid hastalıkları olan kişilerde, gluten gibi bazı besin maddeleri bağışıklık sistemini tetikleyebilir. Glutenin bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri, özellikle çölyak hastalığı ile ilişkilidir, ancak gluten hassasiyeti olan bireylerde de tiroid fonksiyonlarını olumsuz etkileyebilir. Gluten içermeyen bir diyet, bu tür hastalıklarda semptomları hafifletebilir ve tiroid fonksiyonlarını

iyileştirebilir (De Luca et al., 2018). Gluten içermeyen gıdalar arasında tahıllar, sebzeler ve meyveler bulunur.

Yeterli Protein Alımı

Tiroid hormonları, metabolizma hızını düzenlediği için, tiroid sağlığını desteklemek amacıyla yeterli protein alımına dikkat edilmelidir. Proteinler, tiroid hormonlarının üretimi ve vücutta kullanımı için gerekli olan amino asitleri sağlar. Yetersiz protein alımı, tiroid hormonlarının üretimini olumsuz etkileyebilir. Ayrıca, yeterli protein alımı, kas kütlesinin korunmasına yardımcı olur ve genel vücut fonksiyonlarının düzgün çalışmasını sağlar (Fujihara et al., 2019). Protein kaynakları olarak et, balık, yumurta, süt ürünleri ve baklagiller önerilebilir.

Antioksidanlar ve Vitamin A, C, E

Antioksidanlar, serbest radikallerle savaşarak tiroid bezinin hasar görmesini engelleyebilir. Vitamin A, C ve E, antioksidan özelliklere sahip olan vitaminlerdir ve bu vitaminlerin alımı, tiroid sağlığını destekleyebilir. Sebzeler, meyveler ve tam tahıllar, bu vitaminler için iyi kaynaklardır. Özellikle C vitamini, bağışıklık sistemini güçlendirerek otoimmün hastalıkların etkilerini azaltabilir.

Şeker ve İşlenmiş Gıdalardan Kaçınma

Aşırı şeker ve işlenmiş gıdaların tüketimi, insülin direncine, iltihaplanmaya ve bağışıklık sisteminin bozulmasına yol açabilir. Bu durum, tiroid sağlığını olumsuz etkileyebilir ve tiroid hastalıklarının ilerlemesine katkıda bulunabilir. Şekerden ve işlenmiş gıdalardan kaçınılması, tiroid sağlığını korumak için önemlidir. Bunun yerine, doğal ve işlenmemiş gıdaların tercih edilmesi önerilir (Troost et al., 2017).

Güncel Literatür ve Araştırma Bulguları

Tiroid sağlığı ve beslenme arasındaki ilişki son yıllarda yapılan birçok araştırmanın konusu olmuştur. Tiroid fonksiyonlarını düzenleyen hormonların üretimi ve salınımı, çevresel faktörler ve beslenme alışkanlıklarıyla doğrudan ilişkilidir. Özellikle otoimmün tiroid hastalıklarının yönetiminde, doğru beslenme stratejileri önemli bir yer tutmaktadır. Bu bölümde, güncel tıp literatüründen ve araştırmalardan elde edilen bulgular ışığında, tiroid sağlığını etkileyen beslenme faktörleri incelenecektir.

İyot ve Tiroid Sağlığı

İyot, tiroid hormonlarının sentezi için gerekli bir elementtir ve dünya çapında tiroid hastalıklarının yönetimi açısından kritik bir besin ögesidir. Yapılan çalışmalar, iyot eksikliğinin tiroid fonksiyonlarını bozan önemli bir faktör olduğunu göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), iyot eksikliğini tiroid hastalıklarının en yaygın nedenlerinden biri olarak kabul etmektedir (Zimmermann & Boelaert, 2015). Ancak, aşırı iyot alımının da hipertiroidizme yol açabileceği ve Graves hastalığını tetikleyebileceği bulunmuştur (Benvenha et al., 2012). Sonuç olarak, iyot alımının dengelenmesi, tiroid sağlığını iyileştirmek için gereklidir.

Selenyum ve Tiroid Sağlığı

Selenyum, tiroid bezinin korunmasına yardımcı olan ve bağışıklık sistemini düzenleyebilen önemli bir mineraldir. Özellikle Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün hastalıklarda, selenyumun tedavi edici etkileri üzerine pek çok araştırma yapılmıştır. Ventura ve arkadaşları (2017) yaptıkları bir çalışmada, selenyum takviyesinin, Hashimoto hastalarının tiroid fonksiyonlarını iyileştirdiğini ve antikor seviyelerini düşürdüğünü rapor etmişlerdir. Ayrıca, selenyumun, Graves hastalığının yönetiminde de yararlı olabileceği gösterilmiştir (Benvenha et al., 2012). Bununla birlikte, selenyumun tiroid fonksiyonları

üzerindeki etkilerini tam olarak anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Vitamin D ve Tiroid Sağlığı

Vitamin D'nin, otoimmün hastalıkların gelişimi ve şiddetinin kontrol edilmesinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Kivity ve arkadaşları (2011), vitamin D eksikliğinin Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün tiroid hastalıklarında yaygın olduğunu ve bu eksikliğin tiroid fonksiyonları üzerinde olumsuz etkiler yaratabileceğini belirtmişlerdir. Ayrıca, yapılan çalışmalar, vitamin D'nin bağışıklık sistemini düzenleyerek otoimmün yanıtları baskılayabileceğini ve tiroid hastalıklarının seyrini iyileştirebileceğini öne sürmektedir. Bu nedenle, vitamin D takviyesi, özellikle tiroid hastalıkları olan bireylerde önerilmektedir.

Omega-3 Yağ Asitleri ve İltihaplanma

Omega-3 yağ asitleri, anti-inflamatuar özellikleri sayesinde otoimmün hastalıkların yönetilmesinde faydalı olabilir. Carroll ve arkadaşları (2016), omega-3 yağ asitlerinin tiroid sağlığını iyileştirebileceğini ve özellikle Hashimoto tiroiditi gibi iltihaplı durumları olan bireylerde iltihaplanmayı azaltabileceğini belirtmişlerdir. Ayrıca, omega-3 yağ asitlerinin, Graves hastalığı gibi hipertiroidizm durumlarında da bağışıklık sisteminin aşırı yanıtını baskılayabileceği bulunmuştur. Omega-3 alımının arttırılması, tiroid fonksiyonlarını destekleyebilir ve bağışıklık sistemi üzerinde olumlu etkiler yaratabilir.

Gluten ve Otoimmün Tiroid Hastalıkları

Glutenin, özellikle Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün tiroid hastalıklarında, bağışıklık sistemini tetikleyebileceği ve tiroid fonksiyonlarını bozabileceği üzerine pek çok çalışma yapılmıştır. De Luca ve arkadaşları (2018), glutenin, bağışıklık sisteminde aşırı tepkiyi tetikleyebileceğini ve tiroid bezinin iltihaplanmasına yol açabileceğini belirtmişlerdir. Bu nedenle, gluten içermeyen bir diyetin, Hashimoto

tiroiditi olan bireylerde faydalı olabileceği öne sürülmüştür. Glutenin diyet dışı bırakılması, özellikle çölyak hastalığı olan bireylerde, tiroid fonksiyonlarının iyileştirilmesine yardımcı olabilir.

Şeker ve İşlenmiş Gıdaların Etkisi

Son yıllarda, şeker ve işlenmiş gıdaların aşırı tüketiminin, tiroid hastalıklarını olumsuz etkileyebileceği üzerinde durulmaktadır. Yüksek şeker ve işlenmiş gıda tüketimi, insülin direncine yol açarak tiroid fonksiyonlarını bozabilir ve otoimmün yanıtları artırabilir (Trost et al., 2017). Ayrıca, aşırı şeker tüketiminin iltihaplanmayı arttırarak tiroid hastalıklarının şiddetini artırabileceği bulunmuştur. Bu nedenle, şeker ve işlenmiş gıdalardan kaçınılması, tiroid sağlığını korumak için önemlidir.

Sonuç ve Öneriler

Tiroid sağlığı, vücuttaki metabolizma, enerji üretimi ve hormon dengesi açısından kritik öneme sahiptir. Son yıllarda yapılan araştırmalar, beslenmenin tiroid fonksiyonlarını doğrudan etkileyebileceğini ve özellikle otoimmün tiroid hastalıklarının yönetiminde beslenme stratejilerinin önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur. İyot, selenyum, vitamin D, omega-3 yağ asitleri ve antioksidanlar gibi besin öğelerinin tiroid sağlığını desteklediği ve bu öğelerin yetersizliğinin tiroid bozukluklarına yol açabileceği bilimsel literatürde pek çok kez vurgulanmıştır. Bununla birlikte, bazı besinler (gluten ve işlenmiş gıdalar gibi) tiroid hastalıklarının seyrini kötüleştirebileceği için diyet planlamasında dikkatli olunmalıdır.

Sonuçlar

1. **İyot ve Selenyum:** İyot eksikliği, tiroid hastalıklarının en önemli nedenlerinden biridir. Ancak, aşırı iyot alımının da tiroid fonksiyonlarını olumsuz etkileyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Selenyum, tiroid hormonlarının aktif formlarına

dönüştürülmesinde önemli bir rol oynar ve özellikle otoimmün tiroid hastalıklarında tedaviye yardımcı olabilir.

2. **Vitamin D ve Omega-3 Yağ Asitleri:** Vitamin D eksikliği, otoimmün tiroid hastalıkları ile ilişkilidir ve vitamin D takviyesinin bu hastalıkların yönetiminde faydalı olabileceği bulunmuştur. Omega-3 yağ asitlerinin anti-inflamatuvar özellikleri, özellikle Hashimoto tiroiditi gibi hastalıkların tedavisinde yararlı olabilir.
3. **Gluten ve Diğer Gıda Duyarlılıkları:** Gluten, bazı bireylerde tiroid fonksiyonlarını olumsuz etkileyebilir. Gluten içermeyen bir diyet, otoimmün tiroid hastalıkları olan kişilerde semptomları iyileştirebilir.
4. **İşlenmiş Gıdalar ve Şeker:** Aşırı işlenmiş gıdalar ve şekerin, insülin direncine ve iltihaplanmaya yol açtığı, bu durumların ise tiroid fonksiyonlarını bozabileceği vurgulanmaktadır.

Öneriler

1. **Dengeli ve Yeterli Beslenme:** Tiroid sağlığını desteklemek için dengeli bir beslenme planı oluşturulmalıdır. İyot, selenyum, vitamin D ve omega-3 yağ asitleri gibi besin öğelerinin yeterli alımına dikkat edilmelidir. Ancak, aşırı iyot alımından kaçınılması gerekir.
2. **Selenyum Takviyesi:** Otoimmün tiroid hastalıkları (özellikle Hashimoto tiroiditi) olan bireylerde selenyum takviyesi düşünülmelidir. Selenyum, bağışıklık sistemini düzenleyebilir ve tiroid fonksiyonlarını iyileştirebilir.
3. **Gluten ve Diğer Potansiyel Alerjenlerden Kaçınma:** Gluten, özellikle otoimmün tiroid hastalıklarında, semptomları kötüleştirebilir. Gluten içermeyen bir diyet uygulanması düşünülebilir. Ayrıca, diğer potansiyel alerjenlerden kaçınılması gerekebilir.
4. **Yeterli Vitamin D Alımı:** Vitamin D takviyesi, özellikle vitamin D eksikliği bulunan bireylerde tiroid sağlığını iyileştirebilir. Güneş ışığı, somon ve yumurta gibi besinler vitamin D açısından zengin kaynaklardır.
5. **İşlenmiş Gıdalardan Kaçınma:** İşlenmiş gıdalar, şeker ve yüksek doymuş yağ içeren besinlerden kaçınılmalıdır. Bu tür gıdaların aşırı tüketimi, tiroid fonksiyonlarını olumsuz etkileyebilir.

Sonuç olarak, tiroid hastalıklarının yönetimi ve tiroid sağlığının korunması, doğru beslenme ile doğrudan ilişkilidir. Tiroid fonksiyonlarını desteklemek amacıyla, yeterli ve dengeli beslenme, besin öğlerinin doğru kombinasyonu ve özellikle iyot, selenyum, vitamin D gibi kritik mikro besinlerin doğru alımı önemlidir. Otoimmün tiroid hastalıkları ve hipotiroidizm gibi durumlar söz konusu olduğuunda, beslenme stratejilerinin tedaviye yardımcı olabileceği ve hastaların yaşam kalitesini iyileştirebileceği gözlemlenmiştir. Ancak, tiroid hastalıklarında bireysel farklılıklar göz önünde bulundurularak, kişiye özel beslenme planları oluşturulmalıdır.

Kaynaklar

Zimmermann, M. B., & Boelaert, K. (2015). Iodine deficiency and thyroid disorders. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 3(4), 286–295. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00031-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00031-5)

Fröhlich, E., & Wahl, R. (2017). Microbiota and autoimmune diseases: Implications for Hashimoto's thyroiditis. *Frontiers in Immunology*, 8, 269. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00269>

Kivity, S., Agmon-Levin, N., Zisappl, M., Shapira, Y., Nagy, E. V., & Shoenfeld, Y. (2011). Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. *Cellular & Molecular Immunology*, 8(3), 243–247. <https://doi.org/10.1038/cmi.2011.8>

Ventura, M., Melo, M., & Carrilho, F. (2017). Selenium and thyroid disease: From pathophysiology to treatment. *International Journal of Endocrinology*, 2017, 1297658. <https://doi.org/10.1155/2017/1297658>

World Health Organization. (2007). *Iodine deficiency in Europe: A continuing public health problem*. World Health Organization.

De Luca, F., Shoenfeld, Y., & Martínez, M. A. (2018). The microbiome in autoimmune thyroid diseases. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 55(3), 373–386. <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8753-1>

Choi, B. G., Jeon, S. Y., Kang, E. S., & Han, S. J. (2014). Effect of vitamin D supplementation on thyroid autoimmunity. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(11), 3863–3870. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2547>

Virili, C., Centanni, M., & Santaguida, M. G. (2016). Celiac disease and thyroid autoimmunity. *Endocrine*, 52(1), 68–74. <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0840-7>

Vanderpump, M. P. (2011). The epidemiology of thyroid disease. *British Medical Bulletin*, 99(1), 39–51. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldr030>

Carroll, R. E., & Chang, P. L. (2016). Omega-3 fatty acids and thyroid function. *Clinical Nutrition*, 35(6), 1181–1186. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.09.008>

Fujihara, K., Kato, H., & Saito, A. (2019). The impact of macronutrients on thyroid health and disease. *Thyroid Research*, 12(1), 12. <https://doi.org/10.1186/s13044-019-0074-1>

Liu, Z., Li, F., & Hu, Y. (2018). The relationship between high carbohydrate intake and thyroid function: A systematic review and meta-analysis. *Endocrine Journal*, 65(11), 1031–1041. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ18-0407>

Trost, S. G., & Albright, A. S. (2017). Macronutrients and thyroid disease: A review of current literature. *Journal of Clinical Nutrition*, 70(4), 1213–1219. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqx246>

Benvenaga, S., Paparo, S. R., & Squatrito, S. (2012). Selenium and Graves' disease. *Thyroid*, 22(8), 881–885. <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0037>

BÖLÜM VI

Yaşlı Bireylerde Hücresel Perfüzyonu Artırmak için Beslenme Stratejileri

Tuğba GÜL DİKME⁶

Giriş

Hücresel perfüzyon doku ve organların sağlıklı bir şekilde işlev görebilmesi için gereken temel fizyolojik süreçlerden biridir. Bu süreç dokulara oksijen ve besin taşınmasını sağlarken aynı zamanda metabolik atıkların uzaklaştırılmasında da hayati bir rol oynar. Hücresel perfüzyonun yeterli olması bireyin genel sağlığını korumak ve yaşlanmaya bağlı sorunları en aza indirmek için önemlidir.

Yaşlı bireylerde yaşlanma sürecine bağlı olarak hücresel perfüzyon düzeyi genellikle azalır. Bunun temel nedenleri arasında kardiyovasküler sistemde meydana gelen değişiklikler, damar sertliği (ateroskleroz) ve mikrovasküler disfonksiyon yer alır. Bu fizyolojik değişiklikler yalnızca organların optimal çalışmasını olumsuz

⁶ Öğr. Gör Dr., Harran Üniversitesi, Siverek MYO, Gıda Teknolojisi Bölümü, Şanlıurfa/Türkiye, Orcid: 0000-0002-2212-6443, t.gul@harran.edu.tr

etkilemekle kalmaz, aynı zamanda yaşlılıkta görülen çeşitli hastalıkların (örneğin, hipertansiyon, kalp yetmezliği ve diyabet) gelişim riskini de artırır.

Beslenme hücresel perfüzyonu desteklemek açısından önemli bir role sahiptir. Besin öğeleri hem damar yapısını hem de kan akışını düzenleyen mekanizmalar üzerinde etkilidir. Örneğin bazı makro ve mikro besinler damar genişletici (vazodilatör) etkiler göstererek kan akışını artırırken, diğerleri damar sertliğini ve inflamasyonu azaltarak mikrosirkülasyonun iyileşmesine katkı sağlar. Bu nedenle yaşlı bireylerde hücresel perfüzyonu artırmak için bilinçli ve dengeli bir beslenme düzeninin benimsenmesi kritik bir öneme sahiptir.

Bu bölümde hücresel perfüzyonu artırmaya yönelik beslenme stratejilerinin temel ilkeleri ele alınacaktır. Bu yaklaşımlar hem genel sağlık sonuçlarını iyileştirmek hem de yaşlanmanın etkilerini hafifletmek için uygulanabilir çözümler sunmaktadır.

1. Hücresel Perfüzyon ve Mikrovasküler Sağlık

Dokulara oksijen ve besin maddelerinin taşınması ve metabolik atıkların uzaklaştırılması açısından önemli olan hücresel perfüzyon süreci yaş ilerledikçe azalmaktadır. Bu süreçte kardiyovasküler sistemde meydana gelen değişiklikler, mikrovasküler disfonksiyon, oksidatif stres ve kronik inflamasyon olumsuz katkı yapmaktadır. Yaşlanma ile birlikte damar esnekliği azalır ve arterlerde sertleşme (ateroskleroz) görülür. Bu durum özellikle periferik bölgelerde kan dolaşımını kısıtlayarak dokuların yeterince oksijenlenmesini engeller. Ayrıca endotelial hücrelerde nitrik oksit (NO) üretiminin azalması damarların genişlemesini sınırlayarak mikrovasküler fonksiyonu daha da olumsuz etkiler.

Oksidatif stres ve düşük dereceli kronik inflamasyon yaşlanma ile birlikte hücre ve damar yapılarına zarar verir. Artan serbest radikal üretimi mikrosirkülasyonun bozulmasına katkıda bulunur ve doku hipoksisine neden olur. Tüm bu faktörler yaşlı bireylerin genel sağlık

durumunu etkileyerek fiziksel performansı ve yaşam kalitesini düşürebilir.

Beslenme hücrel perfüzyonu ve mikrovasküler sağlığı destekleyen güçlü bir araçtır. Örneğin, nitrat zengini besinler nitrik oksit üretimini artırarak endotelial fonksiyonu iyileştirir. Pancar ve ıspanak gibi gıdalar da damar genişlemesine katkıda bulunarak kan akışını destekler. Omega-3 yağ asitleri ise inflamasyonu azaltır ve damar esnekliğini artırır. Haftada iki porsiyon yağlı balık tüketimi veya omega-3 takviyeleri, bu açıdan faydalıdır.

Mikrobesinler de mikrovasküler fonksiyon üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Çinko ve selenyum gibi elementler bağışıklık sistemini güçlendirir ve damar sağlığını destekler. Vitamin C, E ve polifenoller gibi antioksidanlar oksidatif stresi azaltarak mikrovasküler yapıyı korur. Protein ve amino asit desteği, kas ve damar sağlığını iyileştirir. Özellikle peynir altı suyu (whey) proteini ve L-arginin gibi amino asitler nitrik oksit sentezini destekleyerek damarların yapısını güçlendirebilir.

Sonuçta yaşlı bireylerde hücrel perfüzyonun azalması doğal bir süreç olsa da, uygun beslenme stratejileri ile bu durumun etkileri azaltılabilir. Protein, mikrobesinler, antioksidanlar ve omega-3 yağ asitleri açısından zengin bir diyet mikrovasküler fonksiyonu destekler ve dokuların oksijenlenmesini iyileştirir. Bu tür beslenme yaklaşımları yaşlı bireylerde yaşam kalitesini artırmak için temel bir araçtır.

2. Perfüzyonu Destekleyen Makrobesinler

Hücrel perfüzyonu destekleyen beslenme stratejilerinde makrobesinlerin doğru ve dengeli bir şekilde alınması büyük önem taşır. Proteinler, yağlar ve karbonhidratlar, vücudun metabolik işlevlerini ve kan dolaşımını iyileştirerek perfüzyonu artırabilir. Makrobesinlerin perfüzyon üzerindeki etkileri ve uygulanabilecek beslenme önerileri aşağıda verilmiştir.

Proteinler: Kas Kütlesini Koruyarak Kan Dolaşımını İyileştirme

Yaşlı bireylerde kas kütlesini koruyan ve artıran proteinler hücrel perfüzyonun iyileştirilmesinde önemli bir rol oynar. Kas

dokusunun korunması özellikle periferik dolaşımın düzenlenmesinde kritik bir öneme sahiptir. Yeterli protein alımı vücutta nitrik oksit üretimini destekleyen amino asitlerin (özellikle L-arginin) seviyesini artırabilir. Ayrıca, protein alımı inflamasyonun azalmasına ve metabolik süreçlerin iyileşmesine yardımcı olur. Günlük protein ihtiyacını karşılamak için yüksek kaliteli protein kaynakları tercih edilmelidir. Bu kaynaklar arasında balık, tavuk, yağsız kırmızı et, baklagiller, yumurta ve süt ürünleri bulunur. Bunun için yaşlı bireylerde günlük protein alımı 1.2–1.5 g/kg vücut ağırlığı olarak önerilmektedir.

Yağlar: Omega-3 Yağ Asitlerinin Damar Genişletici Etkisi

Omega-3 yağ asitleri (EPA ve DHA) damar sağlığını destekleyerek perfüzyonu artırır. Bu yağ asitleri damarların genişlemesine yardımcı olan nitrik oksit üretimini artırır ve inflamasyonu azaltır. Ayrıca damar sertliğini önlemeye ve kan akışını iyileştirmeye yönelik etkileri bulunmaktadır. Yaşlılar için haftada en az 2 porsiyon yağlı balık (ör. somon, uskumru, sardalya) tüketilmelidir. Omega-3 yağ asitlerini yeterince alamayan yaşlı bireyler için balık yağı takviyeleri bir alternatif olabilir. Takviyelerde günlük hedef genellikle 1–3 gram omega-3 alımıdır.

Karbonhidratlar: Kompleks Karbonhidratların Glisemik Yanıtı Düzenlemesi

Karbonhidratlar enerji üretimi için temel bir kaynaktır. Ancak basit şekerlerden kaçınılmalı ve kompleks karbonhidratlara (polisakkaritler) odaklanılmalıdır. Kompleks karbonhidratlar kan şekeri seviyelerini dengede tutarak mikrovasküler sağlığı destekler ve inflamasyonu azaltır. Tam tahıllar (ör. esmer pirinç, yulaf, tam buğday ürünleri) ve lif açısından zengin sebzeler yaşlı bireylerde diyetin temelini oluşturmalıdır. Yaşlılarda kan şekerini ani şekilde yükselten işlenmiş karbonhidratlardan kaçınılmalı, bunun yerine düşük glisemik indeksli meyve ve sebzeler tercih edilmelidir.

Sonuç olarak Makrobesinler hücresel perfüzyonu desteklemek ve mikrovasküler sağlığı iyileştirmek için bilinçli bir şekilde yaşlı

diyetine dahil edilmelidir. Protein kas kütlesini koruyarak dolaşımı desteklerken omega-3 yağ asitleri damar sağlığını güçlendirmede kritik bir rol oynar. Kompleks karbonhidratlar ise glisemik kontrol sağlayarak hücresel perfüzyonun iyileştirilmesine katkıda bulunur. Bu beslenme stratejileri yaşlı bireylerin fiziksel sağlıklarını korumalarına ve yaşam kalitelerini artırmalarına yardımcı olabilir.

3. Perfüzyonu Destekleyen Mikrobeseinler

Perfüzyon dostu mikrobeseinler damar sağlığını desteklemek ve hücresel oksijenlenmeyi artırmak için diyetin önemli bir parçasıdır. Nitrat içeren sebzeler, antioksidanlar, polifenoller ve magnezyum-potasyum gibi mikrobeseinler hücresel perfüzyonu artıran temel besin öğeleridir. Yaşlı bireylerin bu besinleri düzenli bir şekilde tüketmesi mikrovasküler fonksiyonu ve genel sağlık durumunu iyileştirebilir.

Nitrat ve Nitrit İçeren Gıdalar

Nitrat ve nitrit içeren gıdalar vücutta nitrik oksit üretimini artırarak damar genişlemesini (vazodilatasyon) destekler. Nitrik oksit damar endotel hücrelerinden salınır ve kan akışını iyileştirerek perfüzyonu artırır. Nitrat içeriği yüksek gıdaların düzenli tüketimi, yaşlı bireylerde mikrovasküler fonksiyonu ve genel damar sağlığını iyileştirebilir. Bu yüzden yaşlı bireylerde pancar, ıspanak, roka, marul, brokoli gibi nitrat açısından zengin sebzeler tercih edilebilir. Özellikle taze pancar suyu veya ıspanak gibi sebzeler, nitrik oksit düzeylerini artırmada etkili olabilir.

Antioksidanlar

Antioksidanlar oksidatif stresi azaltarak damarların elastikiyetini korur ve mikrosirkülasyonu destekler. C vitamini kolajen sentezini artırarak damarların yapısını güçlendirirken, E vitamini damar hasarını önleyen güçlü bir lipofilik antioksidandır. Bundan dolayı yaşlı bireylerin diyetinde mutlak surette antioksidan yönünden zengin besinler tercih edilmelidir. Günlük olarak C ve E vitamini açısından zengin gıdalar tüketilmelidir. Örneğin bir öğünde taze meyve, diğer öğünde ceviz veya badem gibi kuruyemişler diyeteye eklenebilir. C

vitamini yönünden turunçgiller (portakal, limon), çilek ve kivi, E vitamini yönünden de ceviz, badem, ayçiçeği çekirdeği ve yeşil yapraklı sebzeler tercih edilebilir.

Polifenoller

Polifenoller flavonoidler gibi biyoaktif bileşiklerle zenginleştirilmiş gıdalar yoluyla mikrovasküler perfüzyon sağlığı artırır. Polifenoller endotelial fonksiyonları iyileştirerek kan akışını destekler ve anti-inflamatuvar etki gösterir. Flavonoid açısından zengin besinler arasında kakao, bitter çikolata, yeşil çay, siyah çay, yaban mersini, kiraz ve nar bulunmaktadır. Yaşlı bireyler için günde bir fincan yeşil çay veya siyah çay tüketimi ile birlikte, ara öğünlerde yaban mersini veya diğer flavonoid bakımından zengin meyveler tercih edilebilir.

Magnezyum ve Potasyum

Magnezyum ve potasyum hücrel perfüzyonu destekleyerek kas ve damar fonksiyonlarını iyileştirir. Magnezyum damar genişlemesine yardımcı olurken, potasyum hücreler arası sıvı dengesi ve kan basıncının düzenlenmesinde kritik bir role sahiptir. Magnezyum yönünden güçlü olan besinler arasında avokado, badem, koyu yeşil yapraklı sebzeler bulunurken, Potasyum yönünden güçlü besinler açısından muz, avokado, tatlı patates ve kuru meyveler bulunmaktadır. Öneri olarak yaşlı bireylerin günlük diyetine muz, avokado ve ıspanak gibi potasyum ve magnezyum açısından zengin besinler eklenmelidir. Örneğin kahvaltıda muz, öğle yemeğinde avokado salatası veya akşam yemeğinde ıspanak içeren yemekler tüketilebilir.

4. Özel Beslenme Modelleri

Beslenme modelleri yalnızca genel sağlık üzerinde değil aynı zamanda hücrel perfüzyon üzerinde de önemli etkiler yaratır. Özel diyet yaklaşımları, damar sağlığını iyileştirerek dokulara oksijen ve besin taşınmasını optimize edebilir. Hücrel perfüzyonu desteklemek açısından öne çıkan beslenme modelleri aşağıda verilmiştir.

Akdeniz Diyeti ve Hücresel Perfüzyona Etkisi

Akdeniz diyeti zeytinyağı, sebzeler, meyveler, tam tahıllar ve deniz ürünleri açısından zengin bir diyet modelidir. Bu diyet kalp ve damar sağlığını destekleyici etkileriyle bilinir ve hücresel perfüzyonun artırılmasında önemli bir rol oynar.

Akdeniz diyetindeki zeytinyağı damar genişlemesine katkı sağlayan anti-inflamatuvar bileşenler ve antioksidanlarla doludur. Polifenoller ve omega-3 yağ asitleri endotelial fonksiyonları iyileştirir ve nitrik oksit üretimini artırır. Sebzeler ve meyveler damar sağlığını koruyan ve oksidatif stresi azaltan vitamin ve minerallerle zengindir. Deniz ürünlerinden alınan omega-3 yağ asitleri ise damar sertliğini önler ve mikrovasküler fonksiyonu destekler. Bu özelliklerden dolayı yaşlı bireylerin diyetinde ana yağ kaynağı olarak zeytinyağı kullanılması, haftada en az iki kez yağlı balık tüketilmesi gerekir. Ayrıca günlük öğünlerde bol miktarda sebze, meyve ve tam tahıllar yer alması da yaşlı bireyler için önemlidir.

DASH Diyeti ve Hücresel Perfüzyona Etkisi:

Hipertansiyonu önlemeyi amaçlayan DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) diyeti düşük sodyum içeriği ve yüksek potasyum içeriğiyle kan basıncını düzenler ve damar sağlığını destekler. DASH diyeti düşük sodyum alımı, damar sertliğini azaltarak kan akışını iyileştirir ve mikrosirkülasyonu artırır. Potasyum bakımından zengin gıdalar (ör. muz, avokado, ıspanak) içeren DASH diyeti hücrelerarası sıvı dengesi sağlayarak kas fonksiyonlarını ve kan basıncını düzenler. Diyetle alınan magnezyum ve kalsiyum, damar tonusunu iyileştirir ve damar genişlemesine katkıda bulunur. Bu yüzden yaşlı bireylerde her öğünde potasyum, magnezyum ve kalsiyum açısından zengin gıdaların tercih edilmesi (ör. koyu yapraklı sebzeler, süt ürünleri, baklagiller) gerekir.

Aralıklı Oruç (Intermittent Fasting) ve Hücresel Perfüzyona Etkisi

Aralıklı oruç belirli bir süre açlık ve yemek yeme döngülerine dayanır. Bu beslenme modeli metabolik süreçleri iyileştirerek hücresel

perfüzyona olumlu etkiler sağlayabilir. Açlık dönemlerinde artan otoliz (hücresel temizlik) endotelial sağlığı iyileştirir ve inflamasyonu azaltır. Açlıkta insülin duyarlılığındaki artış, damar sertliğini önler ve mikrovasküler fonksiyonu destekler. Açlık sırasında metabolik atıkların uzaklaştırılması hücre içi oksijen kullanımını optimize eder. Bu yüzden yaşlı bireylerde aralıklı oruç yönteminin uygulanması faydalı olabilir. Bu diyetle **16/8 modeli** gibi yaygın uygulamalardan biri tercih edilebilir. Bu modelde 16 saat açlık, 8 saat yemek yeme periyodu uygulanır. Açlık döneminde su, şekersiz çay veya kahve gibi sıvılar tüketilebilir.

Sonuçta Akdeniz diyeti, DASH diyeti ve Aralıklı Oruç hücresel perfüzyonu destekleyici etkiler sunan üç farklı beslenme modelidir. Akdeniz diyeti antioksidanlar ve sağlıklı yağlarla damar fonksiyonlarını iyileştirirken, DASH diyeti sodyum azaltımı ve potasyum alımıyla kan basıncını düzenler ve mikrosirkülasyonu artırır. Aralıklı oruç ise metabolik süreçleri düzenleyerek hücresel temizlik ve damar sağlığı üzerinde olumlu etkiler yaratır. Bu diyet yaklaşımları bireylerin yaşlanma sürecinde doku oksijenlenmesini ve genel yaşam kalitesini artırmak için uygulanabilir.

5. Besin Takviyeleri ve Fonksiyonel Gıdalar

Besin takviyeleri ve fonksiyonel gıdalar yaşlı bireylerde hücresel perfüzyonu ve genel sağlık durumunu iyileştirmek için güçlü destek araçlarıdır. Hücresel düzeyde etkileri kanıtlanmış bu takviyeler özellikle damar sağlığı ve inflamasyon kontrolü açısından önem taşır.

L-Arginin ve L-Sitrülin Takviyelerinin Hücresel Perfüzyona Etkisi

L-Arginin ve L-Sitrülin, nitrik oksit (NO) üretiminde yer alan önemli amino asitlerdir. NO; damarların genişlemesini sağlayarak kan akışını iyileştirir ve hücresel perfüzyonu artırır. L-Arginin, nitrik oksit sentaz enzimi aracılığıyla doğrudan NO üretimine katılır. Ancak bağırsakta hızlı metabolize olduğu için etkisi sınırlı olabilir. L-Sitrülin, vücutta L-Arginine dönüştürülerek daha uzun süreli ve etkili bir NO üretimi tetikleyip kan akışını artırarak dokuların oksijenlenmesini iyileştirir. Damar tonusunu düzenleyen L-Arginin ve L-Sitrülin

endotelial fonksiyonları destekler. Bu yönüyle yaşlı bireylerde L-Arginin ve L-Sitrülin kullanımı ciddi faydalar sağlar. Günlük 3–6 g L-Arginin veya 1–3 g L-Sitrülin takviyesi özellikle periferik dolaşım problemleri yaşayan yaşlı bireylerde faydalı olabilir.

Koenzim Q10 (CoQ10) ve Hücrel Perfüzyona Etkisi

Koenzim Q10; hücrel enerji üretimi için kritik olan mitokondriyal bir bileşik olup aynı zamanda güçlü bir antioksidan özelliğindedir. Yaşlanma ile azalan Koenzim Q10 seviyeleri enerji metabolizmasını ve damar sağlığını olumsuz etkileyebilir. Mitokondride elektron taşıma zincirinde yer alarak enerji üretimini (ATP sentezi) destekleyen Koenzim Q10 Oksidatif stresi azaltarak endotelial hücre hasarını önler. Damarların enerji ihtiyacını karşılayarak damar tonusunu iyileştiren Koenzim Q10 inflamasyonu azaltarak mikrosirkülasyonu destekler. Bu sebeplerden dolayı günlük 100–200 mg Koenzim Q10 takviyesi, özellikle kardiyovasküler hastalığı olan yaşlı bireylerde ciddi faydalar sağlar.

Probiyotikler-Prebiyotikler ve Hücrel Perfüzyona Etkisi

Bağırsak mikrobiyotası inflamasyonu ve bağışıklık sistemini düzenlemede kritik bir rol oynayan Probiyotikler ve Prebiyotikler, bağırsak sağlığını iyileştirerek dolaylı olarak hücrel perfüzyon ve genel metabolik sağlığı etkiler. Probiyotikler bağırsakta faydalı bakteri kolonizasyonunu artırır. Bu durum inflamatuvar sitokin seviyelerini düşürerek kronik inflamasyonu azaltır. Prebiyotikler (ör. inülin, fruktooligosakkaritler) ise probiyotiklerin büyümesini destekleyerek bağırsak bariyer fonksiyonlarını iyileştirir. İnflamasyonu azaltarak endotelial fonksiyonları destekleyen **Prebiyotikler** Mikrobiyota-damar iletişimini düzenleyerek dolaşım sistemini olumlu etkiler. Bu faydalarından dolayı yaşlı bireylerde günlük probiyotik takviyelerinde **Lactobacillus** ve **Bifidobacterium** türleri tercih edilebilir. Ayrıca Prebiyotik kaynakları olarak soğan, sarımsak, muz ve tam tahıllarda yaşlı diyetine dahil edilebilir.

6. Yaşam Tarzı ile Kombine Beslenme Önerileri

Yaşam tarzı faktörleri hücrel perfüzyonu artırma ve damar sağlığını iyileştirme üzerinde güçlü bir etkiye sahiptir. Doğru beslenme alışkanlıkları yaşam tarzı değişiklikleri ile birleştirildiğinde daha etkili sonuçlar sağlar. İşte bu bağlamda önemli faktörler aşağıda sunulmuştur.

Fiziksel Aktivitenin Perfüzyonu Destekleyici Etkisi

Fiziksel aktivite, kan dolaşımını ve damarların genişleme kapasitesini artırarak hücrel perfüzyonu doğrudan destekler. Egzersiz, endotelial hücrelerde nitrik oksit üretimini artırır ve bu da damar genişlemesine katkı sağlar. Fiziksel aktivite sırasında artan kalp atış hızı ve kan akışı dokulara daha fazla oksijen ve besin taşınmasını sağlar. Egzersiz, inflamasyonu azaltarak ve damar sertliğini önleyerek mikrovasküler fonksiyonları iyileştirir. Bu sebeplerden dolayı yaşlılarda sağlık durumunun elverdiği ölçüde haftada en az 150 dakika orta yoğunluklu kardiyo egzersizi (ör. yürüyüş, bisiklet) yapılması önerilir. Ayrıca yaşlılarda yapılabilecek olan direnç egzersizleri (ör. ağırlık kaldırma) kas kütesini artırarak periferik dolaşıma yardımcı olur.

Hidrasyonun Önemi: Yeterli Su Tüketimi

Hidrasyon, kan hacmini düzenlemek ve hücrel perfüzyonu optimize etmek için hayati öneme sahiptir. Dehidrasyon, kanın yoğunlaşmasına ve dolaşımın yavaşlamasına neden olarak perfüzyonu olumsuz etkileyebilir. Yeterli sıvı alımı kanın akışkanlığını artırarak dokulara oksijen ve besin taşınmasını kolaylaştırır. Dehidrasyon damar çapını daraltarak mikrosirkülasyonu olumsuz etkiler. Bu yüzden yaşlı bireylerde günlük su tüketimi yaşa, cinsiyete ve fiziksel aktivite düzeyine bağlı olarak 2–3 litre arasında olmalıdır. Özellikle egzersiz sırasında ve sıcak havalarda yaşlılarda sıvı alımı da artırılmalıdır.

Tütün ve Alkol Kullanımından Kaçınmanın Etkisi

Tütün ve aşırı alkol kullanımı damar sağlığı üzerinde ciddi olumsuz etkiler yaratır. Bu maddeler inflamasyonu artırarak ve damar esnekliğini azaltarak perfüzyonu olumsuz etkiler. Sigara, damarların

daralmasına neden olarak mikrosirkülasyonu azaltır ve damar sertliğini hızlandırır. Endotelial fonksiyonları bozan kimyasallar içeren bu ürünler nitrik oksit üretimini engeller. Aşırı alkol tüketimi, kan basıncını yükselterek damarların zarar görmesine yol açabildiğinden dolayı yaşlılarda kullanılmamalıdır. Buna bağlı olarak yaşam tarzı değişiklikleri, hücrel perfüzyonun artırılmasında diyetle birlikte uygulanması gereken önemli bir bileşendir. Düzenli fiziksel aktivite kan dolaşımını iyileştirirken, yeterli hidrasyon dolaşımın verimliliğini artırır. Özellikle yaşlılarda tütün ve alkol kullanımından kaçınılması, damar sağlığını korumak için kritik öneme sahiptir. Bu öneriler genel sağlık durumunu iyileştirmenin yanı sıra yaşlanmanın etkilerini azaltarak bireylerin yaşam kalitesini artırabilir.

Sonuç

Yaşlı bireylerde hücrel perfüzyonu artırmak bireyin hem fiziksel sağlığını hem de genel yaşam kalitesini de iyileştirmek açısından kritik bir öneme sahiptir. Bu hedefe ulaşmak için dengeli ve spesifik bir beslenme planı şarttır. Hücrel perfüzyonun iyileştirilmesinde makro ve mikro besinlerin doğru bir kombinasyonu, yaşlanmaya bağlı fizyolojik değişikliklerin olumsuz etkilerini hafifletir ve dokuların optimal oksijenlenmesini destekler.

Makrobesinler arasında proteinler kas kütlesini koruyarak ve damar sağlığını destekleyerek dolaşımı iyileştirir. Omega-3 yağ asitleri gibi sağlıklı yağlar, inflamasyonu azaltarak ve damar genişlemesini destekleyerek mikrovasküler fonksiyonu artırır. Kompleks karbonhidratlar glisemik yanıtı düzenleyerek enerji dengesini sağlar ve hücrel metabolizmayı destekler. Mikrobesinler perfüzyonun artırılmasında tamamlayıcı bir rol oynar. Nitrat açısından zengin sebzeler, nitrik oksit üretimini artırarak damar genişlemesini sağlar. Vitaminler, polifenoller, magnezyum ve potasyum gibi mikrobesinler ise antioksidan etkileri ve kas-damar fonksiyonlarını destekleyici özellikleriyle dolaşımı optimize eder.

Beslenme stratejilerine ek olarak fiziksel aktivite, hidrasyon ve tütün ile alkol kullanımından kaçınma gibi yaşam tarzı unsurları, bu

süreci destekler. Özellikle düzenli egzersiz, endotelial fonksiyonu iyileştirerek ve inflamasyonu azaltarak hücrel perfüzyon üzerinde olumlu etkiler yaratır.

Sonuç olarak, yaşlı bireylerde hücrel perfüzyonu artırmak, multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Dengeli bir diyet, yaşam tarzı değışiklikleriyle birleştirildiğinde, hücrel sağık ve genel yaşam kalitesinde belirgin bir iyileşme sağlanabilir. Makro ve mikro besinlerin optimal kombinasyonu, hücrel sağık ve genel yaşam kalitesini iyileştirebilir. Uygulamalarda bireysel ihtiyaçlara göre özelleştirme yapılması önemlidir. Bu kapsamlı yaklaşım, yaşlı bireylerin aktif ve sağıklı bir yaşam sürmelerine yardımcı olacaktır.

Kaynaklar

Chen, A. T., Zhang, J., & Zhang, Y. (2023). Gut microbiota in heart failure and related interventions. *iMeta*, 2(3), e125.

Güven, G., Hilty, M. P., & Ince, C. (2020). Microcirculation: Physiology, pathophysiology, and clinical application. *Blood Purification*, 49(1-2), 143-150.

Hellsten, Y., & Nyberg, M. (2015). Cardiovascular adaptations to exercise training. *Comprehensive Physiology*, 6(1), 1-32.

Hoscheidt, S., Sanderlin, A. H., Baker, L. D., Jung, Y., Lockhart, S., Kellar, D., Whitlow, C. T., Hanson, A. J., Friedman, S., Register, T., Leverenz, J. B., & Craft, S. (2022). Mediterranean and Western diet effects on Alzheimer's disease biomarkers, cerebral perfusion, and cognition in mid-life: A randomized trial. *Alzheimer's & Dementia*, 18(3), 457-468.

Li, S., Xiao, X., & Zhang, X. (2023). Hydration status in older adults: Current knowledge and future challenges. *Nutrients*, 15(11), 2609.

Liu, Z., Liu, M., Jia, G., Li, J., Niu, L., Zhang, H., Qi, Y., Sun, H., Yan, L. J., & Ma, J. (2023). Long-term intermittent fasting improves neurological function by promoting angiogenesis after cerebral ischemia via growth differentiation factor 11 signaling activation. *PLoS ONE*, 18(3), e0282338.

Ozer, E. K., Goktas, M. T., Kilinc, I., Pehlivan, S., Bariskaner, H., Ugurluoglu, C., & Iskit, A. B. (2017). Coenzyme Q10 improves the

survival, mesenteric perfusion, organs and vessel functions in septic rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 91, 912-919.

Park, Y., Choi, J.-E., & Hwang, H.-S. (2018). Protein supplementation improves muscle mass and physical performance in undernourished prefrail and frail elderly subjects: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 108(5), 1026-1033.

Rivlin, R. (2007). Keeping the young-elderly healthy: Is it too late to improve our health through nutrition? *The American Journal of Clinical Nutrition*, 86(5), 1572S-1576S.

Rondanelli, M., Klersy, C., Terracol, G., et al. (2016). Whey protein, amino acids, and vitamin D supplementation with physical activity increases fat-free mass and strength, functionality, and quality of life and decreases inflammation in sarcopenic elderly. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 103(3), 830-840.

Stillman, C. M., Jakicic, J., Rogers, R., Alfini, A. J., Smith, J. C., Watt, J., Kang, C., & Erickson, K. I. (2021). Changes in cerebral perfusion following a 12-month exercise and diet intervention. *Psychophysiology*, 58(7), e13589.

Wijnands, K. A., Meesters, D. M., van Barneveld, K. W., Visschers, R. G., Briedé, J. J., Vandendriessche, B., van Eijk, H. M., Bessems, B. A., van den Hoven, N., von Wintersdorff, C. J., Brouckaert, P., Bouvy, N. D., Lamers, W. H., Cauwels, A., & Poeze, M. (2015). Citrulline supplementation improves organ perfusion and arginine availability under conditions with enhanced arginase activity. *Nutrients*, 7(7), 5217-5238.

BÖLÜM VII

Asit Baz Bozuklukları

Duygu FELEK⁷

Giriş

Vucutta hücre içi ve hücre dışı sıvı sıvının dengeli olabilmesi için elektrolitlerin dengeli seyretmesi gerekmektedir. Bu elektrolitler anyon ve katyon şeklinde bulunarak hücresel hemoostazı sağlar. Başlıca elektrolitler sodyum ve potasyumdur. Sodyum, kalsiyum, klorid ve bikarbonat ekstraselüler alanda ön plandayken; potasyum, magnezyum ve fosfat hücre içerisinde ön plandadır. Ancak bu denge bazı durumlarda bozulabilir. Bu durumda karşımıza elektrolit bozuklukları çıkmaktadır.

Elektrolitlerin vucutta birçok etkileri olmakla birlikte metabolik olayların düzenlenmesi, vucut sıvısının dengelenmesi,

⁷ Dr.Öğr.Üyesi Duygu FELEK, Yozgat Bozok Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yozgat/Türkiye, Orcid: 0000-0002-7689-4552, duygu.felek@yobu.edu.tr

organ fonksiyonlarının düzenlenmesi , asit baz dengesinin düzenlenmesi gibi birçok fonksiyonu mevcuttur (Alphan, 2024)

Elektrolitlerin anyon ve katyon düzeyleri ile asit ve bazlık derecesi gelişir ve bir çözeltinin pH ile bu durumu nitelendirilir. (Ertekin & ark, 2023)

Asit baz dengesi regülasyonunda başlıca sorumlu organlar; böbrek ve akciğerlerdir. Böbrekler majör bikarbonat, akciğerlerde karbondioksit üzerinden bu regülasyonu sağlamaya çalışırlar. Kanda pH değişikliği ile birlikte böbrekler regülasyonu korumaya yönelik bikarbonat tutar veya atılımını artırır. Bu denge süreci hidrojen iyonunu ile yapılmaya çalışılır. Böbrekler bikarbonatı reabsorbe ederek, hidrojen iyonunu da ekskrete ederek dengeyi sağlamaya çalışır.

Karbonsioksit yüksekliği genellikle hipoventilasyona sekonder olmakla birlikte akciğerler asit baz bozukluğunu solunum sistemi üzerinden yapmaya çalıştıklarında asit ortamda karbondiyoksiti artırmaya yönelik, bazik ortamda ise karbondiyoksiti azaltmaya yönelik solunum paterninde değişiklik gelişir. Gerek böbrekler gerekse akciğerler hücresel değişim yaparak asit baz kompensasyonu sağlayacaktır.

Renal regülasyon

Bikarbonatın büyük bir kısmı proksimal tubulden geri emilirken , az bir miktarı henle çıkan koldan absorbe edilir. Kortikal toplayıcı kanallardan filte edilen bikarbonatın bir kısmı burdan reabsorbe edilebilir. Absorbe edilen bikarbonat direk kana karışamaz, belli enzimatik reaksiyon sürecinden geçer. İlk olarak sodyum- hidrojen kanalları vasıtasıyla sodyum alınır, hidrojen ise atılır. Sekrete edilmiş bu hidrojen iyonları bikarbonat ile bir araya

gelerek sodyum bikarbonat sentezi gerçekleşir. Oluşan bikarbonat gerek halinde karbonik anhidraz yardımıyla su ve karbondioksite parçalanabilir. Böylece hücre içine geçiş kolaylaşır; hücre içerisine geçen karbondiyoksit ve su tekrar karbonik anhidraz yardımıyla bikarbonat sentezini gerçekleştirir. Oluşan bikarbonat sistemik dolaşıma dahil olarak kandaki pH ayarlamasına destek olur. Bir yandan hidrojen iyonları sekrete ve reabsorbe olma aşamasında; sodyum ve potasyumun hücresel değişikliklerini sağlayacaktır.

Asit Baz Bozukluklarının Yorumlanması

Öncelikli olarak alınan kan gazında normal aralıklar bilinmeli patoloji olup olmadığı belirlenmelidir.

pH: 7,35-7,45

Bikarbonat: 22-26 meq/L

pCO₂:37-45 mmHg

pH değerlendirilmeli <7,35 ise asidoz; >7,45 ise alkaloz yönünden ileri inceleme yapılmalıdır. ancak böbrek ve akciğer devreye girerek metabolik veya respiratuvar oluşan hadiseyi kompanse etmeye çalışabilir. Bu durumda pH beklenen aralıkta olup kompensasyondan bahsedebiliriz. Bu aşamada diğer parametreleri incelemek gerekir.

Metabolik ve respiratuvar ayrımı yapılırken; bikarbonat ve karbondioksit incelenmelidir. Primer bozukluk bikarbonat lehine ise metabolik bir asidoz veya alkalozdan bahsedilirken; primer patoloji karbondiyoksit lehine ise respiratuvar asidoz veya respiratuvar alkalozdan bahsedebiliriz. Ancak her zaman karşımıza izole olarak gelmeyebilir. Mix bozukluk şeklinde de multiorgan patolojilerinde rastlamak mümkündür.

Basit asit baz bozukluklarında serum bikarbonat ve karbondiyoksit aynı yönde hareket ederken, mix asit baz bozukluklarında ters yönde hareket ederler.

1. Bikarbonat azalmış, pH azalmış; asidoz durumunda metabolik asidozdan bahsederiz. Beklenen kompensasyon karbondioksitin azalması yönünde olmalıdır. Karbondioksit aksine arttı ise veya beklenenden fazla azaldı ise mix bozukluktan bahsederiz.

Bikarbonattaki 1 mEq düşüş, karbondioksitte 1.3 mmHg düşürür.

2. Bikarbonat artmış, pH artmış; alkaloz durumunda metabolik alkalozdan bahsederiz. Beklenen kompensasyon karbondioksitin artması yönünde olmalıdır. Karbondioksit aksine azaldı ise veya beklenenden fazla arttı ise mix bozukluktan bahsederiz.

Bikarbonattaki 1 mEq/L artış, karbondioksitte 0,7 mmHg düşürür.

3. Karbondioksit artmış, pH azalmış; asidoz durumunda respiratuar asidozdan bahsederiz. Beklenen kompensasyon bikarbonatın artması yönünde olmalıdır. Bikarbonat aksine azaldı ise veya beklenenden fazla arttı ise mix bozukluktan bahsederiz.

Parsiyel karbondioksit basıncındaki 10mmHg artış; bikarbonattaki akut hadiseyi kompanse etmek için 1 mEq/L; kronik hadiselerde 3.5 mEq/L ye kadar artabilir.

4. Karbondioksit azalmış, pH artmış; alkaloz durumunda respiratuar alkalozdan bahsederiz. Beklenen kompensasyon bikarbonatın azalması yönünde olmalıdır. Bikarbonat aksine arttı ise veya beklenenden fazla azaldı ise mix bozukluktan bahsederiz.

Parsiyel karbondioksit basıncındaki 10mmHg düşüş; bikarbonattaki akut hadiseyi kompanse etmek için 2 mEq/L; kronik hadiselerde 5 mEq/L ye kadar düşürülebilir. (Çalışkan, 2013)

Pratikte hızlı değerlendirme amacıyla geliştirilen uygulamalardan bir tanesi de pH ve HCO_3 değerlerinin aynı yönlü seyredip seyretilmemesidir. Eger bu iki parametre aynı yönde seyretiliyorsa metabolik, zıt yönde seyretiliyorsa respiratuar bir bozukluk olduğu yönünde pratik bilgi sağlar. Aynı yönde düşüş metabolik asidoz, aynı yönde artış ise metabolik alkaloz lehinedir. Zıt yönde gidişlerde respiratuar patolojilerden pH azalmış, HCO_3 artmış ise respiratuar asidoz; pH artmış, HCO_3 azalmış iserespiratuar alkaloz akla gelmektedir. Böylece hasta başı hızlı değerlendirmede öngörü sağlamayı ve matabolik veya respiratuar patolojiye yönelik yaklaşımda bulunmayı kolaylaştırarak, hızlı müdahaleye yardımcı olacaktır.

Tampon Sistemleri

Henderson- Hasselbalch denklemi kullanılır. (Gönlügür, 2020)

$$\text{pH} = \text{pK} + \log [\text{HCO}_3]/[\text{CO}_2]$$

Beklenen fazla artış ve düşüş şu şekilde hesaplanabilir.

Metabolik asidozda respiratuar kompensasyonun derecesi Winter's formülü ile hesaplanır,

$$\text{Beklenen parsiyel karbondioksit basıncı} = [(\text{HCO}_3 \times 1.5) + 8] \pm 2$$

Arter kan gazındaki birkarbonat düzeyi beklenen değerin altında ise respiratuar alkaloz; beklenen değerin üzerinde ise respiratuar asidoz mevcut olarak değerlendirilir ve miks bozukluk yönünden değerlendirme yapılır.

Miks bozuklukların tanısında ayrıca delta oranı hesaplanabilir. Ayrımında yol gösterici olarak rol oynar.

Miks asit baz bozukluklarını değerlendirmede kullanılan bir başka parametre ise delta oranıdır. Metabolik asidozun sebeplerine yönelik ayırım yapmaya sağlayan bozukluğun normal anyon gap mi yoksa yüksek anyon gap mi olduğuna hem de eşlik eden metabolik alkaloz olup olmadığı yönünde yardımcı bir yöntemdir.

$$\text{Delta oranı} = (\text{anyon gap} - 12) / (24 - \text{bikarbonat})$$

Beklenen delta oranı;

< 0.4 normal anyon gap metabolik asidoz

0.4-1 hem yüksek açıklı hem de normal açıklı metabolik asidoz

1-2 yüksek anyon açıklı metabolik asidoz

>2 yüksek anyon açıklı metabolik asidoz ve metabolik alkalozdan bahsedilir.

(Aygencel, 2014)

Metabolik Asidoz

Bikarbonat azalmış, ph azalmış; asidoz durumunda metabolik asidozdan bahsederiz. Ancak bu mekanizmada asit üretiminin artması veya azalması da metabolik asidoza sebep olabilir. Metabolik asidoz değerlendirilirken anyon gap bakılması gereklidir. Anyon gap hesaplamada klinik uygulamada ölçülebilir katyon ve anyonlar kullanılır. Anyon gap albümin düşüklüğünde düzeltilmiş olarak hesaplanmalıdır (Anuk & ark., 2020)

$$\text{Anyon gap (AG)} = (\text{Na}) - (\text{Cl} + \text{HCO}_3)$$

Potasyum hesaba katılarakta hesaplama yapılabilir.

Düzeltilmiş Anyon gap = $AG + [2.5 \times (4 - \text{albumin g/dl})]$

Anyon gap normal aralığı; $12 \pm 4 \text{ mEq/L}$

İdrar anyon açığı renal kaynaklı oluşan patolojileri tanımlamak için başvurulmuş bir parametre olup hesaplamasında ; idrar elektrolit düzeyleri kullanılır. Kaybın renal olup olmadığının ayırımında kullanılır. Ancak normalde pozitif ancak nötre yakın beklenen bu değer pozitifse distal renal tübüler asidoz , negatifse proksimal renal tübüler asidoz lehine değerlendirilmelidir. (Aygencel,2014)

İdrar AG = $Na + K - Cl$

Artmış anyon gap	Normal anyon gap
Laktik asidoz	Renal tübüler asidoz
Ketoasidoz	Karbonik anhidraz inhibitörleri kullanımı
Renal yetmezlik	
Alkol intoksikasyonu	İntestinal kayıplar
Salisilat intoksikasyonu	

Artmış AG Metabolik Asidoz

1.Laktik Asidoz

Plazma laktat seviyesinin arttığı durumlarda karşımıza çıkan, metabolik asidozun sık sebeplerinden birisidir. Altta yatan mekanizma dokuların oksijenizasyon bozukluğuna bağlı olarak artan hipoksi neticesinde laktat seviyesinde yükselmeden kaynaklanmaktadır. Tanısı kan laktat düzeyini 5mmol/L üzerinde olması ve asidoz durumu varlığında konur. İnsidansı düşük olsa da

metformin kullanımına ilişkin laktik asidoz, konjestif kalp yetmezliği , hipoksi ile seyreden akciğer hastalıkları, iskemik kalp hastalığı, doku perfüzyonunu bozan patolojiler bu duruma sebep olabilir. (Sargın & ark., 2011)

D-laktik asidoz; malabsorbsiyon sendromlarına sekonder karşımıza gelebilen bir metabolik asidoz tipi olup; bağırsakta oluşan laktik asitin yeterli emilim ve eliminasyonu sağlanamadığı durumlarda karşımıza çıkabilir. Kısa bağırsak sendromu olan ve beklenen kişilerde de dikkat etmek gerekmektedir. (Bayrak, 2019)

Tedavisi altta yatan hastalığa bağlı değişkenlik gösterse de bu hastalar yoğunbakım ünitelerinde hemodinamik açıdan stabil hale getirilmelidir. Oksijen tedavisi düzenlenmelidir. Sodyum bikarbonat tedavisi halen net olmamakla birlikte ağır laktik asidozda uygulanabilir olarak literatürde bahsedilmektedir. Uygun hidrasyon ve hemodinamik stabilite sağlanmasına rağmen düzelmeyen hastalarda hemodiyaliz uygulanabilir.(TEMD,2024)

2.Ketoasidoz

Diyabetes mellitus hastalığının akut komplikasyonlarından birisi olan ketoasidoz; hem tip 1 hem de tip 2 diyabette karşımıza gelebilir. Diyabetik ketoasidoz tanısı arteryal kan gazında $pH < 7.3$ olması, plazma ve idrarda keton bileşiklerinin görülmesi ile konur. Enfeksiyonlar başta olmak üzere, tedavinin düzenli kullanılmamasına kadar birçok durum diyabetik hastalarda ketoasidoza sebep olabilir. Mortalite ile sonuçlanan ciddi bir durum olduğu bilinmeli ve derhal tedavi verilmelidir. Tedavisinde kilograma 0.1 IU olacak şekilde bolus insülin tedavisi ile birlikte hidrasyon yapılmalıdır. ardından insülin infüzyonu ve hidrasyon hedeflenen kan şekeri seviyesinin altında dextroz içerikli hidrasyon

sıvılarına ek olarak hastanın asidoz durumu düzelene kadar yakın elektrolit ve kan gazı takibi ile tedaviye devam edilmelidir. Ancak hastada insülin tedavisi başlanmadan önce potasyum düzeyi değerlendirilmeli; düşük ise önce potasyum replasmanı yapılmalı ardından insülin tedavisi verilmelidir. (TEMD,2024)

Diyabet dışında keton üretiminde artışa sebep olan alkol, uzun süren açlık, malnütrisyon gibi durumlarda da keton kaynaklı metabolik asidoz gözlenebilir.

3. Renal yetmezlik

Renal fonksiyonların bozulması ile birlikte glomerular filtrasyon hızındaki düşme renal kaynaklı metabolik asidoza sebep olabilir. Hem akut hem de kronik böbrek yetmezliğinde karşımıza çıkabilir. Medikal tedaviye dirençli hastalarda hemodiyaliz endikasyonu mevcuttur.

4.Alkol intoksikasyonu

Metanol ve etilen glikol intoksikasyonu sonucunda genellikle acil servislerde karşımıza gelebilir. Metanol intoksikasyonları genellikle yanlışlıkla kullanımdan veya intihar amaçlı ve uygunsuz üretilen alkol tüketilmesi sonucunda karşımıza gelebilir. Kliniği nonspesifik gastrointestinal bulgulardan nörolojik ciddi semptomlara kadar çok geniş bir yelpazede prezente olabilir. Tetkiklerde elektrolit seviyeleri etkilenmiş bir metabolik asidozun yanı sıra böbrek fonksiyon bozukluğu, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve hipoglisemi gibi bulgular saptanabilir.

Uygun hidrasyon ve hemodinami stabilitesi için gerekli önlemlerin alınmasının ardından akut ve kronik durum ayrımı yapılmalıdır. kronik kullanım olan hastalarda tiamin ve folat

tedaviye eklenmelidir. Tedavide Metadoxin kullanılabilir. Medikal tedaviye dirençli olgularda hemodiyaliz yapılabilir. (Öztürk, 2019)

5.Salisilat intoksikasyonu

Salisilat intoksikasyonu tanısı için öncelikle klinik şüphe ve ayrıntılı hasta değerlendirmesi yapmak gereklidir. Aksi taktirde diğer intoksikasyonlarda olduğu gibi tanısı oldukça zordur. Salisilatlar neredeyse tamamı böbreklerden atıldığı için hastalarda renal değerlendirme yapılması ve itrahına yönelik tedavi şeması oluşturulması faydalı olacaktır. Hipokaleminin birlikteliği sık olup labaratuarda destekleyici parametre olarak değerlendirilmelidir.

Salisilatlar merkezi sinir sitemini etkilediğinden hipertermiye sebep olabilir. Bu durumda nöroleptik malign sendromdan ayırıcı tanı yapılması önemlidir.

Tedavisinde idrarın alkalilerştirilmesi için medikal tedaviler uygulanabilir. Hipoglisemiden korumak için dextroz içerikli mayilerin tercih edilmesi uygun bir yaklaşım olacaktır. Ancak yanıt alınamaz ise hemodiyaliz işlemi yapılması uygun bir yaklaşım olacaktır. (Şener & Erdoğan, 2021)

Normal anyon gapli metabolik asidoz

1.Renal tübüler asidoz

Renal tübüllerdeki defekt bölgelerine göre farklı klinik ve labaratuarda prezente olabilen asidifikasyon defektidir. Tip 1 renal tübüler asidoz; distal tübüllerde sorun olduğunda meydana gelir. Tip 2 renal tübüler asidoz; proksimal tübüllerde sorun olduğunda meydana gelir. Tip 3 renal tübüler asidoz tip 1 ve tip 2 birlikte olduğunda sınıflandırmada kullanılır. Tip 4 renal tübüler asidoz ise potasyumun atılım defekti neticesinde eş zamanlı hidrojens

atılımında bozulma geliştiğinden hiperkalemik asidoz olarak nitelendirilir. (Önder & Baskın, 2023)

2. Karbonik anhidraz inhibitörleri kullanımı

Karbonik anhidraz enzimi vucutta asit baz dengesini düzenleme rol alan bir enzimdir. Tanımlanmış onüç izoenzimi olup, farklı dokularda etkilerini göstermektedir. Glokom, osteoporoz, obezite, epilepsi, iskemi, malignite gibi birçok hastalıkta kullanılmaktadır. Kullanımlarına bağlı metabolik asidoza gelişebilir. (Kaya & ark., 2023)

3.İntestinal kayıplar

Uzamış diyare, gastrointestinal kanal tüp drenaj sonucunda bikarbonat kaybı gerçekleşebilir ve bu da metabolik asidoza sebep olabilir.

Metabolik asidozda asıl tedavi modalitesi altta yatan sebebe yönelik olmalıdır.

Alkali tedavisinde bikarbonat içeriklerinin verilmesi artık önerilmemektedir; faydadan çok zararına ilişkin veriler mevcuttur. ph 7.1'in altında ise bikarbonat tedavisi ile alkalizasyon literatürde net bir veri ile belirtilmese de klinik yaklaşımda hasta bazlı kullanılabilir. Bikarbonat replasmanı yapılırken defisit hesaplanmalıdır. Potasyum eksikliği giderildikten sonra asidozun düzeltilmesi için tedaviye geçilmesi, hipopotaseminin komplikasyonlarının agreve olmaması için uygun bir yaklaşım olacaktır.

Bikarbonat Açığı = (24-bikarbonat) X 0.5 X Vucut ağırlığı

Eğer bikarbonat replasmanı yapılması gerekli olursa; hesaplanan açığın yarısı 1-4 saat içinde yapılmalı, yakın kan gazı

takibi ile total replasman 8-24 saat içerisinde planlanmalıdır. Amaç ph'yı 7.2'nin üzerine çıkartmaktır. (Derneği, 2021)

Renal replasman tedaviler ile metabolik asidoz tedavi edilebilir.

Mekanik ventilasyona bağımlı bir hastada ileri derecede bir metabolik asidoz varlığı durumunda kompanse etmek amacıyla respiratuar paneli uygun ayarlamak önemlidir. Aksi taktirde asidoz derinleşecektir. Daha çok hastanın entübasyon öncesi solunum paternine yakın bir tecitte bulunmak zaten var olan fizyolojiyle uyumlu bir ayar yapmak konusunda yardımcı olacaktır.

Metabolik Alkaloz

Bikarbonat artmış, ph artmış; alkaloz durumunda metabolik alkalozdan bahsederiz.

Nedenleri;

- Alkali maruziyeti;
- Sodyum bikarbonat içeren antiasit kullanımı
- Hipokalemi
- Hipokloremi
- Hipomagnezemi
- Hiperaldosteronizm
- Mineralokortikoidler
- Volüm değişikliği; sıvı kaybı
- Diüretik kullanımı (tiazid ve loop diüretikler)
- İnatçı kusma, gastrik drenaj ve diyare

-Bartter ve Gitelman sendromları

-Liddle Sendromu

(Emmett, 2020)

Metabolik alkaloz saptandığında öncelikli olarak idrar kloru bakmak gerekir. İdrar kloru düşükse eğer daha önce kullanılmış diüretik etkisi, kusma, gastrointestinal yoldan kayıplar akla gelmelidir. İdrar kloru yüksekse eğer, kan basıncı ölçümü yapılmalı normalse eğer aktif diüretik kullanımı yahur Bartter veya Gitelman sendromu düşünülmelidir. Ardından renin seviyesi bakılarak eğer renin düzeyi düşükse aldosteron düzeyi bakılmalıdır. Yüksek aldosteron düzeyi varlığında; primer hiperaldosteronizm ve yüksek kortizol kaynaklı aldosteronizm sebepleri düşünülmelidir. Ancak renin düzeyi düşüken, aldosteron düzeyide düşük seyrediyorsa eğer o zaman Cushing, aşırı mineralokortikoid fazlalığı, Liddle Sendromu öncelikli düşünülmesi gereken hastalık olacaktır. Kan basıncı yüksek seyreden bir hastada renin düzeyi de yüksek seyrediyor ise renal arter stenozu, malign hipertansiyon ve renin sekrete eden tümörler düşünülerek onlara yönelik ileri inceleme yapılması uygun bir yaklaşım olacaktır. (Serdar, 2023; Cetin ve ark, 2022)

Semptomlar nonspesifik olmakla birlikte; letarji, konfüzyon, koma kliniğine kadar gidebilen santral sinir sistemi semptomları, kas krampları, kas fasikülasyonları, uyuşma ve karıncalanma, ritim bozuklukları gibi altta yatan hastalığa sekonder kliniklerle karşılaşılabilir. (Kadı,2023)

Metabolik alkalozda hasta bu durumu kompanse etmek için ventilasyonu azaltma eğilimine gider. Ancak beklenen karbondioksit artışı fazla ise mix bozukluk açısından hastanın değerlendirilmesi gereklidir. (Günlügör & ark., 2020)

Tanısında kan gazına metabolik alkaloz saptanan hastada; serum biyokimyası incelenmeli etyolojiye yönelik elektrolit imbalansı olup olmadığı teyit edilmelidir. İdrar tahlili gereklilik durumunda idrar elektrolitleri değerlendirilmelidir. Bunlar neticesinde ileri inceleme gerektiren hastalarda kortizol, renin ve aldesteron bakılabilir. (Özcengiz, 2023)

Tedavisinde bikarbonat seviyesini azaltmaya yönelik ve altta yatan hastalığı tedavi etmeye yönelik tedavi protokolü oluşturulmalıdır. Bütüncül olarak altta yatan sebep gözetilerek tedaviye çok yönlü başlanması önerilir. Metabolik alkalozlar klora yanıtı ve klora dirençli olarakta değerlendirilir, volüm değerlendirmesine göre serum fizyolojik ile hidrasyon önerilir. Altta yatan sebep mineralokortikoid kaynaklı ise tedavi ona göre şekillendirilmelidir. Elektrolit imbalansı ise eksik yerine konmalıdır. Mümkünse diüretikler kesilmeli aksi taktirde doz azaltımına gidilmelidir hatta gerekirse potasyum tutucu diüretikler (spironolakton, eplerenon, amilorid, triamteren) verilmelidir. Yine adrenal hiperplazisi olanlarda da tercih edilebilir. Kronik böbrek diyaliz tedavileri alan hastalarda bikarbonat seviyesi istenilen aralıkta tutulmalıdır, bunun için diyaliz sıvısında ayarlama yapmak gerekebilir. (Tinawi, 2021)

Respiratuar asidoz

Solunum sistemi patolojilerine sekonder gelişen asidoz durumu olup, asil sebep parsiyel karbondioksit basıncında artış olmasıdır. Ph 7.35'in altındadır. Parsiyel karbondioksit basıncı genellikle 50' nin üzerinde olup, bikarbonat düzeyi kompensasyona bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Solunum yetmezliği tip 1 (hipoksemik) ve tip 2 (hiperkapnik) olarak değerlendirilmelidir.

Ardından solunum yetmezliğinin gelişimi akut veya kronik olarak belirlenmeli ardından uygun yaklaşım sağlanmalıdır.

Nedenleri

*Hava yolu tıkanıklıkları,

Yabancı cisim aspirasyonu, tıkaçıcı kitle gibi

*Santral solunum sistemi defektleri,

Solunum merkezinin etkilenmesi sonucu solunum patern ve frekans değişiklikleri gibi

*Akciğer parankim hastalıkları

Pnömoni, kronik obstruktif akciğer hastalığı, pulmoner fibrozis, ARDS gibi

*Nöromuskuler hastalıklar

Primer kas hastalıkları, kifoskolyoz, göğüs kafes defektleri gibi

*Obstruktif uyku apne sendromu

*Sedatif etkili ajan kullanımı

Narkotik ajanlar ve anestezi ilaç kullanımı

Solunum kaslarını ve santral solunum paternini etkileyerek respiratuar asidoza yol açabilir

*Kardiyak patolojiler

*Sepsis ve şok

*Hiperkapni yapan durumlar

Respiratuar asidozda klinik bazal patoloji solunumun etkilenmesi olduğundan nefes darlığı ön planda olabilir. Ayrıca

hipooksijenizasyon ve hiperkapni bulguları olarak baş ağrısı, göğüs ağrısı, kas iskelet ağrısı, santral etkilenme sonucu letarji ve komaya kadar geniş bir skalada klinik prezente olabilir. (Polat,2016)

Repiratuar asidozda karbondioksit artışını kompanse edebilmek için bikarbonat artışı için böbrekler devreye girer. Böbrekler belli ölçüde kompensasyon sağlayabilir. Kompensasyon akut veya kronik olmasına göre de değişkenlik gösterir. Parsiyel karbondioksit basıncındaki 10mmHg artış; bikarbonattaki akut hadiseyi kompanse etmek için 1 mEq/L; kronik hadiselerde 3.5 mEq/L ye kadar artabilir. Bunun dışındaki değişikliklerde mix bozukluklardan bahsedilebilir.

Tedavide öncelikle altta yatan hastalığın tedavisi sağlanmalıdır. Bu süreçte oksijenizasyon sağlanmalıdır. Hava yolu açıklığından emin olunmalı uygun maske ile oksijenizasyona başlanmalıdır. Ancak yanıt alınamayan hastalarda mekanik ventilatör kullanımına geçilmelidir. Buna karar verirken hastanın kliniği, vital bulguları, arter kan gazı takibi yapılarak tedavi modalitesi şekillendirilmelidir. Bu aşamada uygun hastada ilk uygulama noninvaziv mekanik ventilatör kullanımı olmalıdır. Bu uygulama için yoğunbakım şartları olmak zorunda değildir. Her ortamda deneyimli bir ekiple birlikte noninvaziv mekanik ventilatör uygulanabilir. Hiperkapnilerin büyük bir kısmı noninvaziv yöntemle gerilerken, bir kısmında invaziv mekanik ventilatör ihtiyacı gelişebilir. (Arpağ & ark , 2020)

Tedavide eş zamanlı olarak altta yatan hastalığın tedavisine yönelik medikal tedavi düzenlemesi yapılmalıdır. örneğin astım veya kronik obstruktif akciğer hastalığı varlığında bronkodilatatör ajanlar, gerekli durumlarda steroid al ajanlar ve mukolitik ajanlar

kullanılabilir. Sebep sedatif ajan kullanımıysa kesilebilir veya santral etkileri olmayan ilaçlara değiştirilebilir. Sebep nöromüsküler hastalıksa ona yönelik ajanlar, kas iskelet sistemi patolojileri ise cerrahi uygulanabilir. Amaç oksijenizasyonu sağlamak ve parsiyel karbondioksit basıncında düşüş sağlamak olmalıdır.

Respiratuar Alkaloz

Solunum sistemi patolojilerine sekonder gelişen alkaloz durumu olup, asıl sebep parsiyel karbondioksit basıncında düşüş olmasıdır. Ph 7.45 ‘ in üzerindedir. Temel sebep hiperventilasyona sekonder parsiyel karbondioksit basıncında düşme olmasıdır.

Nedenleri

Yeterli ventilasyonun sağlanamaması

Yüksek irtifada yaşam

Ventilasyon-perfüzyon bozuklukları

Santral patolojiler

Anksiyete

İntertisyel akciğer hastalığı

Pnömoni

Pulmuner emboli

İlaç kullanımı (salisilat, teofilin, aminofilin...)

Sepsis

Klinik ve labaratuar bulguları

Klinik genellikle hiperventilasyona sekonder olarak bilinç bulanıklığı, baş ağrısı, oryantasyon ve kooperasyonda azalma, stupor

komaya kadar değişken bir yelpazade klinik prezente olabilir. İyonize kalsiyum düşüklüğü sonucu muskuler ve santral bozukluklar izlenebilir. (Polat, Coskuncan & Sakallı, 2016)

Respiratuar alkalozda karbondioksit düşüşünü kompanse edebilmek için bikarbonat düşüşü için böbrekler devreye girer. Böbrekler belli ölçüde kompensasyon sağlayabilir. Kompensasyon akut veya kronik olmasına göre de değişkenlik gösterir. Parsiyel karbondioksit basıncındaki 10mmHg düşüş; bikarbonattaki akut hadiseyi kompanse etmek için 2 mEq/L; kronik hadiselerde 5 mEq/L ye kadar düşürülebilir.

Tedavide asıl nedenin ortadan kaldırılması için etyolojinin tesbit edilmesi önem arz eder. Bu süreçte uygun oksijenizasyon sağlanmalı, anksiyete gibi hiperventilasyona sekonder gelişen respiratuar alkaloz durumunda torbaya solutmak uygun bir yaklaşım olacaktır. Uzun dönem rehabilitasyon programlarında respiratuar alkaloz gelişen hastalarda solunum kası egzersizleri ile düzelmeye katkı sağlayabilir. (Mustafaoğlu,2020) yüksek irtifada yaşayanlarda respiratuar alkaloz riskini önlemek için Asetozolamid verilebilir. (İkizceli & Akdeniz, 2017)

Örnekle yaklaşım 1.

pH: 7,28

HCO₃: 26 meq/L

pCO₂: 55 mmHg

olarak gelen primer şikayeti nefes darlığı olan saturasyonu 89 olan hastanın astım tanısı mevcuttur.Hastada ki kan gazı parametresinin değerlendirmesinde pH asidoz lehine düşüş sağladığı bunun zemininde karbondioksit yükseliş i olduğu gözlenmektedir.

Solunumsal şikayetleri beklenen hastanın kan gazı hastanın hastalığı ile uyumlu izlenmektedir. Bu süreçte amaç oksijenizasyonu değerlendirmek etkin oksijenizasyon ile gereken karbondioksit düşüşünü sağlamak olmalıdır.

Örnekle yaklaşım 2.

pH: 7,21

HCO₃: 16 meq/L

pCO₂: 28 mmHg

metabolik asidoz saptanan hastada öncelikli olarak beklenen respiratuar regülasyon kontrol edilmeli Winter's formülü kullanılmalıdır. Beklenen karbondioksit hesaplamasında 30-34 aralığında beklenen karbondioksitin üzerinde geldiği gözlenmekte olup, respiratuar alkaloz durumunda eşlik ettiği izlenmektedir. Ayrıca elektrolit değerleri ile hastadan anyon gap hesaplaması yapılmalıardından metabolik asidoza sebebiyet verecek olası tanılar gözden geçirilmelidir. solunum paterni değerlendirilerek respiratuar alkaloz yapacak sebep eş zamanlı değerlendirilmelidir.

Kaynakça

Anuk-ince, D., Ecevit, A., Özkiraz, S., Kurt, A., Gülcan, H., & Tarcın, A. (2020). Umbilical Cord Unmeasured Anions and Tissue Acid Levels According to Stewart's Method in Term Newborn Infants and the Impact of Delivery Mode on these parameters. *Journal of Contemporary Medicine*, 10(4), 487-492.

Alphan, M. E. (2024). Su, Elektrolitler Ve Asid Baz Dengesi. *Temel Beslenme İlkeleri ve Laboratuvar Uygulamaları*, 183.

Arpağ, H., Karakurt, Z., Kuyucu, T., Kansu, A., & Atilla, N. (2020). Akut hiperkapnik solunum yetmezliğinde noninvaziv mekanik ventilasyon yanıtı sonrasında geri dönüşümlü respiratuvar asidozlu hastaların analizi. *Journal of Medicine and Palliative Care*, 1(4), 103-108.

Aygenel G. (2014). Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol 2014;42(2):194-202

Bayrak, Ö. (2019). *Salbutamol ilişkili Laktik Asidoz; Bir Acil Serviste Retrospektif Analiz* (Doctoral dissertation, Dokuz Eylül Üniversitesi (Turkey)).

Caliskan, K. (2013). Kan gazı değerlendirmesinin kritik hasta yönetimindeki, mortalitenin, yoğun bakım gereksiniminin, yoğun bakım yatış süresinin belirlenmesindeki önemi.

Cetin, N., Karaman, B. B., Yazar, D., Akay, E., Aydoğdu, K., Kılıç, M., & Esen, Ş. (2022). Bartter Sendromu. *Türk Tıp Öğrencileri Araştırma Dergisi*, 3(2), 36-45.

Derneği, T. N. (2021). Yenidoğanda sıvı ve elektrolit dengesi rehberi 2021 güncellemesi.

Emmett, M. (2020). Metabolic alkalosis: a brief pathophysiologic review. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*, 15(12), 1848-1856.

Ertekin, S. Ç., Yasin, Kara, Emre, Teke, Fırtına, G., Berkan, Acar, Çelik, A., ... & Taşargöl, Ö. (2023). *Genel Cerrahide Güncel Çalışmalar*. Livre de Lyon.

Gönlügür, U., & Gönlügür, T. (2020). Asid Baz Dengesinde Akciğerlerin Rolü. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, (1), 23-26.

kızceli, İ., & Akdeniz, Y. S. (2017). Akut Dağ Hastalığı ve Serebral Ödem. *Türkiye Klinikleri Emergency Medicine-Special Topics*, 3 (3), 252-259.

Kadı, Gültekin. (2023). 'Metabolik Asidoz-Alkaloz','Solunumsal Asidoz-Alkaloz','Potasyum Bozuklukları','Sodyum Bozuklukları','Kalsiyum Bozuklukları've'Magnezyum Bozuklukları'.

Kaya, B., Metin, S., Korkmaz, R., & Şimşek, E. (2023). Karbonik Anhidraz İnhibitörleri ve Tedavide Kullanım Alanları. *Sağlık Bilimleri Alanında Uluslararası Araştırmalar-II*, 65.

Mengüş, Ç. (2022). Elektrolit bozukluklarına. *Sağlık & bilim 2022: İç Hastalıkları Acilleri*, 67.

Mustafaoğlu, R., & Tarakcı, E. (2020). Spinal Kord Yaralanmalı Hastalarda Pulmoner Rehabilitasyon Yaklaşımları.

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi *Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 5(3), 299-305.

Önder, E.N.A. & Baskın E. (2023). Renal Tübüler Asidoz. *Türkiye Klinikleri Pediatric Nephrology-Special Topics*, 4(2), 60-66.

Öztürk Sarıkaya Ö (2019) Akut alkol intoksikasyonlarına yaklaşım ve tedavi. Alkol ve Madde Kullanım Bozuklukları Temel Başvuru Kitabı'nda (Yayına hazırlayan: Cüneyt Evren), Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, Ankara

Özcengiz, D. (Ed.). (2021). *Kan Gazı Değerlendirilmesi*. Akademisyen Kitabevi.

Polat, F. R., & Coskunkan, U. (2016). Asit-Baz Homeostazı Ve Bozuklukları. *International Journal of Basic and Clinical Medicine*, 4(1).

Sargın, G., Yavaşoğlu, İ., Kadıköylü, G., & Bolaman, Z. (2011). Laktik Asidoz: Olgular Üzerinden Kısa Bir Gözden Geçirme. *Turkish Journal of Medical & Surgical Intensive Care Medicine/Dahili ve Cerrahi Yoğun Bakım Dergisi*, (3).

Serdar, O. L. T. (2023). Adrenal Bez Hastalıkları. *Sağlık & Bilim 2023: İç Hastalıkları-I*, 7.

Şener, A., Erdaoğan A. (Eds.). (2021). *Acil Serviste Klinik Toksikoloji*. Akademisyen Kitabevi.

Tinawi, M. (2021). Pathophysiology, evaluation, and management of metabolic alkalosis. *Cureus*, 13(1).

BÖLÜM VIII

Hiponatremi

Duygu FELEK⁸

Giriş

Sıvı elektrolit dengesi bozukluklarından birisi olan hiponatremi; kandaki serum sodyum miktarının beklenen aralığın altında olmasıdır. Klinik pratikte en çok rastladığımız elektrolit bozukluğudur. Genellikle asemptomatik seyretmekle birlikte; plazma Na değerinin 135 mEq/L altında olması hiponatremi tanısı koydurur (Tekin, 2023). Sodyum düzeyine bağlı olarak hiponatremi derecesi sınıflandırılır. Serum Na konsantrasyonu 130-135 mEq/L aralığında hafif, 125-129 mEq/L aralığında orta, 125 mEq/L altında ise derin ve ciddi hiponatremi olarak nitelendirilir.

Sodyum ve su birlikte transport olduğundan; vücut suyu ile birlikte sodyum konsantrasyonu değerlendirilerek hiponatremiyi

⁸ Dr.Öğr.Üyesi Duygu FELEK, Yozgat Bozok Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yozgat/Türkiye, Orcid: 0000-0002-7689-4552, duygu.felek@yobu.edu.tr

tariflemek en doğru yaklaşım olacaktır (Miller, Rushlow & Stacey, 2023)

Vücutta su ve sodyum dengesi çok önemlidir. Osmotik gradyente göre sodyum hücre zarından enerji bağımlı Na/K-ATPaz aracılığıyla transport olmaktadır. Su izotonik durumu korumak için serbest bir şekilde hücre zarından taşınabilir. Vücudun ana katyonu Na olduğundan; osmolarite hiponatremik hastalarda önemli olup hesaplaması yapılmalıdır (Alphan, 2024).

Osmolarite $[2\text{Na} + \text{Glukoz} / 18 + \text{BUN} / 2.8]$ formülü ile hesaplanır. Normal değeri 280-295 mOsm/L ‘ dir. Alkol kullanımı varsa hastanın etanol/ 4.6 formüle eklenir.

Hiponatremide klinik belirti ve bulgular

Hiponatremide en erken bulgular bulantı, kusma, halsizliktir. Sodyum değeri ile ilişkili olarak konfüzyon, letarji, stupor ve komaya kadar klinik bozulabilir. Ek olarak nöromuskuler sistemde kas krampları, koordinasyon ve yürüme bozuklukları da gözlenebilir. Ancak semptomlar non spesifik olup, şüphelenilmediği takdirde tanı konması güçtür.

En korkulan klinik bulgusu beyin ödemi gelişimidir. Sodyum değerine bağlı olarak özellikle sodyum 125 mEq/ L altında nörolojik semptomlar açısından hasta daha yakın takip edilmeli derhal tedavi protokolü oluşturulmalıdır.

Hiponatremi saptanan bir hastada bakılması gereken tetkikler

-Serum elektrolitlerinden potasyum ve magnezyum başta olmak üzere bakılmalı ve asit baz bozukluğu yönünden kan gazı değerlendirilmelidir.

-Serum glukoz, BUN, kreatin, serum proteinleri ve kan lipit düzeyleri biyokimyasal analizle değerdendirilmelidir.

-İdrar tetkiki yapılarak idrar sodyumu ve fraksiyone sodyum atılımı ve idrar osmolaritesi hesaplanmalıdır.

-Gerekli durumlarda tiroid fonksiyonları, adrenal bez ve hipofiz bezi değerdendirilmeli serum ürik asit düzeyi bakılmalıdır.
(Bhasin & ark, 2022)

Hiponatremiye sebep olan ilaçlar

*ADH benzeri etki gösteren ajanlar

-Oksitosin

-Vazopressin

*ADH sekresyonunu atıran ajanlar

-Barbütürat

-Karmazepin

-Haloperidol

-Fluoksetin

-Nortriptilin

-Amitriptilin

-Morfin

-Vinkristin

-Siklofosfamid

-Klorpropamid

-Klofibrat

-Nikotin

-Kolşisin

*ADH etkisini renal sistemde potansiyalize eden ajanlar

-Klorpropamid

-Siklofosfamid

-İndometazin

*Diğer ilaçlar

-Tolbutamid

-Fenformin

-Tiazidler

-Metolazon

-Asetaminofen

(Akman & Güven, 2001)

Volüm durumuna göre hiponatremiler

Volüm durumu değerlendirmesi yapılırken iyi bir gözlem ve fizik muayenenin önemi ortadadır. Ancak bazen ayırım yapılamaz ve yapılamayan hastalarda ekstraselüler volüm değerlendirmesi için ek yöntemlere başvurulması gerekir. Bu gibi durumlarda sanral venöz basınç ölçümü, kardiyak kateterizasyon gibi arteriyel dolaşımı değerlendirebildiğimiz uygulamalara ihtiyaç duyulur. Genellikle bu yöntemlere gerek kalmaksızın hekim hastanın volüm yükünü belirleyerek ayırıcı tanıyı klinik pratikte kolaylıkla yapabilmektedir. (Ergin, Okgün & Zaman, 2022)

TABLO 1: Volüme göre hiponatremi sınıflandırılması

Hipovolemi		Övolemi	Hipervolemi	
İdrar Na > 20	İdrar Na < 20	İdrar Na < 20	İdrar Na > 20	İdrar Na < 20
Tuz kaybettiren nefropatiler	Ekstrarenal patolojiler	Glukokortikoid eksikleri	Akut böbrek yetmezliği	Nefrotik sendrom
Diüretik ajan kullanımı	Kusma	Tiroid fonksiyon bozukluğu (hipotiroidi)	Kronik böbrek yetmezliği	Karaciğer sirozu
Serebral tuz kaybı	Diyaire	Uygunsuz ADH sendromu		Konjestif kalp yetmezliği
Asit baz bozuklukları	Peritonit	İlaçlara sekonder		
Osmotik diürez yapıcı nedenler	Pankreatit	Su intoksikasyonu		
Mineralokortikoid yetmezliği	3. boşluk sıvı kaybı yapan sebepler			

Hipovolemik hiponatremi

Plasma osmolaritesi ve hücre içi osmolarite arasındaki farka göre düfüze olan su volüm durumunda değışikliklere sebep olarak farklı tablolarda karşımıza gelir. Sodyumun volüm durmununa göre yoğunluğunun esas alındığı bu ayırmda esas patoloji volüm kaybı ile ilişkili olduğundan, bu kayıp esnasında sodyum suya göre daha fazla kaybedildiğinden volüm durumu düşük bir hiponatremi meydana gelir. (Ulupınar, Özbay & Gençöğlü, 2020).

Bakılan idrar sodyumuna göre ekstrarenal ve renal olarak kendi içerisinde sınıflandırılır. Ekstrarenal kayıplardan gastrointestinal sistem kayıpları olmak üzere 3. Boşluk kayıpları açısından etyoloji araştırılması yapılmalıdır. Renal kayıplarda idrarla aşırı sodyum kaybı ve ADH (antidiüretik hormon) salgısında artış sonucunda tuz kaybı ile seyreden nefropatiler olmak üzere yüksek osmotik maddeye ve diüretik kullanımına sekonder hiponatremi gelişebilir. Bir diğer renal hipovolemik hiponatremi sebebi ise serebral tuz kaybı olup; santral patoloji neticesinde gelişen natriüretik peptit artışı ile hiponatremi gelişen durumdur. Uygunsuz ADH ile ayırımı önemlidir. Başta volüm durumları olmak üzere birçok farklı noktası olan bu iki patolojiyi ayırmak için gerekli ipuçları verilecektir. (Başal, 2021) (Tablo 2)

Serebral tuz kaybında patofizyoloji gelişen beyin hasarı ile salgılanan natriüretik peptitler böbrek üzerinde natriüze yol açarlar. Ayrıca santral hadise sebebiyle sempatik invazyonlar azalır ve renal perfüzyon ile glomerular filtrasyon artar. Serebral tuz kaybı böbrek fonksiyonları sağlıklı olan ciddi nörolojik hasarı mevcut olan sodyum ve su kaybı ile giden bir patolojidir. (Verbalis, 2020)

TABLO 2:Serebral tuz kaybı ve Uygunsuz ADH ayırıcı tanı

Serebral tuz kaybı	Uygunsuz ADH
Sodyum düşük	Sodyum düşük
Serum osmolaritesi düşük	Serum osmolaritesi düşük
İdrar sodyumu artmış	İdrar sodyumu artmış
İdrar osmolaritesi artmış	İdrar osmolaritesi artmış
Hücre dışı sıvı volümü düşük	Hücre dışı sıvı volümü yüksek
CVP azalmış	CVP normal/artmış

Serebral tuz kaybı ile uygunsuz ADH ayrımı önemlidir. Tedavi moliteleri ve yaklaşımları da farklıdır. Serebral tuz kaybında hızlı bir şekilde Na içeriği yüksek sıvılar ile hidrasyon yapılırken, uygunsuz ADH da sıvı kısıtlaması primer tedavi seçeneğidir.

Tuz kaybı ile seyreden nefropatiler; böbrek hastalığına sekonder elektrolit imbalansı izlenen klinik bir patolojidir. Hiponatreminin yanı sıra hipokloreminin de eşlik ettiği polidipsi, poliüri ile seyreden dolaşım bozukluğuna sebep olan patolojidir.

- Tübüloinretisyal hastalıklar (Akut tübüler nekroz)
- Reflü nefropatisi
- Medüller kistik hastalık ile karşımıza gelebilir.

Yukarıda bahsi geçen renal nedenler dışında; Addison, Uygunsuz ADH, Serebral tuz kaybı ve diüretik kullanımı idrar sodyumunun yüksek olduğu durumlarda düşünülmesi gereken patolojilerdir. Bu patolojilerde idrar sedimentini iyi değerlendirmek oldukça önemlidir.

Övolemik hiponatremi

Hipovolemi ile hipervolemi arasında, minimize hipervolemik olup aslında tam anlamıyla hipervolemik olarak nitelendirilemeyen gruptur. Total vücut suyu artmıştır. Sebep olan başlıca durumlar;

- Uygunsuz ADH sendromu
- Tiroid fonksiyon bozuklukları (hipotiroidi)
- Glukokortikoid eksikliği

Uygunsuz ADH

İlk olarak Bartter ve Schwartz tarafından tanımlanan ADH sürekli salınımı ile karakterize övolemik hastalarda en sık hiponatremi sebebidir. ADH, vücuttaki su metabolizmasını düzenleyen hormondur. Hipotalamusta susama merkezi ile birlikte vücut su regülasyonunda görevlidir. Dehidratasyon ve osmolarite artışında önce susama ardından ADH salınımı ile vücut suyu düzenlenir. ADH'ın büyük kısmı karaciğer ve böbreklerde yıkıma uğrar.

Uygunsuz ADH; Hipotalamusta ADH' ın kontrolsüz ve düzensiz salınımı ile giden bozukluktur. Genellikle malignitelere bağlı gelişebildiği gibi akciğer ve santral sinir sistemi hastalıklarına da sekonder olarak gelişebilir. Antikonvulzanlar, antidepresanlar, antipsikotikler, opiyatlar, proton pompa inhibitörleri, vazopressin,

desmopressin, oksitosin, siklofosfamid başta olmak üzere birçok ilaç bu duruma sebep olabilir. En çok sebep olan tümörler; akciğer küçük hücreli kanser başta olmak üzere karsinomlar, lenfoma akla gelmelidir. (Örüm, 2020)

Klinikte nörolojik semptomlar olabildiği gibi beyin ödemi gelişimi açısından dikkatli olunmalıdır. Tanısında Schwartz tanı kriterleri kullanılır. (Çağlar & Güler, 2024)

TABLO 3: Schwartz tanı kriterleri

Tanısal kriterler	Destekleyici kriterler
Serum osmolaritesi < 275 mOsm/kg	Serum ürik asit < 4 mg/dL
Klinik övolemik	BUN < 10 mg/dl
İdrar osmolaritesi > 100 mOsm/ kg	FENa>%1,
İdrar sodyumu > 40 mmol/ L	FEN Ure > %55
Normal tiroid ve adrenal fonksiyonlar	Sıvı kısıtlaması ile hiponatremide düzelme olması
Diüretik kullanımı son bir hafta içinde olmaması	İzotonik mayı ile hiponatremi de düzelme olmaması
Potasyum normal olması	
Asit baz bozukluğu olmaması	

Bir diğer övolemik hiponatremi sebebi de ilaç ilişkisidir. Kullanılan ilaçlara sekonder gelişebilir (Örüm, 2020). Ayrıca strese sekonder göreceli kortizol düşüklüğü de övolemik hiponatremi etyolojisinde rol oynamaktadır. Tedavide öncelikli olarak sıvı kısıtlaması kullanılır. Yanıt alınamayan hastalarda sodyum tedavisi ile birlikte furosemid kombinasyonu kullanılabilir. Yine yanıt alınamıyorsa vazopressin analogları kullanılabilir. Ancak bu ajanlar kullanılırken sıvı kısıtlaması yapılmamalıdır (Martinez & ark, 2024; Örüm, 2020)

Vazopressin analogları

Tolvaptan; V2 reseptör antagonisti olup, hastalarada sıvı kısıtlaması yapmaksızın hastane şartlarında oral olarak başlanan ajandır. Tedavi süresi 30 günü geçmeyecek şekilde uygulanmalıdır.

Konivaptan; V1a ve V2 antagonisti olup; hastalarada sıvı kısıtlaması yapmaksızın hastane şartlarında intravenöz olarak başlanan ajandır. Tedavi süresi 5 günü aşmamalıdır.

Vaptan kullanımıyla serum sodyum yükselmesi 3-7. Günlerde başlamakla birlikte 1 ayda plaseboya göre Na düzelmesi izlenmiştir. Vaptan kullanımda polidipsi, poliüri, halsizlik gibi nonspesifik semptomlarla birlikte tolvaptanın karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme yaptığına dair veriler mevcuttur. Bu nedenle 1 ayın üzerinde fetal karaciğer hasarından korumak için dikkatli olunması gerekmekte ve 1 ayın üzerinde tedavinin sonlandırılması önerilmektedir. (Cerit & Yetkin, 2021)

SGLT2 inhibitörleri ve uygunsuz ADH

Sodyum–glukoz kotransporter 2 inhibitörleri glikozüri ile birlikte elektrolit klirensi olmaksızın su atılımını artırmakta, osmotik diürece sebep olmaktadır. Uygunsuz ADH hastalarında ayaktan takip edilebilecek hiponatremi durumunda diyabetik hastada ilaç düzenlenmesi SGLT-2 yönünde değiştirilebilir veya tedavi almıyorsa tercih edilebilir. Diyabetik olmayan hasta grubunda kullanılabilirliğine dair öngörüler mevcut olsa da tolvaptan yerine kullanımı için klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Ancak klinikte vaptanların kullanımı bu hasta grupları için oldukça umut verici olmaktadır. (Eren, Kumru & Keven, 2023)

Hipervolemik hiponatremi

Hipervolemik hiponatremi de hastalarda hem total vücut suyu hem de sodyum düzeyi artmıştır. Fizik muayene de hastada yüklenme bulguları mevcuttur. Altta yatan sebepler renal veya renal dışı olarak ayrılabilir. Eğer idrar sodyumu düşük ise konjestif kalp yetmezliği, nefrotik sendrom ve siroz ön planda düşünülmesi gereken hastalıklardır. İdrar sodyumu yüksek ise renal patolojilerden böbrek yetmezliği açısından değerlendirme yapılması önerilir.

Hipervolemik hiponatremiye yaklaşırken, diüretik ajanlardan faydalanılır, sodyum ve sıvı kısıtlaması yapılır, ancak asıl tedavi altta yatan hastalığın tedavisidir. Diüretik tedaviye yanıtız bireylerde vazopressin analogları tedavide kullanılabilir.

Egzersiz ilişkili hiponatremi

Aşırı egzersiz sonucu artan ADH sekresyonuna sekonder ve terleme kaybedilen sodyum sonucunda yeterli uygun hidrasyon sıvısı almadıklarında hipovolemik veya hipervolemik hiponatremi ile karşımıza gelebilir. Sporcuların ve eğitimcilerin bu koda bildirilendirilmesi ve gerekli önlemlerin alınması önemlidir (Çelik,2020)

Hiponatremik hastaya yaklaşım;

Hiponatremik bir hasta ile karşılaştığımızda ilk olarak hastanın serum osmolaritesine göre değerlendirmesi yapılmalıdır. Hastalar hipozmolar/ izozmolar/ hiperosmolar hiponatremi olacak şekilde sınıflandırılmalıdır.

---Hipoosmolar hiponatremi (<280 mOsm/kgH₂O) gerçek hiponatremi olarak kabul edilir ve değerlendirilmeye alınır.

---İzoosmolar hiponatremi (280-295 mOsm/kgH₂O)
psödohiponatremi olarak kabul edilir ve hiperlipidemi, hiperproteinemi gibi sekonder sebepler düşünölmelidir.

Serum trigliserid düzeyindeki her 500 mg/dl artış serum Na düzeyini yaklaşık 1mEq/L düşürürken, serum protein değeriindeki her 0,25 gr/dl artış serum Na düzeyinde 1mEq/L düşüşe yol açar. Bu durumlarla ailevi hipertrigliseridemilerde, para proteinemilerle giden hastalıklarda ve intravenöz immünglobulin alan bireylerde karşılaşabiliriz.

---Hiperosmolar hiponatremi (>295 mOsm/kgH₂O)
translokasyonel hiponatremi olarak bilinir.

Radyolojik kontrast madde, glikoz, mannitol gibi osmolaritesi yüksek maddelerin intraselüler sıvıyı etkilemesiyle gelişen hiponatremidir. (Cerit ve Yetkin, 2021) klinikte en çok hiperglisemik hastalarda karşılaştığımız bu tabloda glisemi durumunda düzeltilmiş Na hesaplanmalıdır.

Düzeltilmiş Na= Ölçülen Na+ 2,4x[(ölçülen glukoz-100)/100]



İkinci değeriendirilecek parametreye hastanın volüm durumu olmalıdır. Hastalar volüm durumuna göre hipovolemik / övolemik / hipervolemik olarak sınıflandırılır.

---Hipovolemik hiponatremi düşünölüyorsa idrar sodyumu bakılarak ön tanı oluşturulmalıdır.

İdrar $\text{Na} < 20$ ise; kusma, ishal, yanık, peritonit, pankreatit, ileus gibi sıvı kayıplarının fazla olduğu patolojiler akla gelmelidir,

İdrar $\text{Na} > 20$ ise; diüretik madde kullanımı, tuz kaybı ile giden patolojiler, aldosteron eksikliği (Addison), glikozüri akla gelmelidir.

---**Övolemik hiponatremi** düşünülüyorsa idrar Na genellikle 20'nin üzerinde olup; uygunsuz ADH sendromu, hipotiroidizm gibi hastalıklar akla gelmelidir.

---**Hipervolemik hiponatremi** düşünülüyorsa yine idrar sodyumu bakılarak;

İdrar $\text{Na} < 20$ ise; konjestif kalp yetmezliği, siroz ve nefrotik sendrom açısından hasta değerlendirilmelidir.

İdrar $\text{Na} > 20$ ise; böbrek yetmezliği açısından hastanın değerlendirilmesi önerilir. (Cerit & Yetkin, 2021)



Hiponatremi yapacak sebep ön tanı olarak saptandıktan sonra tedavi şeması şekillendirilirken; hastanın **akut** veya **kronik** hiponatremi açısından değerlendirilmesi yapılmalıdır.

Etyolojiye göre tedavi değiştiği gibi hiponatremi gelişme süresi de tedaviyi etkileyen faktörlerden birisidir.

Eğer hiponatremi 48 saat içerisinde gelişti ise akut, 48 saatten daha uzun süredir mevcut ise kronik olarak nitelendirilmektedir.



Sodyum seviyesine göre hiponatreminin ciddiyeti değerlendirilmesi ardından semptomatik olup olmama durumuna göre tedavi modalitesi şekillendirilmelidir.

Akut gelişen ciddi bir hiponatremi durumunda hipertonic solüsyon ile serum sodyumu 1-2 mEq olacak şekilde artış totalde 4-6 mEq hedeflenerek replasman yapılması önerilir.

Ardından etyolojiye göre tedavi planlanması yapılmalıdır. Kronik gelişen bir hiponatremide ise; hastanın sodyum açığı hesaplanarak ilk 24 saatte 8-10 mEq/ L ilk 48 saatte 18 mEq/ L aşılmayacak şekilde yavaş düzeltilme yapılması önerilir.

Na açığı =(hedef sodyum- hasta sodyumu) x 0,6 x vucut ağırlığı

Hiponatremi tedavisi

Tedavisinde ilk yapılacak yaklaşım basamakları takip edilerek etyolojinin belirlenmesidir. Akut ve kronik ayrımı yapıldıktan sonra, semptomatik hastada ve semptomatik olmayan hastada klinik belirlenerek tedaviye başlanmalıdır.

Hasta akut ve semptomatik hiponatremi ile geldiğinde serum sodyumu yükseltilmesi ile hasta dramatik düzelir. Tedavide seçilecek hipertonic solüsyon yoğunluğuna ve verilmesi gereken mayiye göre değiştirilebilir. Volüm yükü artmış az volümle sodyum yükseltmek istenen hastada %3 NaCl tercih edilirken, volüm açısından risk teşkil etmeyen veya hidrasyonda yapma gerekliliği

duyduğumuz hastada %0,9 NaCl çözeltisi tercih edilmelidir. %3 NaCl verilecekse kiloya 5-6 ml olacak şekilde; % 0,9 NaCl çözeltisi tercih edilecekse kiloya 20-30 ml olacak şekilde mayi 20-60 dakika içerisinde verilmesi uygundur. Klinik düzelme sağlanamaz ise tedavi tekrarlanır ancak yine düzelme sağlanamazsa başka patolojiler açısından etyoloji tekrar gözden geçirilmelidir. Ancak medikal tedaviye yanıt alınırsa sodyum defisiti hesaplanarak kronik hiponatremi prokolü gereği sodyum replasmanı yapılmalıdır. sodyum saatte 0,5 meq/L veya günde 12-15 meq/L' yi aşmayacak şekilde serum sodyumu yükseltilmelidir.

Hasta akut hiponatremi tablosunda ve asemptomatik ise serum sodyumu daha güvenli olacak şekilde saatte 0,5 meq/L; günde 12meq/L'yi aşmayacak şekilde düzeltme sağlanabilir.

Kronik hiponatremide düzeltme sodyum defisiti hesaplanarak güvenli bir şekilde yapılmalı ve etyoloji tedavisi yapılarak sodyum defisitindeki düzelmeye katkı sağlanmalıdır. (Akman & Güven, 2001)

Intravenöz sıvılardaki sodyum yükünün hesaplanması

Serum içeriğindeki sodyum miktarını ölçerken Anroque Madias Formülü kullanılır.

Serum sodyumundaki değişiklik= (infüzat sodyum-serum sodyum)/(total vücut suyu+1)

%3 NaCl için 513 mmol/L infüzat sodyumu kabul edilir.

%9 NaCl için 154 mmol/L infüzat sodyumu kabul edilir.

Total vücut suyu vücut ağırlığının %60'ı olarak alınmalıdır.

Örneğin; 70 kg bir birey serum sodyum düzeyi 112 meq/L olarak başvurduğunda bu hastaya sodyumu 1mEq/L yükseltebilmek için yapılması gereken replasmanın miktarı hesaplamasında;

Total vücut suyu 42 olarak hesaplanır.

%3 NaCl replasmanı yapılacaksa; 1 lt %3 NaCl vererek serumda

$513-112/42+1=9,3$ mEq/L artırabiliriz.

Serum sodyumunu 1 mEq/L artırmak için ise;

$1 \times 1000 / 9,3 = 107,5$ Ml/st sonucuna ulaşırız.

Sonuç bu hasta için hedef serum sodyumunu saatte 1 mEq/L artırmak ise 107,5 mL/st hızında %3 NaCl infüzyonu yapmak gereklidir (Cerit & Yetkin, 2021).

Hiponatremi komplikasyonları

Tedavi edilmemiş bir hiponatreminin sebep olduğu patolojilerin yanı sıra hızlı düzeltilen sodyum değerinin de yol açtığı komplikasyonlar mevcuttur. En çok karşımıza akut beyin ödemi ve osmotik demiyalizasyon sendromu olarak bilinen santral pontin miyelinozis gözlenmektedir.

Osmotik demiyalizasyon sendromu

Hızlı düzeltilen sodyum metabolizması sonucunda genelde düzeltilmeyi takiben 24. Saatte ortaya çıkan pons ve serebellar düzeyde hasara sebep olan bir hadisedir. Tanısı klinik ile konmakla beraber bir süre sonra yapılan nörolojik görüntülemelerde beyinde etkilenen alanlar gözlenebilir. Radyolojik olarak osmotik demiyelinizasyon sendromu tanısında en duyarlı yöntem manyetik rezonanstır. Genellikle simetrik ve iyi sınırlı bir tutulumu sebep olur.

Erken tanısı için difüzyon manyetik rezonans görüntüleme bulgu verebilir. Kliniği paraliziden komaya kadar değişken bir durum gösterebilir. Klasik olarak öncelikle nöbetler ve ensefalopati ile giden yavaş düzelen bir klinik sergilerken, ardından dizatri, disfaji, okulomotor disfonksiyon ile kendini gösteren ciddi klinikle prezente olabilir. Geri dönüşümsüz hasara sebep olabildiğinden dolayı gelişmeden önlenmesi tedavinin dikkatli yapılması önemlidir. Osmotik santral demiyelinizasyon gelişme riski fark edilirse hekim tarafından desmopressin ve dekstroz mayi desteği verilerek, sodyum yükü azaltılabilir, klinik fayda sağlanabilir. (Gökçe & Beyhan, 2023)

Hiponatremi klinik pratikte en sık gelişen elektrolit bozukluğu olup, hastane yatışlarının %30' unda gözlenebilen bir patolojidir. Özellikle nörolojik morbidite ve mortalite açısından yüksek risk taşımakla birlikte özellikle hastanede yatan hastalarda sıklığı arttığından düşme, osteoporoz, nörolojik tutulumu sekonder yürüme bozuklukları, bilişsel fonksiyon bozuklukları gibi önemli morbiditeye sebep olmaktadır. (Martin & ark, 2022)

Karaciğer transplantasyonunda sodyumun yeri

Karaciğer transplantasyonunda prognoz değerlendirmede kullanılan MELD skorlamasında sodyum eklenmesiyle birlikte klinik bilgi sağlamaktadır. Bu hasta grubunda sağkalım tahmininde bulunmak için oldukça değerlidir. Hiponatreminin karaciğer transplantasyonundaki hastalarda prognozda ne kadar önemli bir yer tuttuğuna dair literatür verileri mevcuttur. (Erkoç, Başkan & Altunbaş ark, 2022)

Vücuttaki elektrolitlerin normal değerleri

Sodyum	135-145 mEq/L
Potasyum	3.5-5.0 mEq/L
Klor	98-107 mEq/L
Bikarbonat	22-28 mEq/L
Kalsiyum	8.5-10.5 mg/dl
Fosfor	2.5-4.5 mg/dl
Magnezyum	1.8-3 mg/dl
Osmolarite	280-295 mosm/kg

Kaynakça

Akman, S., & Güven, A. G. (2001). Hiponatremi: Klinik değerlendirme ve tedavi. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 10(2), 68-72.

Alphan, M. E. (2024). Su, elektrolitler ve asid baz dengesi. *Temel Beslenme İlkeleri ve Laboratuvar Uygulamaları*, 183.

Başal, F. B. (2021). Hiponatremi (Uygunsuz Anti-Diüretik Hormon Sekresyon Sendromu). *Türkiye Klinikleri Medical Oncology-Special Topics*, 14(3), 24-28.

Bhasin-Chhabra, B., Veitla, V., Weinberg, S., Koratala, A. Demystifying hyponatremia: A clinical guide to evaluation and management. *Nutr Clin Pract*. 2022 Oct;37(5):1023-1032. doi: 10.1002/ncp.10907. Epub 2022 Aug 29. PMID: 36036229.

Cerit, E. T., & Yetkin, İ. (2021). Güncel Kılavuzlar Eşliğinde Hiponatremik Hastaya Yaklaşım: Geleneksel Derleme. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medicine/Türkiye Klinikleri İç Hastalıkları Dergisi*, 6(2).

Çağlar, A. A., & Güleriyüz, O. D. (2024). Uygunsuz Antidiüretik Hormon Sendromu ve Serebral Tuz Kaybı Sendromu. *Türkiye Klinikleri Pediatric Emergency-Special Topics*, 5(2), 1-5.

Çelik, N. M. (2020). *Sporcular İçin Hiponatremi ve Tuz*. Akademisyen Kitabevi.

Erkoç, S. K., Başkan, E. B., Altunbaş, Y., Kırımker, E. O., Balcı, D., Bayar, M. K., & Yılmaz, A. A. (2022). Yüksek MELD-Na Skoru ile Canlı Donörden Karaciğer Transplantasyonu Planlanan

Hastalarda Erken Dönem Sonuçlarımız: Tek Merkez Deneyimi. *Journal of Ankara University Faculty of Medicine/Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 75(2).

Eren, Ş. A., Kumru, G., & Keven, K. (2023). Hiponatremiye Klinik Yaklaşım ve Tedavi Seçenekleri: Tek Merkez Deneyimi. *Journal of Ankara University Faculty of Medicine/Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 76(3).

Ergin, E., Okgün, A., & Zaman, F. (2022). Yoğun Bakım Hemşirelerinin Santral Venöz Basınç Ölçümü Hakkındaki Bilgi, Tutum Ve Davranışları. *Izmir Democracy University Health Sciences Journal*, 5(2), 379-390.

Gökçe, E., & Beyhan, M. (2023). Osmotik Demiyelinizasyon Sendromu.

Martin-Grace, J., Tomkins, M., O'Reilly, MW., Thompson, CJ., Sherlock, M. (2022) Approach to the Patient: Hyponatremia and the Syndrome of Inappropriate Antidiuresis (SIAD). *J Clin Endocrinol Metab.*, 14;107(8):2362-2376. doi: 10.1210/clinem/dgac245.

Martínez González, Á., Valle Feijoo, L., de la Fuente Aguado, J., González Nunes, M. (2024). Treatment of hyponatremia due to SIADH with oral urea. *Med Clin (Barc)*, 22;162(6):303-304. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2023.10.017.

Miller NE, Rushlow D, Stacey SK. Diagnosis and Management of Sodium Disorders: Hyponatremia and Hyponatremia. *Am Fam Physician*. 2023 Nov;108(5):476-486.

Örüm, M. H. (2020). Psikotropik ilaçlar ve hiponatremi ilişkisi: bir derleme. *Journal of Medicine and Palliative Care*, 1(3), 71-75.

Tekin, Y. K. (2023). Acil Serviste Hiponatremi/Hipernatremi Yönetimi. *Türkiye Klinikleri Emergency Medicine-Special Topics*, 9(1), 11-18.

Ulupınar, S., Özbay, S., & Gençoğlu, C. (2020). Siklet Sporlarında Dehidrasyon ve Hiponatremi. *Ulusal Spor Bilimleri Dergisi*, 4(2), 103-115. <https://doi.org/10.30769/usbd.782358>

Verbalis, J. G. (2020). The curious story of cerebral salt wasting: fact or fiction?. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 15(11), 1666-1668.

BÖLÜM IX

Myelodisplastik Sendrom Patofizyolojisi, Tanımı ve Sınıflaması

Gülden SİNCAN⁹

Giriş

Myelodisplastik sendrom (MDS) hematopoetik hücrelerde morfolojik displazi, inefektif eritropoez, sitopeni/sitopeniler, genetik anormallikler ve akut myeloid lösemiye (AML) dönüşüm riskinde artış olan klonal bir myeloid neoplazmdır. İlk olarak 1953 yılında Block ve arkadaşları tarafından prelösemi olarak isimlendirilmiştir (Block, Jacobson & Bethard, 1953). Daha sonra farklı isimlerle tanımlanmış ve 1982 yılında Bennett ve arkadaşları tarafından ilk kez myelodisplastik sendrom olarak isimlendirme yapılmıştır (Bennett, Catovsky & Daniel, 1982). 2022 yılında ise Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından myelodisplastik neoplazm olarak isimlendirme yapılması ve kısaltma olarak yine MDS'nin kullanımı önerilmiştir (Khoury & ark, 2022). 2022 yılında Uluslararası Konsensus ise myelodisplastik sendrom isimlendirmesinin devam etmesini önermiştir (Arber & ark, 2022).

⁹ Doç. Dr., Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bölümü, Erzurum/Türkiye, Orcid: 0000-0002-7671-7628

Epidemiyoloji

Amerika Birleşik Devletleri'nde, MDS insidansı yılda 4,1-4,6/100000 iken Avrupa'da 1,24-3,7/100000'dir. MDS sıklığı giderek artmaktadır ve bu durum uzayan insan ömrü ile ilişkilendirilmektedir. İlerleyen yaşla beraber görülme sıklığı artar ve tanı anında ortalama yaş 70 yaş'dır. 50 yaşından küçük bireylerde sekonder MDS sözkonusu değilse nadir olarak görülür. Erkeklerde kadınlara göre daha sıktır (del5q pozitifliği olan olgular dışında).

Klinik bulgular

MDS'nin temel klinik bulguları sitopeni ile ilişkili semptomlar, otoimmün anormallikler, cilt bulguları ve kazanılmış hemoglobin H hastalığıdır. Anemi MDS'de en sık görülen sitopenidir ve sıklıkla halsizlik, yorgunluk, efor kapasitesinde azalma, egzersiz intoleransı ve bilişsel fonksiyonlarda bozukluğa neden olur (Goldberg, Chen & Corral, 2010, Sekeres & Taylor, 2022). Lökopeni ile ilişkili olarak sık tekrarlayan veya tedaviye dirençli enfeksiyonlar ve trombositopeniye bağlı olarak diş eti kanaması, menometroraji ve kolay morarma gibi bulgular gelişebilir. En sık bakteriyel enfeksiyonlar görülür ve cilt en sık etkilenen bölgedir (Dayyani, Conley & Strom, 2010). Enfeksiyon ilişkili ölümlerin yaklaşık %40'ından ise pnömoni sorumludur (Toma, Fenaux & Dreyfus, 2012).

MDS olgularının yaklaşık %10-20'sinde otoimmün hastalıklar gözlenir (Grignano, Jachiet & Fenaux 2018). Romatoid artrit, romatizmal kalp hastalığı, pernisiyöz anemi ve psöriazis MDS olgularında görülen otoimmün hastalıklardandır.

Edinilmiş hemoglobin H hastalığı MDS olgularının <%10'un da görülür (Steensma, Porcher & Hanson, 2007, Steensma, Viprakasit & Hendrick, 2004).

Sweet sendromu MDS olgularında görülen cilt bulgularındandır ve AML'ye dönüşüm habercisi olabileceği için önemli bir bulgudur (Grignano, Jachiet & Fenaux, 2018).

Fizik muayene bulguları

Olguların fizik muayene bulgularında anemi ile ilişkili olarak cilt ve konjunktivalarda solukluk, taşikardi, sistolik üfürüm, trombositopeni ile ilişkili olarak peteşi, purpura ve ekimoz görülebilir. Hepatomegali, splenomegali ve lenfadenomegali beklenen bulgu değildir.

Doç. Dr., Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bölümü, Erzurum/Türkiye, Orcid:0000-0002-7671-7628

Etiyoloji ve patofizyoloji

MDS patofizyolojisinde ileri yaş, çevresel faktörler, epigenetik değişiklikler, artmış vaskülarite, DNA hasarı, apoptozis anormallikleri, immün sistem yanıtında bozulma ve kemik iliği mikroçevresinin anormallikleri rol oynar (Platzbecker, Meredyth-Stewart M & Ehninger, 2007). Fanconi anemisi, dizkeratozis konjenita, nörofibromatozis tip I, Shwachmann-Diamond ve Diamond-Blackfan sendromu gibi herediter hastalıklar MDS' ye neden olabilir. Sekonder (tedavi ile ilişkili) MDS ise özellikle alkilleyici kemoterapötik ajanlar (busulfan, prokarbazin, nitrozürel, platinler, melfalan, siklofosamid, ifosfamid, klorambusil gibi), topoizomeras inhibitörleri veya radyoterapinin neden olduğu DNA hasarına bağlı olarak gelişebilir. Sekonder MDS bu nedenle genellikle daha kompleks sitogenetik anomalilerle karakterizedir. Giderek kullanımı artan radyonüklid tedavilerin de uzun vadede MDS için zemin oluşturabileceği unutulmamalıdır.

Sağlıklı bir bireyin hematopoetik kök hücre havuzunda yaklaşık 50000-200000 hematopoetik kök hücre vardır (Jaiswal & Ebert 2019). Bu hücrelerin herbiri 10 yıl içerisinde bir tane protein kodlayıcı mutasyon kazanır. Dolayısıyla 70 yaşındaki bir kişinin hematopoetik kök hücre havuzunda yaklaşık 350000 ile 1.4 milyon protein kodlayıcı mutasyon gelişir (Jaiswal & Ebert 2019). Ayrıca ilerleyen yaşla birlikte DNA hasarını tamir kapasitesi azalır ve olumsuz mikroçevresel özellikler artar.

Kemik iliği mikroçevresindeki anormallikler MDS patofizyolojisinde önemli rol oynar. MDS ile ilgili yapılan klinik

çalışmalarda ki en büyük zorluklardan biri de, in vitro ortamda kemik iliği mikroçevresini oluşturmanın maliyetinin yüksek olmasıdır. Düşük riskli MDS’de interlökin (IL) 7, IL8 ve IL12 gibi proinflatuvar sitokinler artar (Kouroukli & ark, 2022). Sitotoksik T hücreleri aktive olur (Kouroukli & ark, 2022). MDS hücrelerinin yüzeyinde bulunan ve bu hücreleri apoptozis ve fagositoza karşı koruyan tümör nekrotizan faktör reseptörü (TNFR) 1-alfa ve Fas reseptörlerinin duyarlılığı artar. Tüm bu faktörlerin sonucunda düşük riskli MDS’de inflamatuvar bir ortam, artmış sitotoksisite ve apoptozis sözkonusudur. Yüksek riskli MDS’de ise IL10, transforme edici büyüme faktörü (TGF) beta gibi immunsupresif sitokinler artar. MDS hücrelerini apoptozis ve fagositoza karşı koruyan TNFR2 VE CD47 reseptörlerinin duyarlılığında artış olur (Kouroukli & ark, 2022). Tregs hücreleri artar ve sitotoksik T hücreleri azalır. Bu durum yüksek riskli MDS olgularında apoptozisin azalmasına ve hücre proliferasyonunun artışına neden olur.

Telomerler kromozonların u  kısmında bulunan ve kromozomların yapısal bütünlüğünü ve genetik bilgiyi koruyan kısımlardır. Hücre bölünürken telomer kopyalanmaz ve bu nedenle her hücre b l mesinde telomer kısalır. Bu durum genomik instabilite ve hematopoetik kök hücre havuzunun yenilenme yeteneğinde azalmaya neden olarak MDS’e neden olur (Rollison & ark, 2011).

MikroRNA kodlanmayan kısa RNA’dır ve gen ekspresyonunu düzenler. Hematopoezisin hücre çoğalması ve farklılaşması gibi aşamalarında rol alan yaklaşık 2600 mikroRNA vardır. Bu mikroRNA’ların ekspresyonundaki değişikler MDS’nin patofizyolojisine katkıda bulunur (Veryaskina, 2021).

MDS kök hücreleri aerobik ortamda krebs siklusu yerine pentoz fosfat yolunu kullanır veya laktik asit fermentasyonu yapar. Bu etkiye Warburg etkisi denir ve bu şekilde MDS hücreleri daha dirençli hale gelir (Unterlass & Curtin, 2019).

MDS’li olguların yaklaşık %50’sinde kromozomal anormallikler ve %80-90’ın da ise somatik mutasyonlar vardır (Phrommin & ark, 2020). Y kromozomunun kaybı, monozomi 7,

trizomi 8, delesyon (del) (20q), del13(q) ve del5(q) sık görülen sitogenetik anormalliklerdendir. Mutasyonlardan ise sıklıkla RUNX1, SF3B1, TP53, ZRSR2, DNMT3A, KRAS, NRAS, FLT3 ve EZH2 pozitifliği söz konusudur.

MDS öncüsü durumlar

Son yıllarda hematolojik malignitelerin patofizyolojisi daha iyi anlaşılmıştır ve MDS ve hematolojik malignitelerin öncüsü olan ve MDS ile ayırıcı tanısı yapılması gereken bazı durumlar tanımlanmıştır. Bunlar önemi bilinmeyen idiyopatik sitopeni, önemi bilinmeyen idiyopatik displazi, potansiyeli belirsiz klonal hematopoez ve önemi bilinmeyen klonal sitopenidir (Tablo 1). Potansiyeli belirsiz klonal hematopoez olguları %0,5-1/yıl, önemi bilinmeyen klonal sitopeni olguları %18-95/5 yıl MDS-AML' ye dönüşüm gösterir.

Tablo 1. Myelodisplastik sendrom öncüsü olan veya MDS ayırıcı tanısında yer alması gereken klinik durumlar

Özellik	ICUS	IDUS	CHIP	CCUS
Somatik mutasyon	–	–	+/-	+/-
Klonal karyotipik anormallik	–	–	+/-	+/-
Sitopeni	–	+	–	–
Kemik iliği displazisi	+	–	–	+

ICUS: Önemi bilinmeyen idiyopatik sitopeni

IDUS: Önemi bilinmeyen idiyopatik displazi

CHIP: Potansiyeli belirsiz klonal hematopoez

CCUS: Önemi bilinmeyen klonal sitopenidir

MDS tanısı

Myelodisplastik sendrom tanısındaki en önemli laboratuvar bulgusu sitopenidir. 4 ay veya daha uzun süreli nedeni açıklanamayan sitopenili olguların ayırıcı tanısında MDS düşünülmelidir. Hemoglobın <10g/dl veya nötrofil <1800/ μ L veya trombosit <100000/ μ L olması MDS tanısı için gerekli olan laboratuvar bulgularıdır (Aeber, Orazi & Hasserjian 2022, Khoury, Solary & Abla, 2022). MDS tanısı için sitopeniye eşlik eden displazi gereklidir. Displazinin herhangi bir seride $\geq$ %10 olması yeterlidir (Aeber, Orazi & Hasserjian 2022, Khoury, Solary & Abla, 2022). Sitopeniye eşlik eden displazi yokluğunda tanı için MDS tanımlayıcı genetik anormalliğin olması gereklidir.

MDS sınıflaması

MDS sınıflaması 2022 yılında hem DSÖ hemde Uluslararası Konsensus tarafından güncellenmiştir. Tablo 2’de DSÖ’nün 2022 yılındaki revize ettiği MDS sınıflaması gösterilmiştir (Khoury, Solary & Abla, 2022). Tablo 3’te ise Uluslararası Konsensus’un MDS sınıflaması özetlenmiştir (Aeber, Orazi & Hasserjian 2022).

Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2022 yılı MDS Sınıflaması

MDS Genetik Tanımlı	Açıklama
MDS (5q)	Sitogenetik: 5q delesyonu veya monozomi 5, tek başına veya monozomi 7 veya 7q delesyonu dışındaki bir anormallikle birlikte Blast oranı: Kemik iliğinde <%5 ve periferik kanda <%2
MDS-SF3B1	Sitogenetik: 5q delesyonunun, monozomi 7'nin veya kompleks karyotipin yokluğu Mutasyon: SF3B1 mutasyonu Blast oranı: Kemik iliğinde <%5 ve periferik kanda <%2 Ek özellik: Kemik iliğinde $\geq$ %15 halka sideroblast varlığı bu tanıyı koymak için SF3B1 mutasyonunun yerini alabilir
MDS-biTP53	Mutasyon: $\geq$ 2 TP53 mutasyonu veya TP53 kopya sayısı kaybına veya heterozigotluğun kopya nötr kaybına dair kanıt bulunan bir mutasyon. Sitogenetik: Genellikle karmaşık sitogenetik. Blast oranı: Kemik iliği ve periferik kanda <%20
MDS Morfolojik Tanımlı	
MDS, düşük blastlı	Blast oranı: Kemik iliğinde <%5 ve periferik kanda <%2
MDS, hipoplastik	Kemik iliği hücresellliği $\leq$ %25 (yaşa göre uyarlanmış)
MDS, Artmış blastlı	
MDS-Artmış blastlı-1	Blast oranı: Kemik iliğinde %5-%9 veya periferik kanda %2-%4
MDS-Artmış blastlı-2	Blast oranı: Kemik iliğinde %10-%19, periferik kanda %5-%19 veya %19'a kadar herhangi bir oranda Auer çubuklarına sahip blast
MDS, fibrozisli	Kemik iliği fibrozu (WHO derecesi 2-3) Blast oranı: Kemik iliğinde %5-%19 ve periferik kanda %2-%19

Tablo 3. Uluslararası Konsensus'un MDS Sınıflaması

Grup	Displazi	Sitopeni	Sitoz	PK ve Kİ blast	Sitogenetik	Mutasyon
MDS-SF3B1 mutasyonlu	≥ 1	≥ 1	0	Kİ<%5 PK<%2	İzole del5q, -7/del7q ve kompleks sitogenetik anormallik dışında bir genetik anormallik	Multi hit TP53 ve RUNX1 olmaksızın SF3B1 ($\geq$ %10 VAF)
MDS-del5q	≥ 1	≥ 1	Trombositoz	Kİ<%5 PK<%2	Del 5q mevcut olmalı ve buna -7/del7q dışında bir genetik anormallik eşlik edebilir	Multi hit TP53 olmamalı
MDS NOS, displazisiz	0	≥ 1	0	Kİ<%5 PK<%2	-7/del7q ve kompleks sitogenetik anormallik dışında bir genetik anormallik	Multi hit TP53 olmamalı, MDS-SF3B1 olmamalı (VAF $\geq$ %10)
MDS, NOS tek seride displazili	1	≥ 1	0	Kİ<%5 PK<%2	MDS-del 5q kriterleri dışındaki sitogenetik anormallikler	Multi hit TP53 olmamalı, MDS-SF3B1 olmamalı
MDS-NOS çoklu seride displazili	≥ 2	≥ 1	0	Kİ<%5 PK<%2	MDS-del 5q kriterleri dışındaki sitogenetik anormallikler	Multi hit TP53 olmamalı, MDS-SF3B1 olmamalı
MDS-artmış blastlı	≥ 1	≥ 1	0	Kİ=%5 -9 PK=%2 -9	Herhangi	Multi hit TP53 olmamalı

PK: periferik kan

Kİ:Kemik İliği

VAF: Varyant allelik frekans

Sonuç

MDS heterojen özellikler taşıyan, hematopoetik kök hücrenin klonal malign hastalıklarındandır. Hastaların risk değerlendirmesi için çeşitli skorlama sistemleri kullanılır. Skorlama sistemleri ile risk durumu belirlenen hastalara ise destek tedavisinden allojenik kök hücre nakline kadar geniş yelpazede tedavi seçenekleri sunulur.

Kaynaklar

Block, M., Jacobson, L.O., & Bethard W.F (1953). Preleukemic acute human leukemia, *JAMA*, 152 (11), 1018–28.

Bennett, J.M., Catovsky, D., & Daniel, M.T (1982). Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*, 51, 189-199.

Khoury, J.D., Solary, E., Abla, O., Akkari, Y., Alaggio, R., & Apperley, J.F (2022). The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*, **36**, 1703–1719

Arber, D.A., Orazi, A., Robert P., Borowitz, H.M.J., Calvo, K.R., & Kvasnicka, H.M (2022). International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* , 140 (11), 1200–1228.

Goldberg S.L., Chen E., & Corral M (2010). Incidence and clinical complications of myelodysplastic syndromes among United States Medicare beneficiaries. *J Clin Oncol*, 28, 2847.

Sekeres M.A., & Taylor J (2022). Diagnosis and Treatment of Myelodysplastic Syndromes: A Review. *JAMA*, 328, 872.

Dayyani F., Conley A.P., & Strom S.S (2010). Cause of death in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome. *Cancer*, 116, 2174.

Toma A., Fenaux P., Dreyfus F., & Cordonnier C (2012). Infections in myelodysplastic syndromes. *Haematologica*, 97, 1459.

Grignano E., Jachiet V., & Fenaux P (2018). Autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol*, 97, 2015.

Steensma D.P., Porcher J.C., & Hanson C.A (2007). Prevalence of erythrocyte haemoglobin H inclusions in unselected patients with clonal myeloid disorders. *Br J Haematol*, 139, 439.

Steensma D.P., Viprakasit V., & Hendrick (2004). Deletion of the alpha-globin gene cluster as a cause of acquired alpha-thalassemia in myelodysplastic syndrome. *Blood* 103, 1518.

Grignano E., Jachiet V., & Fenaux P (2018). Autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol*, 97, 2015.

Platzbecker U., Meredyth-Stewart M., & Ehninger G (2007). The pathogenesis of myelodysplastic syndromes (MDS). *Cancer Treatment Reviews*, 33, 53-58.

Jaiswal S., & Ebert B.L (2019). Clonal hematopoiesis in human aging and disease. *Science*. 366(6465), eaan4673.

Kouroukli O., Symeonidis A., Foukas P., Maragkou M.K., & Kourea E.P (2022). Bone Marrow Immune Microenvironment in Myelodysplastic Syndromes. *Cancers*, 2022, 14(22), 5656.

Rollison D.E., Epling-Burnette P.K., Park J.Y., Lee J.H., Park H.Y., & Jonathan K (2011). Telomere length in myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma*. 2011 52(8), 1528-36.

Veryaskina Y.A., Titov S.E., Kovynev I.B., Fedorova S.S., Pospelova T.I., & Zhimuley I.F (2021). MicroRNAs in the Myelodysplastic Syndrome. *Acta Naturae*, 2021, 13(2), 4-15.

Unterlass J.E., & Curtin N.J (2019). Warburg and Krebs and related effects in cancer. *Expert Rev Mol Med*, 21, e4.

Phrommin S., Tantiworawit A., Rattanathammethee T., Puaninta C., Pangjaidee N., & Aungsuchawan S (2020). Chromosomal Abnormalities in Myelodysplastic Syndrome Patients in Upper Northern Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev*, 21(3), 639-645.

Aeber D.A., Orazi A., & Hasserjian R.P (2022) International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*, 140, 1200.

Khoury J.D., Solary E., & Abla O (2022). The 5 th edition of the World Health Organisation Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*, 36, 1703.