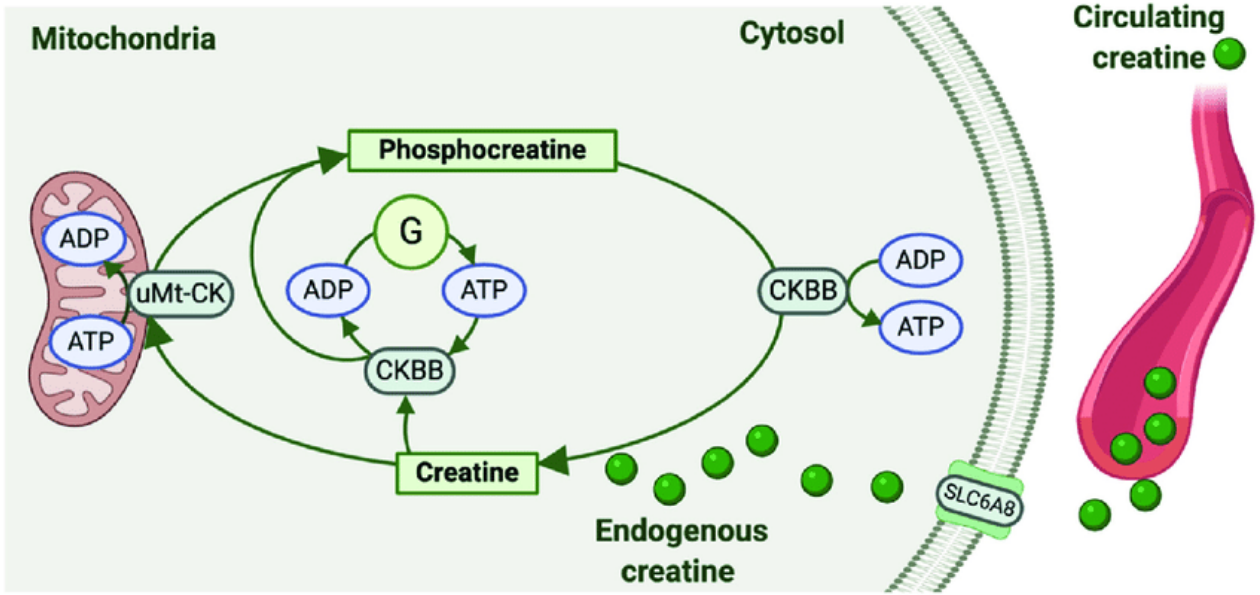
T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İstanbul Fizik Tedavi
Rehabilitasyon
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

CK Yüksekliği ile gelen hastaya yaklaşım; Ayırıcı tanılar

Dr. Halil HARMAN

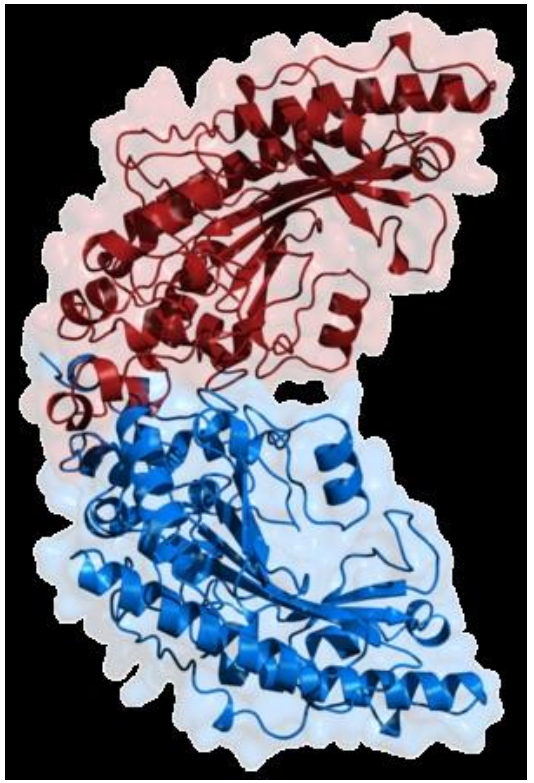
Tanım

- Tüm omurgalılarda bulunan kreatin kinaz (CK), kreatin ve ATP'nin **fosfokreatin** ve ADP'yi oluşturan reversible reaksiyonunu katalize eder
- CK aralıklı olarak yüksek enerji gereksinimi olan hücrelerin **enerji homeostazında** önemli bir rol oynar



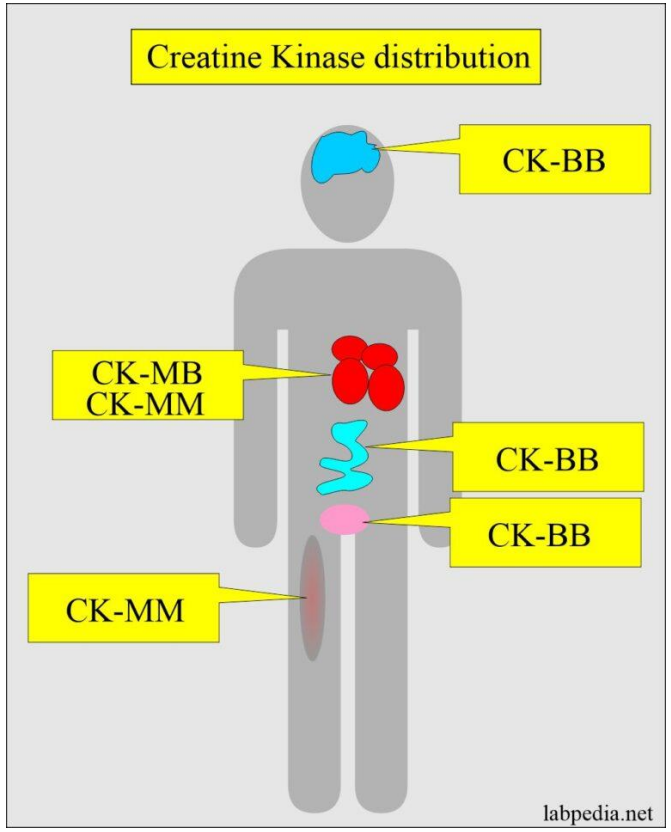
Tanım

- Sırasıyla dimerler ve oktamerler oluşturan iki sitoplazmik ve bir mitokondriyal olmak üzere **üç ana izoenzim** vardır
- Çoğunlukla **sitoplazmik** yerleşimli bir enzimdir
- pH'a bağlı olarak, enzim rastgele veya sıralı bir bimoleküler mekanizma ile çalışır ve denge **fosfokreatin** üretimine doğru uzanır



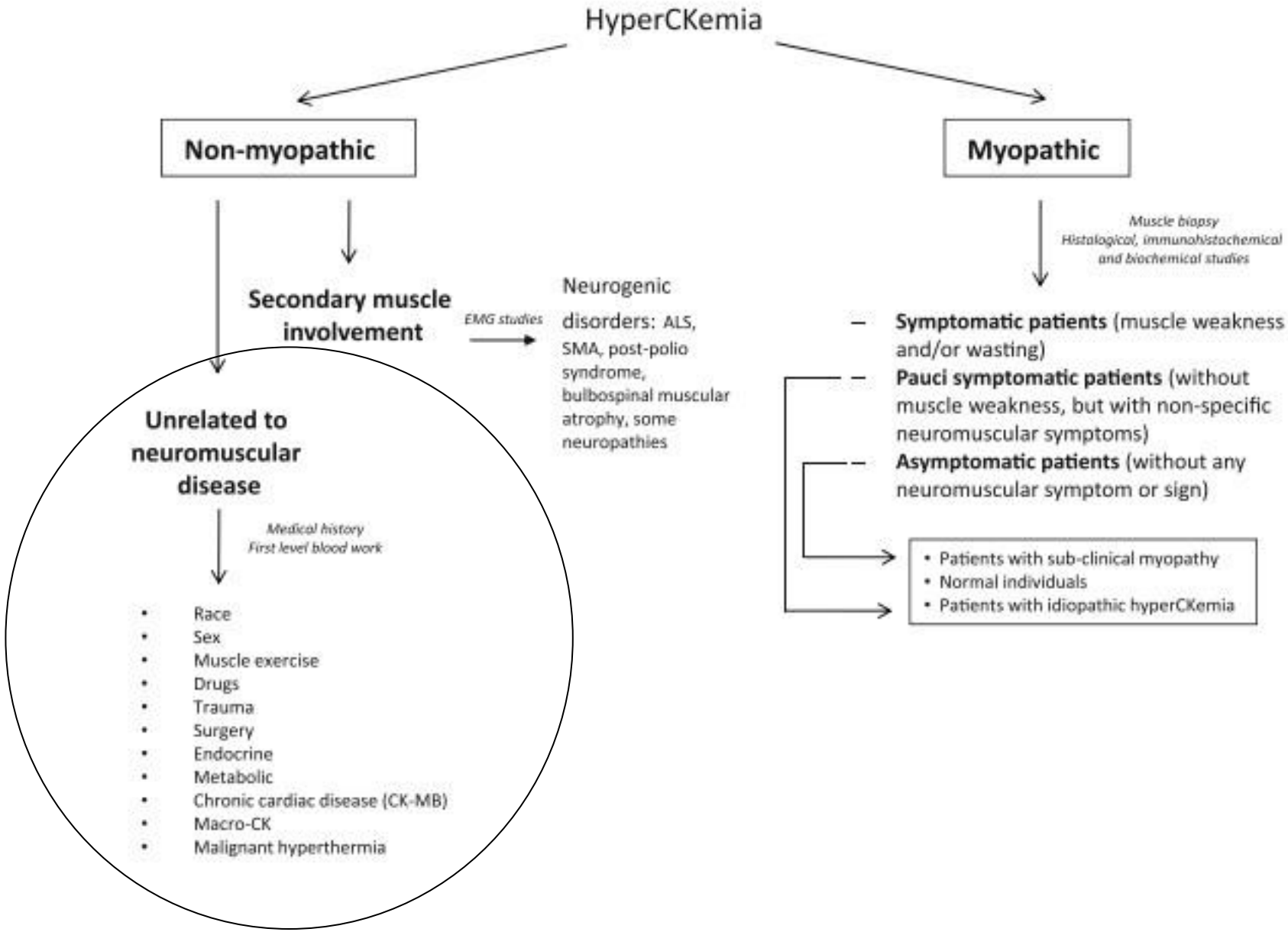
Tanım

- Tarihsel olarak izole edildikleri dokular ile adlandırılırlar
- İzoenzimler, gen ve amino asit sekansı, doku lokalizasyonu ve immünojenik farklılıklar temelinde karakterize edilmiş
- Fizyolojik koşullar altında dimerler olarak var olan kas (MM-CK) ve beyin (BB CK) formları olmak üzere iki sitozolik form vardır.
- Bazı koşullar altında, MB heterodimeri olarak sitozolik CK bulunabilir



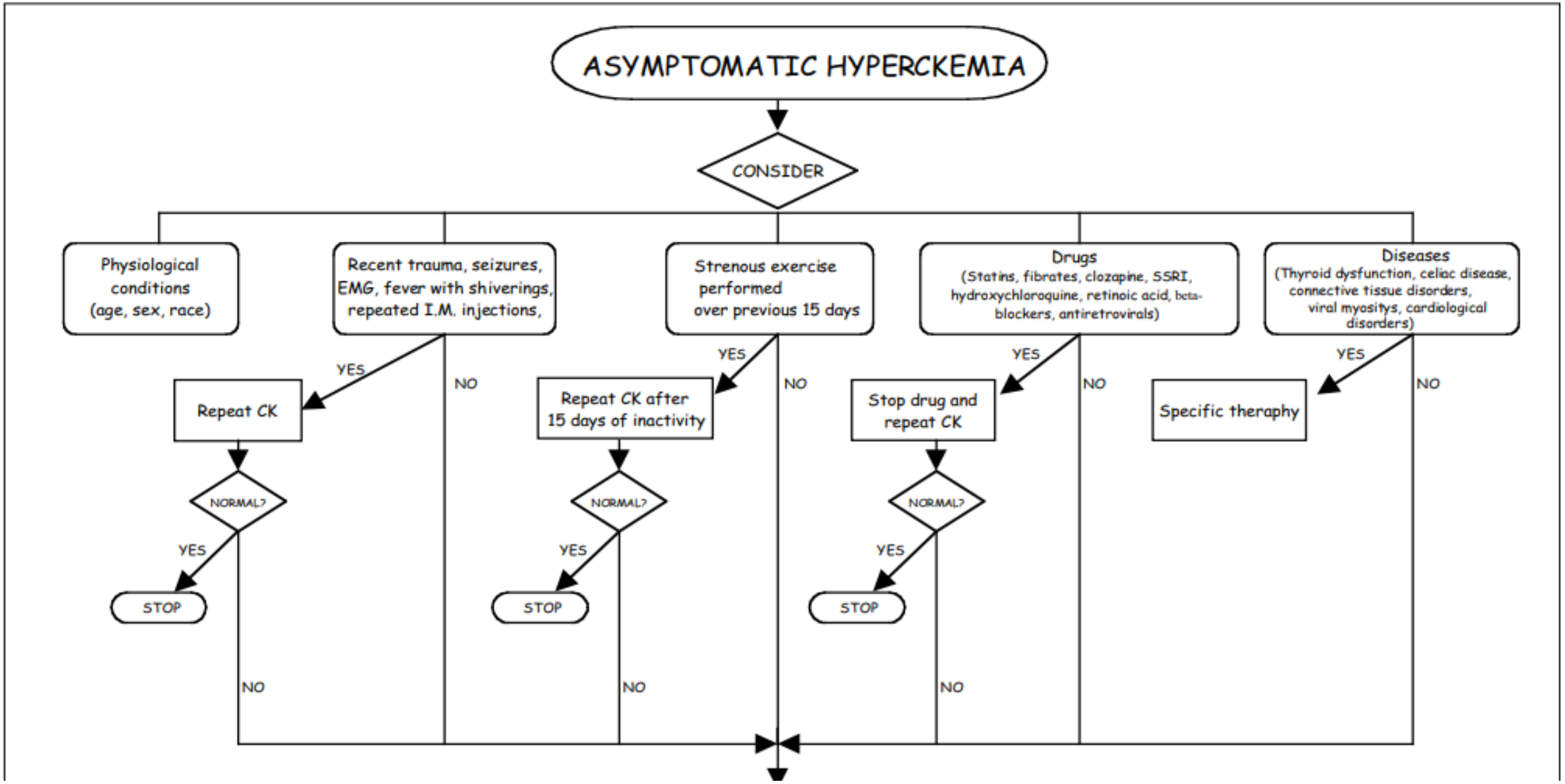
CK normal düzeyleri

- Erişkin erkeklerde= 55 to 170 units /L
- Erişkin kadınlarda = 30 to 135 units /L
- 90 yaş üstü
  - Erkek = 21 to 203 U/L
  - Kadın = 22 to 99 U/L
- Yenidoğan= 68 to 580 U/L .
- İzoenzimleri
  - CK-MM=94 to 100 %
  - CK-MB= 0 to 6 %
  - CK-BB= 0 %


HyperCKemia
Non-myopathic
Myopathic
Secondary muscle involvement
EMG studies
Neurogenic disorders: ALS, SMA, post-polio syndrome, bulbospinal muscular atrophy, some neuropathies
Unrelated to neuromuscular disease
Medical history
First level blood work
Race
Sex
Muscle exercise
Drugs
Trauma
Surgery
Endocrine
Metabolic
Chronic cardiac disease (CK-MB)
Macro-CK
Malignant hyperthermia
Muscle biopsy
Histological, immunohistochemical and biochemical studies
Symptomatic patients (muscle weakness and/or wasting)
Pauci symptomatic patients (without muscle weakness, but with non-specific neuromuscular symptoms)
Asymptomatic patients (without any neuromuscular symptom or sign)
Patients with sub-clinical myopathy
Normal individuals
Patients with idiopathic hyperCKemia

CK yüksekliği
nöro-müsküler hastalık **dışı** nedenler

- Yaş, cinsiyet, ırk
- Yakın zamanda yapılmış spor ve yorucu egzersiz varlığı
- Yakın zamanda geçirilmiş travma, nöbet, ateş, IM enjeksiyon ya da EMG
- Tiroid disfonksiyonu, çöliak hst, viral miyozit
- İlaç kullanım öyküsü
- Malign hipertermi


ASYMPTOMATIC HYPERCKEMIA
CONSIDER
Physiological conditions (age, sex, race)
Recent trauma, seizures, EMG, fever with shiverings, repeated I.M. injections,
Strenous exercise performed over previous 15 days
Drugs (Statins, fibrates, clozapine, SSRI, hydroxychloroquine, retinoic acid, beta-blockers, antiretrovirals)
Diseases (Thyroid dysfunction, celiac disease, connective tissue disorders, viral myositys, cardiological disorders)
YES
NO
Repeat CK
NORMAL?
YES
NO
STOP
Repeat CK after 15 days of inactivity
NORMAL?
YES
NO
STOP
Stop drug and repeat CK
NORMAL?
YES
NO
STOP
Specific theraphy

Fizyolojik ve parafizyolojik durumlar

Yaş,Irk,Cinsiyet

- CK Seviyelerinde Varyasyon
- Normal Olmayan Dağılım
- Bilinmeyen Genetik Faktörler
- Etnik Farklılıklar: Siyah erkeklerde CK düzeylerinin beyaz erkeklere göre anlamlı derecede yüksek

Wong ET, et al (1983) Heterogeneity of serum creatine kinase activity among racial and gender groups of the population. Am J Clin Pathol 79:582–586

Fizyolojik ve parafizyolojik durumlar

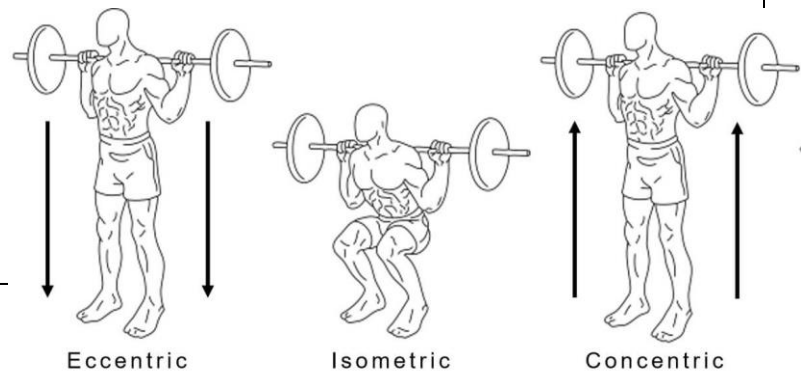
Yaş,Irk,Cinsiyet

- Normal **yenidoğan**larda CK düzeylerinin yetişkinlere göre anlamlı derecede yüksek olabilir ve doğum şekli (doğal doğum veya sezaryen doğum) ve yenidoğanın yaşı gibi faktörlere bağlı olarak değişebilir
- Yaklaşık dört gün sonra CK seviyeleri düşmeye başlar ve normal seviyelere yaklaşır
- 6-10 haftalıkken, **yenidoğan**larda CK seviyeleri tipik olarak normal yetişkin seviyelerine ulaşır

Scheurbrandt G, (1984) Voluntary newborn screening for Duchenne muscular dystrophy: a nationwide pilot program in West Germany

Egzersiz

- Egzersizin neden olduğu kas hasarına yanıt olarak CK seviyeleri artar
- CK artışı tipik olarak egzersizden 24-48 saat sonra gözlenir ve kademeli olarak bazal seviyelere düşmeden önce 7-10 gün yüksekliği devam edebilir
- *Egzersiz Türünün Etkisi: Eksantrik* kas aktivitesinden sonra CK seviyelerindeki artış daha büyük olma eğilimindedir. *Eksantrik egzersizler*, yokuş aşağı koşu veya ağırlığın yavaşça düşürülmesi gibi gerginlik altındaki kas liflerinin uzamasını içerir.

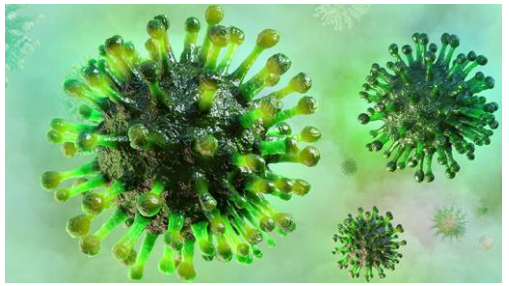


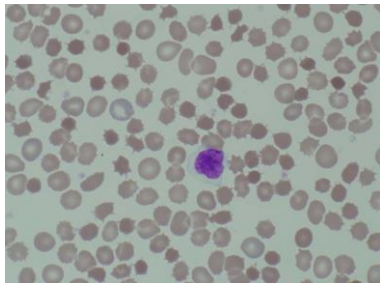
Egzersiz

- Düzenli egzersiz yapan bireyler, tipik olarak normal başlangıç seviyesinin yaklaşık **1,5 katı** olan hafif ancak ısrarla yükselmiş CK seviyelerine sahip olabilir. Bu yükselme, düzenli fiziksel aktivite bağlamında normal kabul edilir
- Travma, yüksek ateş, epileptik nöbetler, IM enjeksiyonlar, EMG değerlendirmesi geçici CK yükseklikliklerine neden olabilir

Sistemik hastalıklar

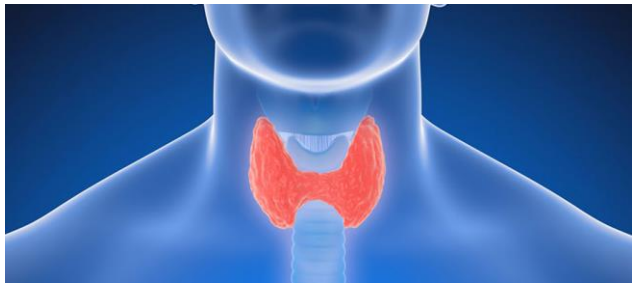
- **Viral Enfeksiyonlar:** İnfluenza virüsü, Coxsackie virüsü, ekovirüs, adenovirüs, HSV. Bu virüsler kas dokusunu etkileyebilir ve CK'nın kan dolaşımına salınmasına neden olabilir
- **Elektrolit Dengesizliği:** Akut böbrek hastalığı ve kalp hastalığı gibi elektrolit dengesizliklerine neden olabilir. **Hiponatremi** bazen, özellikle hipotiroidizm veya rabdomiyoliz ile kombinasyon halinde serum CK seviyelerinin artmasına neden olabilir
- **Akantositoz**
- **Çölyak Hastalığı:** özellikle rabdomiyoliz veya proksimal miyopati ile başvuran semptomatik hastalarda görülür
- **CK izoformu BB:** Esas olarak beyinde eksprese edilen BB izoformu yoğun bakım hastalarının serumunda gözlenebilir





Hipotiroidizm

- Bazı hipotiroidizm vakalarında, bireyler kas ağrısı, kramplar, proksimal ekstremite kas güçsüzlüğü ve azalmış gerilme refleksleri gibi semptomları içeren **semptomatik miyopati** yaşayabilir
- Hipotiroidizmi olan bireylerde CK seviyeleri özellikle **FT3 aşırı düşük** olduğunda daha yüksek olma eğilimindedir (**20 nmol / l'nin** altında)
- Giampietro ve ark. Hipotiroidili hastaların % 90nında CK düzeylerinin yüksek olduğu bulmuşlar**



**Giampietro O, et al (1984) Horm Res 19:232–242

Hipotiroidizm

- Hipertiroidide CK seviyeleri genellikle normal
- **Rezidüel Semptomlar:** Hipotiroidizm için bir yıllık tedaviden sonra bile, hastaların% 35'inde hala rezidüel semptom ve bulgular olduğu belirtilmektedir, bu da tiroid hormon seviyelerini yönetmenin ve ilişkili semptomları ele almanın karmaşık bir süreç olabileceğini düşündürmekte
- Hipotiroidizmi olan bireylerde, özellikle myopati semptomları gösterdiklerinde **CK düzeylerinin izlenmesinin önemli**
- Tiroid hormon replasman tedavisi genellikle normal tiroid fonksiyonunu eski haline getirmek ve kas sağlığıyla ilgili olanlar da dahil olmak üzere ilişkili semptomları hafifletmek için gereklidir.

İlaçlar

- Statinler
- Fibratlar
- Antiretroviraller
- Anjiyotensin-II Reseptör Antagonistleri
- Hidroksiklorokin
- Klozapin
- Beta Blokerler (özellikle pindolol, karteolol)
- İzotretinoin

Statinlerin Ciddi Yan Etkileri

- Cerivastatin gibi bazı statinler, kasla ilgili ciddi yan etkilerle ilişkilendirilerek piyasadan çekilmelerine neden olmuştur
- Statinler genel olarak **miyaljiye ve yüksek CK** seviyelerine neden olabilir
- Kolesterol sentezinin azalması veya kolesterol üretimine giden yolda enzimlerin inhibisyonu nedeniyle kas hücre zarındaki değişiklikleri tetikleyebilir, potansiyel olarak proteinleri ve kas fonksiyonu için çok önemli olan izoprenoidleri etkileyebilir
- Kılavuzlar, statin tedavisine başlamadan önce başlangıçtaki CK seviyelerinin ölçülmesini önerir. Yüksek CK seviyeleri, altta yatan diğer koşulları dışlamak için daha fazla değerlendirme gerektirebilir. Koenzim Q10 takviyesi bazen statin alan hastalar için düşünülür.

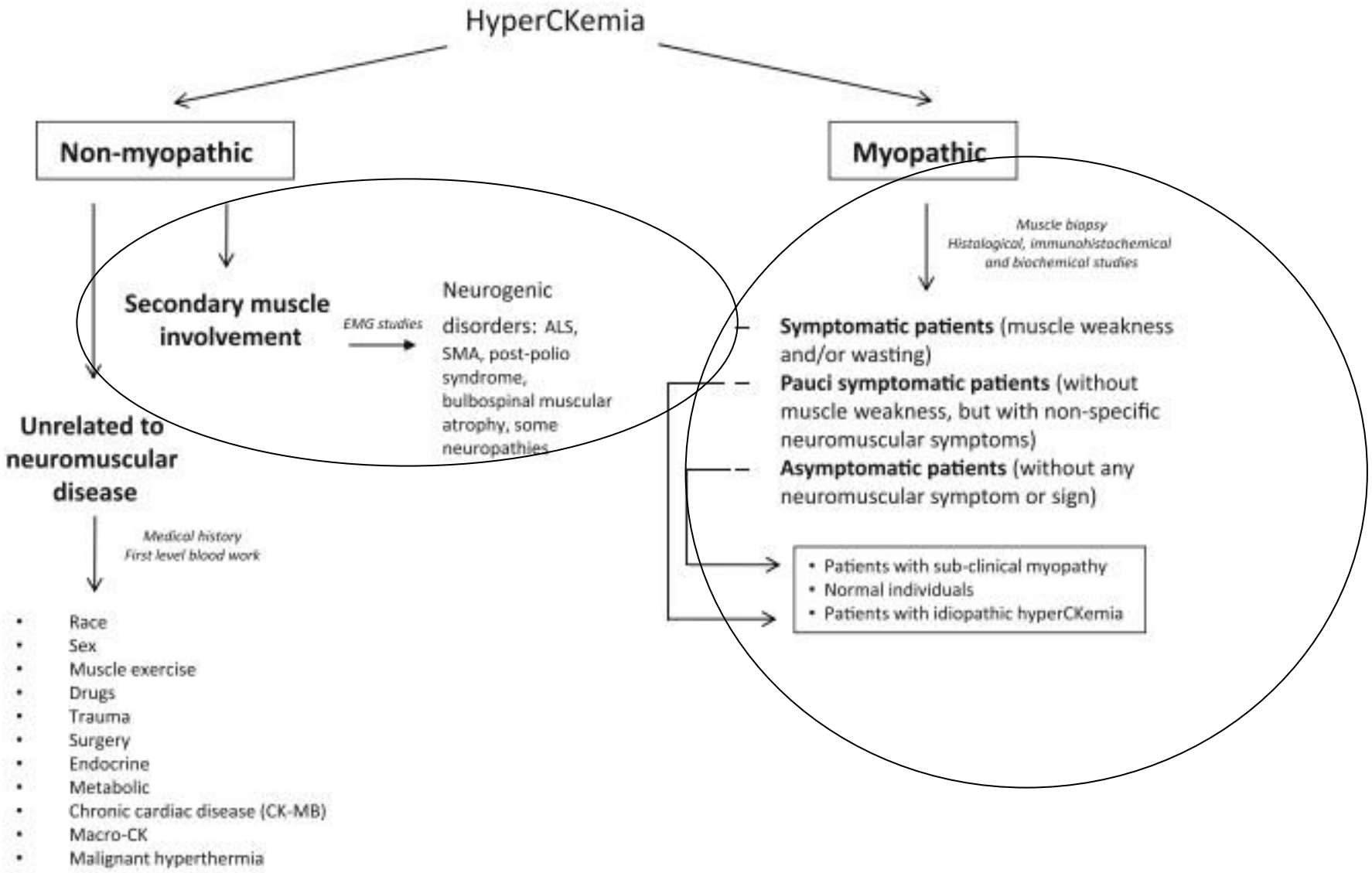
Table 2 | A consensus group standardised classification of statin related side effects and their frequency in patients taking statins.[14] Adapted from Alfirevic et al[2]

Statin related myopathy grade	Phenotype	Approximate incidence	Symptom	Plasma creatine kinase level	Resolves with cessation of precipitant
0	Creatine kinase rise	1-26%	Asymptomatic	<4×ULN (approx <500 IU/L)	Yes
1	Myalgia (mild)	0.2%	Muscle ache	<4×ULN (approx <500 IU/L)	Yes
2	Myalgia (severe)	0.1%	Muscle ache	<4×ULN (approx <500 IU/L)	Yes
3	Myopathy (mild)	0.05%	Muscle ache	4-10xULN (approx 500-1000 IU/L)	Yes
4	Myopathy (severe)	0.05%	Muscle ache (severe)	10-50×ULN (approx 1000-5000 IU/L)	Yes
5	Rhabdomyolysis	0.001-0.002% 1 in 50 000-100 000 patients treated	Muscle aches (severe)	>50×ULN (approx >5000 IU/L) or >10×ULN (approx >1000 IU/L) with acute kidney injury	Yes, eventually
6	Autoimmune statin related necrotising myositis	1-2 per million patients treated	Muscle ache (continuous and severe)	Creatine kinase >10×ULN (approx >1000 IU/L) HMGCR Ab(+) in plasma HMGCR staining on muscle biopsy	No

HMGCR=2-hydroxy-methyl-glutaryl CoA reductase; ULN=upper limit of normal

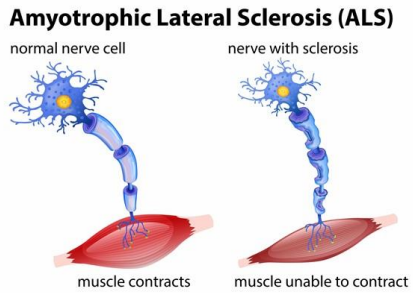
Makro CK

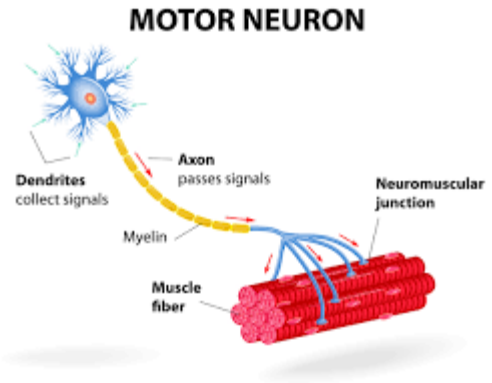
- Asemptomatik veya minimal semptomatik yüksek CK'lı hastaların yaklaşık% 4'ünde ”makro CK" bulunur ve bu da anormal derecede yüksek kan CK seviyelerine neden olur
- **Makro CK tip 1** daha yaygındır ve genel popülasyonun% 1,2'sine kadarında bulunur: kompleksler CK ve immünoglobulinden oluşur ve **otoimmün hastalıklarla** ilişkilidir
- **Makro CK tip 2** kompleksleri, CK ve tanımlanmamış bir proteinden oluşur ve **malignitelerle** ilişkilidir. Makro CK'yi tespit etmek için CK elektroforezi gereklidir. Tip 1 ve 2, protein G afinite kromatografisi ile ayırt edilebilir


HyperCKemia
Non-myopathic
Myopathic
Secondary muscle involvement
EMG studies
Neurogenic disorders: ALS, SMA, post-polio syndrome, bulbospinal muscular atrophy, some neuropathies
Unrelated to neuromuscular disease
Medical history
First level blood work
Race
Sex
Muscle exercise
Drugs
Trauma
Surgery
Endocrine
Metabolic
Chronic cardiac disease (CK-MB)
Macro-CK
Malignant hyperthermia
Muscle biopsy
Histological, immunohistochemical and biochemical studies
Symptomatic patients (muscle weakness and/or wasting)
Pauci symptomatic patients (without muscle weakness, but with non-specific neuromuscular symptoms)
Asymptomatic patients (without any neuromuscular symptom or sign)
Patients with sub-clinical myopathy
Normal individuals
Patients with idiopathic hyperCKemia

Nörojenik sebepler

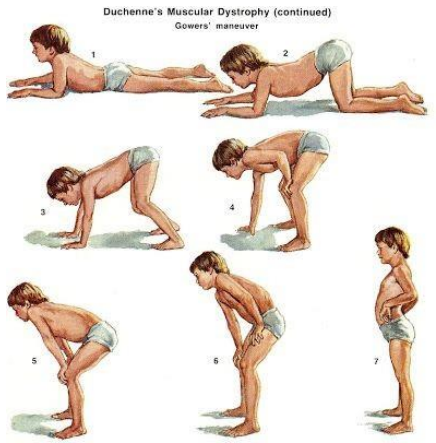
- *Spesifik belirti ve bulgularla*
  - ALS
  - Kalıtsal spinal müsküler atrofi
  - Postpolio sendrom
  - Bulbospinal müsküler atrofi
  - Bazı nöropatiler





Nörojenik sebepler

- *Spesifik nöromüsküler belirti ve semptomların yokluğunda*
  - Yetişkin başlangıçlı glikojenoz tip 2
  - Kaveolinopati (caveolin-3)
  - Kalpainopati (kalpain-3)
  - Desminopati
  - Disferlinopati (LGMD ve Miyoshi fenotipleri)
  - Fukutinle ilişkili protein (FKRP) (LGMD2I), distrofinopati (esas olarak kadın taşıyıcılar ve Becker Kas Distrofisi), sarkoglikanopati
  - Miyotonik distrofi tip 2 ve calsequestrin agrega miyopatisi



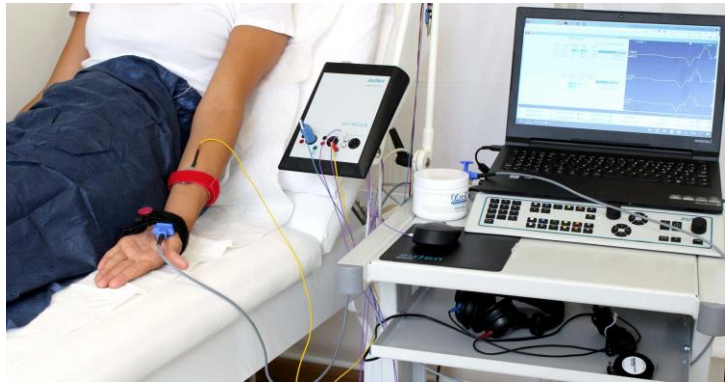
Nörojenik mi miyojenik mi?

Kalıcı bir CK yükselmesi tespit edildiğinde, miyopatik ve nörojenik bozuklukları ayırt etmede ve ayrıca kas biyopsisi öncesi

EMG

EMG

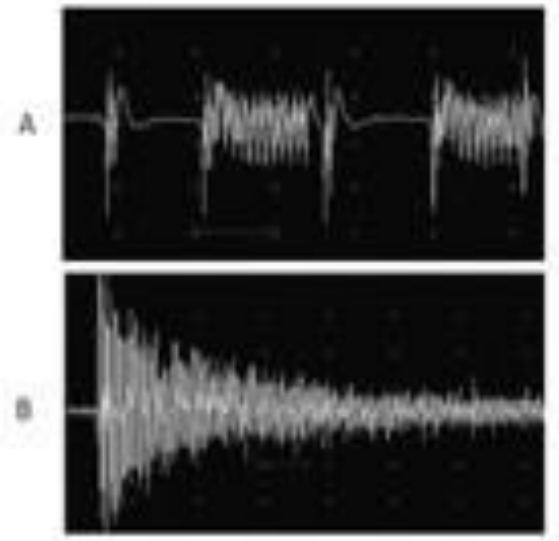
- F dalgası çalışması ve sural sinirlerin hassas iletim çalışması ile peroneal ve tibial sinirlerin motor iletim çalışmasını önerilir
- Tek bir genlik potansiyeli veya iletim hızı patolojik ise, çalışma median, ulnar ve radial sinirler; biceps brachii, tibialis anterior ve vastus medialis kaslarının düşük ve maksimal eforla kantitatif ve kalitatif **iğne EMG** şeklinde



Nörojenik mi miyojenik mi?

İstirahat potansiyelleri

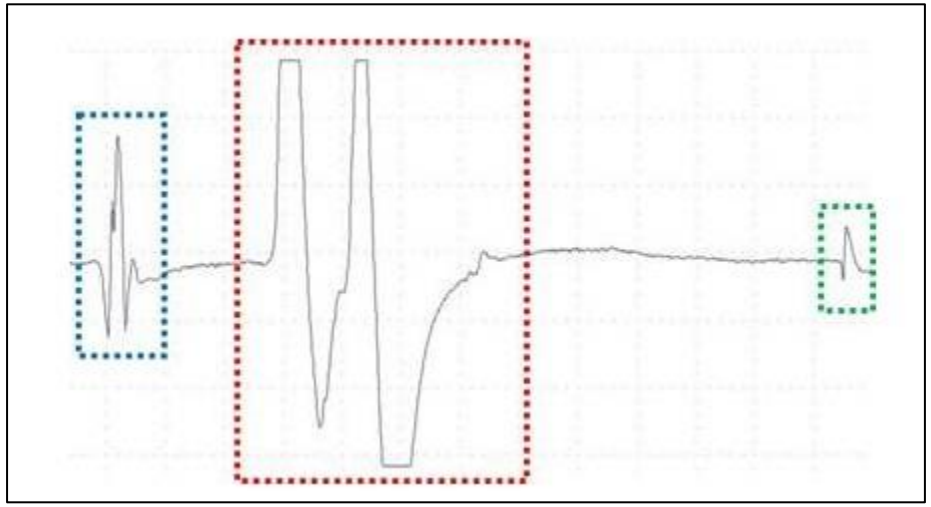
- İstirahat sırasında görülen spontan aktiviteler miyokimiler, kompleks repetetif deşarjlar (psodomiyotoni), miyotoni, fasikülasyon ve nöromyotonilerdir
- Miyotoni ve nöromiyotoni tanısal özellik gösterirler
- Miyotonik deşarjlar konjenital miyotoni ve miyotonik distrofilerde görülür



Nörojenik mi miyojenik mi?

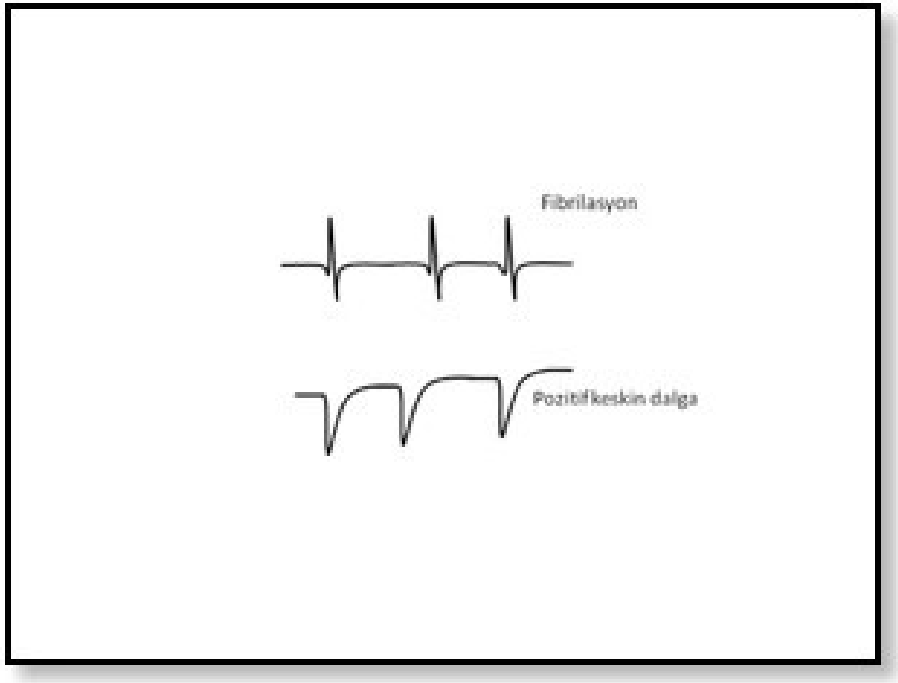
Fasikülasyonlar

- **Basit** fasikülasyon normal bir motor ünitenin istemsiz ve rastgele deşarjı olmalıdır.
- **Kompleks** fasikülasyon, reinnervasyon yapmış bir motor ünitenin deşarjı ile ortaya çıkar. Kombine ateşlenmeleri ise supranükleer bir jeneratörü düşündürmektedir.



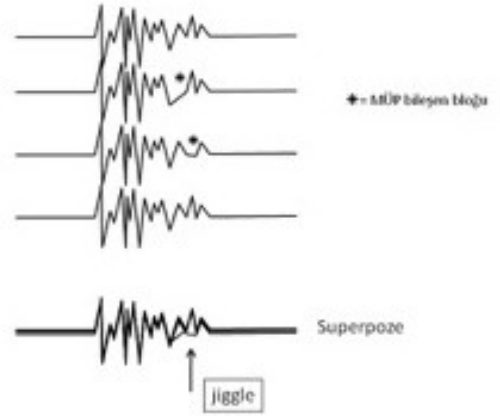
Nörojenik mi miyojenik mi?

- İstirahat sırasında kasta denervasyon aktiviteleri olarak bilinen **pozitif keskin dalga ve fibrilasyon** aktiviteleri görülebilir
- Bu aktivitelerin varlığı denervasyon veya aksonal dejenerasyonu gösterir.
- Ancak nöropatik süreçler dışında bazı miyopati türlerinde de bu aktiviteler izlenebilir (polimiyozit ve dermatomiyozit)
- Denervasyon aktiviteleri aksonal hasar oluştuktan ortalama 14-21 gün sonra ortaya çıkıp yıllarca devam edebilir.



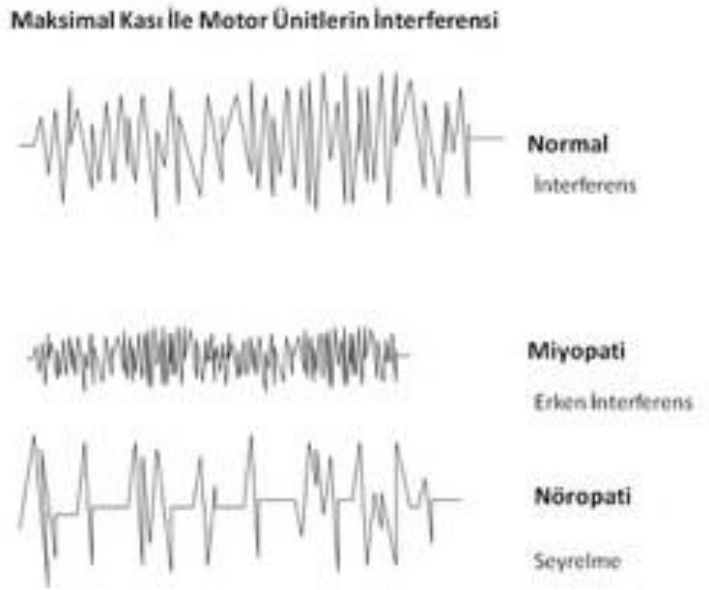
Nörojenik MÜP

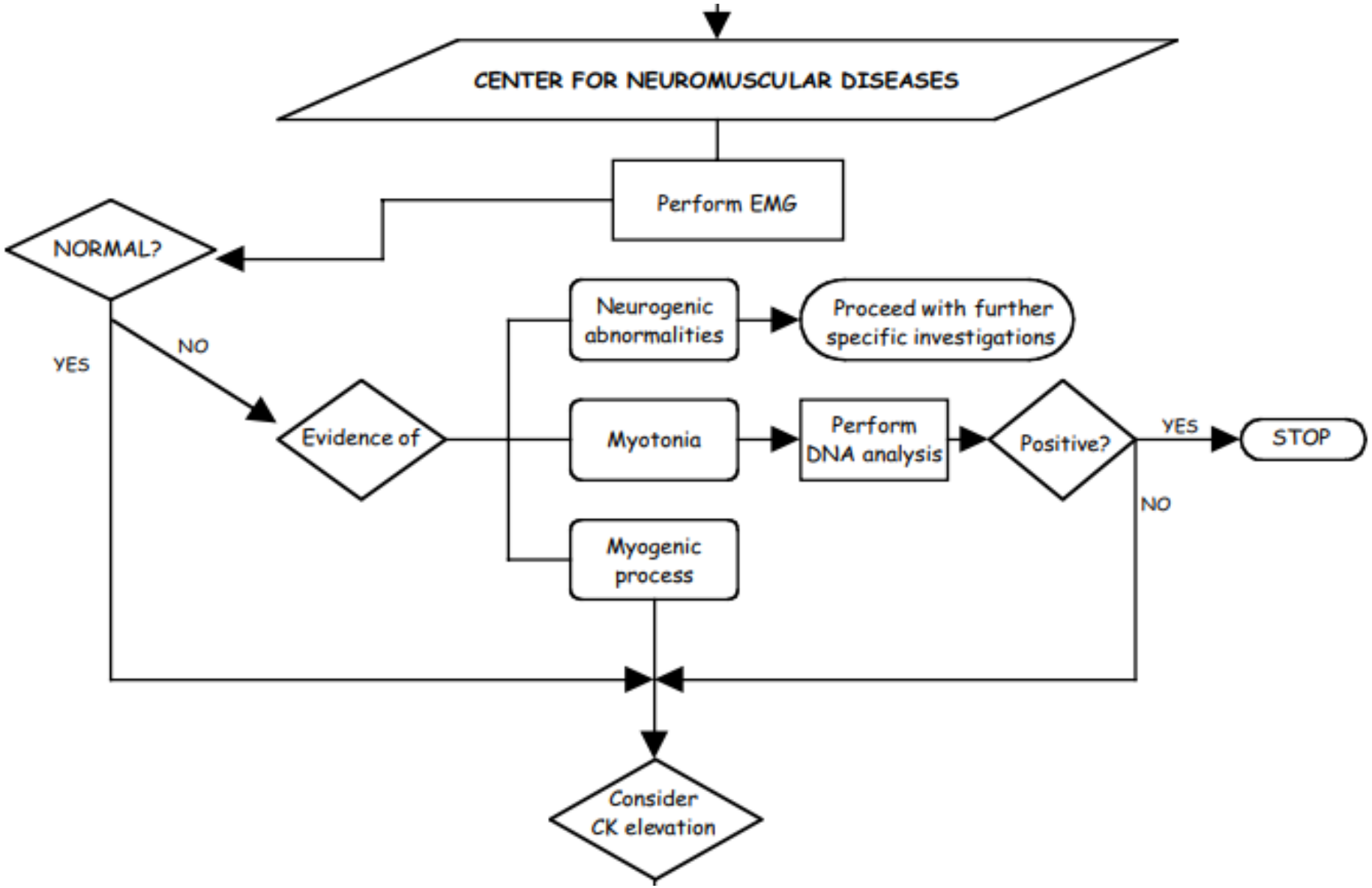
- MÜP' lerde nörojenik tipte değişim olabilmesi için **aksonal kayıp** gerçekleşmesi ve bunun sonucunda sağlam kalan aksonlara ait motor ünitede, sinirinden yoksun kalan kas liflerine doğru bir **reinnervasyon** oImasi gerekir. Bu reinnervasyon sonucunda sağlam aksona ait MÜP **süresi genişler amplitüdü artar** ve **polifazik** hale gelir .
- Aksonal kaybın bir diğer sonucu da MÜP sayısının azalması ve MÜP'lerin ateşlenme frekansinin artmasıdır
- **Nörojenik MÜP**, uzun süreli, polifazi artışı göstermiş akut evrede düşük amplitüdlü, geç evrede yüksek amplitüdlüdür.

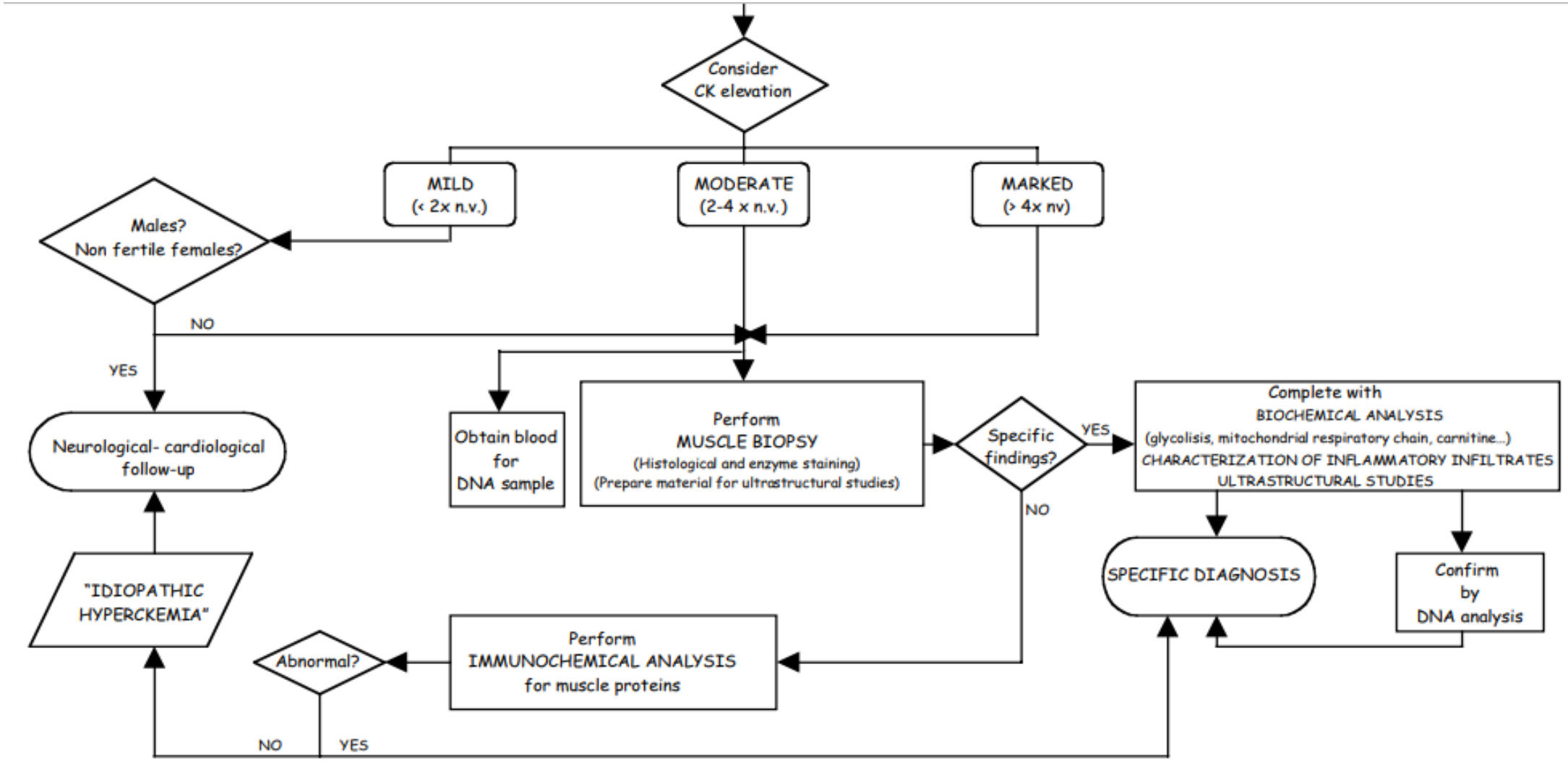


Miyojenik MÜP

- Miyopatilerde kas içindeki motor sinir **aksonları sağlam** ancak onların innerve edeceği kas lifleri kayıp veya parçalanmıştır.
- Tek bir MÜP'ü ele alacak olursak; MÜP kas liflerinden bir kısmını yitirmiş bir kısmıda parçalara ayrılmış olduğundan, MÜPün amplitüdü düşecek, süresi kısalacak ve faz sayısı artacaktır
- Kısa süreli, düşük ampitüdlü ve polifazi bu durum **miyojenik MÜP**ler olarak adlandırılır
- Miyopatinin bir diğer önemli bulgusuda maksimuma kası sırasında çıkan **erken interferans**tır




CENTER FOR NEUROMUSCULAR DISEASES
Perform EMG
NORMAL?
YES
NO
Evidence of
Neurogenic abnormalities
Proceed with further specific investigations
Myotonia
Perform DNA analysis
Positive?
YES
STOP
NO
Myogenic process
Consider CK elevation


Consider
CK elevation
MILD
(< 2x n.v.)
MODERATE
(2-4 x n.v.)
MARKED
(> 4x nv)
Males?
Non fertile females?
NO
YES
Neurological- cardiological
follow-up
"IDIOPATHIC
HYPERCKEMIA"
Obtain blood
for
DNA sample
Perform
MUSCLE BIOPSY
(Histological and enzyme staining)
(Prepare material for ultrastructural studies)
Specific
findings?
YES
NO
Complete with
BIOCHEMICAL ANALYSIS
(glycolisis, mitochondrial respiratory chain, carnitine...)
CHARACTERIZATION OF INFLAMMATORY INFILTRATES
ULTRASTRUCTURAL STUDIES
SPECIFIC DIAGNOSIS
Confirm
by
DNA analysis
Perform
IMMUNOCHEMICAL ANALYSIS
for muscle proteins
Abnormal?
NO
YES

European Journal of Neurology 2010, **17:** 767–773 doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03012.x

EFNS GUIDELINES/CME ARTICLE

EFNS guidelines on the diagnostic approach to pauci- or asymptomatic hyperCKemia

T. Kyriakides[a], C. Angelini[b], J. Schaefer[c], S. Sacconi[d], G. Siciliano[e], J. J. Vilchez[f] and D. Hilton-Jones[g]

[a]*Clinical Neurosciences, The Cyprus Institute of Neurology and Genetics, Nicosia, Cyprus;* [b]*Department of Neurosciences, University of Padova, Padova, Italy;* [c]*Department of Neurology, Uniklinikum C.G.Carus, University of Dresden, Dresden, Germany;* [d]*Centre de référence des maladies Neuromusculaires, CNRS UMR6543, Nice University Hospital, Nice, France;* [e]*Department of Neuroscience, Section of Neurology, University of Pisa, Pisa, Italy;* [f]*Servicio de Neurologia, Hospital Universitari La Fe, Valencia, Spain; and* [g]*Department of Neurology, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK*

European Journal of Neurology 2010, 17: 767–773 doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03012.x

EFNS GUIDELINES/CME ARTICLE

EFNS guidelines on the diagnostic approach to pauci- or asymptomatic hyperCKemia

T. Kyriakides[a], C. Angelini[b], J. Schaefer[c], S. Sacconi[d], G. Siciliano[e], J. J. Vilchez[f] and D. Hilton-Jones[g]

[a]Clinical Neurosciences, The Cyprus Institute of Neurology and Genetics, Nicosia, Cyprus; [b]Department of Neurosciences, University of Padova, Padova, Italy; [c]Department of Neurology, Uniklinikum C.G.Carus, University of Dresden, Dresden, Germany; [d]Centre de référence des maladies Neuromusculaires, CNRS UMR6543, Nice University Hospital, Nice, France; [e]Department of Neuroscience, Section of Neurology, University of Pisa, Pisa, Italy; [f]Servicio de Neurologia, Hospital Universitari La Fe, Valencia, Spain; and [g]Department of Neurology, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK

- CK yüksekliği normalin 1.5 katı olarak tanımlanır
- Tüm nöromüsküler olmayan nedenleri ve yüksek serum CK seviyelerini açıklayabilecek diğer miyopatik olmayan nedenleri düşün
- Ailede nöromüsküler hastalık, CK yüksekliği veya malign hipertermi öyküsü hakkında bilgi alın
- CK yüksekliğinin tekrar tahlil ile doğrulanması ve egzersize bağlı normal yükselme olasılığının dışlanması tavsiye edilir. Bu nedenle hastaya örneklemeden önce 7 gün boyunca yorucu egzersizden kaçınması önerilmeli ve 1 ay arayla en az iki örnek alınmalıdır

European Journal of Neurology 2010, 17: 767–773 doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03012.x

EFNS GUIDELINES/CME ARTICLE

EFNS guidelines on the diagnostic approach to pauci- or asymptomatic hyperCKemia

T. Kyriakides[a], C. Angelini[b], J. Schaefer[c], S. Sacconi[d], G. Siciliano[e], J. J. Vilchez[f] and D. Hilton-Jones[g]

[a]Clinical Neurosciences, The Cyprus Institute of Neurology and Genetics, Nicosia, Cyprus; [b]Department of Neurosciences, University of Padova, Padova, Italy; [c]Department of Neurology, Uniklinikum C.G.Carus, University of Dresden, Dresden, Germany; [d]Centre de référence des maladies Neuromusculaires, CNRS UMR6543, Nice University Hospital, Nice, France; [e]Department of Neuroscience, Section of Neurology, University of Pisa, Pisa, Italy; [f]Servicio de Neurologia, Hospital Universitari La Fe, Valencia, Spain; and [g]Department of Neurology, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK

- CK yüksekliği konfirme edilirse sinir iletim çalışması ve iğne EMG yapılmalı
- CK yüksekliği olan bir hastada bir veya daha fazlası uygulanırsa biyopsi yapılabilir:
  - EMG anormal ise (miyopatik)
  - sCK > normalin 3 katı ise.
  - Hastanın yaşı <25 ise.
  - Egzersize bağlı ağrı veya egzersiz intoleransı.
  - CK <3 kat normal olan kadınlar (Duchenne / Becker mutasyon taşıyıcı durumu olasılığı nedeniyle). Ancak biyopsiden önce lenfositleri üzerinde DNA analizi yapılmalıdır.

European Journal of Neurology 2010, 17: 767–773 doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03012.x

EFNS GUIDELINES/CME ARTICLE

EFNS guidelines on the diagnostic approach to pauci- or asymptomatic hyperCKemia

T. Kyriakides[a], C. Angelini[b], J. Schaefer[c], S. Sacconi[d], G. Siciliano[e], J. J. Vilchez[f] and D. Hilton-Jones[g]

[a]Clinical Neurosciences, The Cyprus Institute of Neurology and Genetics, Nicosia, Cyprus; [b]Department of Neurosciences, University of Padova, Padova, Italy; [c]Department of Neurology, Uniklinikum C.G.Carus, University of Dresden, Dresden, Germany; [d]Centre de référence des maladies Neuromusculaires, CNRS UMR6543, Nice University Hospital, Nice, France; [e]Department of Neuroscience, Section of Neurology, University of Pisa, Pisa, Italy; [f]Servicio de Neurologia, Hospital Universitari La Fe, Valencia, Spain; and [g]Department of Neurology, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK

- CK yüksekliği olan ve normalin <3 katı CK olan erkeklere nöromüsküler hastalık konusunda ciddi endişeleri varsa biyopsi önerilebilir veya alternatif olarak nöroloji kliniğinde takip edilebilirler.
- Bir kas biyopsisinde yapılacak teşhis çalışmasının kapsamı histoloji, histokimya ve immünohistokimyayı içermelidir. Biyopsi sonrası western blotlama, enzim değerlendirme ve mitokondriyal DNA analizi dahil olmak üzere daha ileri araştırmalara ihtiyaç duyulabilir. Bu tür çalışmalar için biyopsi sırasında donmuş bir numune saklanmalıdır.

Teşekkürler…