

Ekim 2023

SAĞLIK BİLİMLERİ

Alanında

Akademik Çalışmalar

Cilt 2

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Engin ŞAHNA

Prof. Dr. Hasan AKGÜL

Prof. Dr. Reyhan İRKİN

Prof. Dr. Zeliha SELAMOĞLU

İmtiyaz Sahibi • Yaşar Hız
Genel Yayın Yönetmeni • Eda Altunel
Yayına Hazırlayan • Gece Kitaplığı
Editörler • Prof. Dr. Engin ŞAHNA
Prof. Dr. Hasan AKGÜL
Prof. Dr. Reyhan İRKİN
Prof. Dr. Zeliha SELAMOĞLU

Birinci Basım • Ekim 2023 / ANKARA

ISBN • 978-625-425-216-7

© copyright

Bu kitabın yayın hakkı Gece Kitaplığı'na aittir.
Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin almadan
hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Gece Kitaplığı

Adres: Kızılay Mah. Fevzi Çakmak 1. Sokak Ümit Apt
No: 22/A Çankaya/ANKARA Tel: 0312 384 80 40

www.gecekitapligi.com
gecekitapligi@gmail.com

Baskı & Cilt
Bizim Buro
Sertifika No: 42488

Sağlık Bilimleri Alanında Akademik alışmalar II

Ekim 2023

Editörler

Prof. Dr. Engin şAHNA
Prof. Dr. Hasan AKGÜL
Prof. Dr. Reyhan İRKİN
Prof. Dr. Zeliha SELAMOğLU

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1

D VİTAMİNİ RESEPTÖRÜ BSMİ (RS1544410) GEN POLİMORFİZMİ İLE TİP 1 DİYABET RİSKİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Suat ÇAKINA.....1

BÖLÜM 2

RADYOTERAPİ UYGULANAN SERVİKS KANSERLİ HASTALARDA TEDAVİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ

Cenk Ahmet ŞEN, Melek Gamze AKSU 15

BÖLÜM 3

ERKEK ÜREMESİNDE GHRELİN'E KISA BİR BAKIŞ

Saadet BELHAN35

BÖLÜM 4

TÜRKİYE'DE SAĞLIK TURİZMİNİN GÜNCEL POLİTİKA, TEŞVİKLER VE VERGİSEL BOYUTLARI AÇISINDAN GELİŞİMİ

Tolga YEŞİL47

BÖLÜM 5

KANİN DEMODİKOZİS

Onur KÖSE63

BÖLÜM 6

HASTA KAYITLARINDA KULLANILAN MİNİMUM SAĞLIK VERİ SETLERİNİN İNCELENMESİ

Semra SİNİK BERKTAŞ, Deniz TANIR89

BÖLÜM 7

İMLANT DESTEKLİ HAREKETLİ PROTEZLERDE KULLANILAN TUTUCU SİSTEMLER

Mehmet Fatih GÜVEN 115

BÖLÜM 8

KOAH OLAN BİREYLERİN PULMONER REHABİLİTASYONUNDA SANAL GERÇEKLİK

Cansu ÖZDEMİR, Gülşah BARGI, Betül TAŞPINAR..... 139

BÖLÜM 9

FİBER İLE GÜÇLENDİRİLMİŞ MATERYALLER VE RESTORATİF DİŞ TEDAVİSİNDEKİ UYGULAMALARI

Elif TOPÇU , Ferda KARABAY155

BÖLÜM 10

SU ÜRÜNLERİ ALERJİSİ

Büşra AY, Gamze TURKAL, Yusuf DOĞRUEK.....181

BÖLÜM 11

İMLANT ÜSTÜ PROTEZLERDE OKLÜZYON STRATEJİLERİ VE BİYOMEKANİK FAKTÖRLER

Gülay KAMIŞ.....207

BÖLÜM 12

KALP TRANSPLANTASYONUNDA AEROBİK EGZERSİZ EĞİTİMİ

Aybüke Sena DEMİR, Gülşah BARĞI,225

Özlem ÇİNAR ÖZDEMİR225

BÖLÜM 13

ORAL İMLANTOLOJİ VE DENTAL İMLANTLARDA PROTEZ

Oğuzhan GÖRLER, Gizem YEŞİLYURT.....239

BÖLÜM 14

BENİGN TİROİD NODÜLLERİNE HİPERTERMAL ABLASYON YÖNTEMLERİ İLE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI: RADYOFREKANS ABLASYON (RFA) VE MİKRODALGA ABLASYON (MWA)

Süleyman SÖNMEZ265

BÖLÜM 15

ORAL İMLANTOLOJİDE Tİ-BASE

Oğuzhan GÖRLER, Hüseyin Anıl BANAZLI279

BÖLÜM 16

ALZHEIMER HASTALIĞI TANISINDA KULLANILAN BİYOBELİRTEÇLER

F. Sinem HOCAOĞLU EMRE.....307



BÖLÜM 1

D VİTAMİNİ RESEPTÖRÜ BSMİ (RS1544410) GEN POLİMORFİZMİ İLE TİP 1 DİYABET RİSKİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

*Suat ÇAKINA*¹

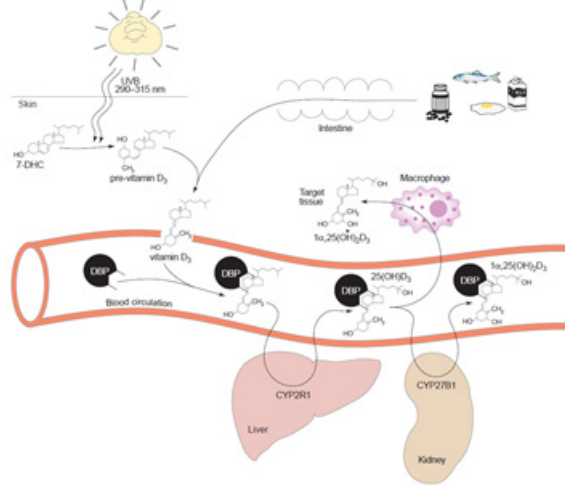
¹ Doç. Dr.,Canakkale Onsekiz Mart University, Health Service Vocational College, Çanakkale, Turkey. suatcakina@comu.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-3990-7641

1. Giriş

Tip 1 diyabet (T1DM) , pankreas β hücrelerinin otoimmün yıkımı ile karakterize edilen karmaşık bir hastalıktır. D vitamini, etkilerini steroid-reseptör süper ailesine ait oldukça polimorfik D vitamini reseptörü (VDR) yoluyla gösteren bir bağışıklık düzenleyici hormondur; lenfositler ve antijen sunan hücreler gibi birçok hücre tipinde eksprese edilir. Son yıllarda yapılan deneysel çalışmalar sonucunda VDR gen polimorfizmlerinin otoimmün patolojilerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. VDR geni, pankreas insülin salgılanmasını düzenler ve D vitamini aracılığıyla bağışıklık tepkisine aracılık eder. VDR'deki polimorfizm, D vitamininin etkisiz hale getirilmesinde değişikliklere neden olarak tip 1 diyabete yatkınlığa yol açar. Son yıllarda, VDR genindeki tek nükleotid polimorfizmleri (SNP) arasında, BsmI B>b (rs1544410) araştırılmıştır (Mathieu & Badenhoop, 2005; Shahmoradi, Ghaderi, Aghaei, & Azarnezhad, 2021). Bu derlemede, VDR genindeki rs1544410 polimorfizmi T1DM riski üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla yapılmıştır.

2. D Vitamini

D vitamini insanlar gıdalardan alınabildiği gibi (örneğin yağlı balıklar ve yağları) deriden doğrudan ultraviyole B aracılı sentez yoluyla elde ederler. D vitaminini aktive etmek için biri karaciğerde (25-hidroksilaz veya CYP2R1 enzimi tarafından 25-hidroksivitamin D₃-25-OHD₃'e yol açan) ve ikincisi böbrekte aktif sekosteroid hormon olan 1 α ,25-dihidroksivitamin D₃'e [1 α ,25(OH)₂D₃] yol açan iki hidroksilasyon aşaması gereklidir (Holick, 2003). Bu son hidroksilasyon (1-a hidroksilaz veya CYB27B1 enzimi tarafından gerçekleştirilir) böbrek dışındaki birkaç hücrede de meydana gelebilir ve aktive makrofajların aktif D vitamini metabolitinin önemli kaynakları olduğu enflamasyon bölgeleri gibi diğer dokularda 1 α ,25(OH)₂D₃'ün parakrin salgılanmasına izin verir. D vitamini ve metabolitleri dolaşımında D vitamini bağlayıcı protein tarafından taşınır ve kompleks yapıya sahip, yakın zamanda karakterize edilen taşıyıcı proteinler olan megalin ve cubilin ile birlikte hücreye girer. D vitamini, yapısını glukokortikoid, tiroid hormonu ve östrojen reseptörleri gibi diğer birçok nükleer steroid hormon reseptörüyle paylaşan nükleer D vitamini reseptörüne bağlanarak çeşitli hücre tiplerinde etkilerini gösterir (Şekil 1.) (Overbergh et al., 2000).

Şekil 1: D vitamini sistemi (Overbergh et al., 2000).

Kandaki D vitamini konsantrasyonu kişinin güneşe maruz kalma ve besin alımına bağlıdır. $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ seviyeleri aynı zamanda final hidrokksilasyonundan (CYP27B1) ve katabolizmasından (esas olarak CYP24) sorumlu olan enzimlerin aktivitesi ile de belirlenir. Kişinin D vitamini durumu genellikle kandaki 25-OHD₃ seviyeleri ölçülerek değerlendirilir. D vitamini serum konsantrasyonları, incelenen popülasyonların önemli bir kısmında düşüktür ve yaşla birlikte azalır. Bu nedenle, özellikle osteoporoz riski taşıyan veya osteoporozdan muzdarip olanlar için ve ayrıca hamilelik ve emzirme gibi diğer durumlarda rutin takviye olarak önerilmektedir (Weisberg, Scanlon, Li, & Cogswell, 2004). Optimal doz hala tartışma konusudur, ancak klinik olarak normal olduğu düşünülen 20-50 ng/ml dir. Ayrıca, son yıllarda elde edilen yeni veriler, fizyolojik 25-OHD₃ aralığının daha da yüksek seviyelere çıkarılması ve hedef bölgenin 30 ila 80 ng/ml arasına getirilmesi gerekmektedir, ancak resmi kurumlar henüz bu yeni aralıkları kabul etmemiştir. Bu yüksek D vitamini konsantrasyonlarına ulaşmak için daha da yüksek D vitamini dozları gerekecektir (3000-5000 U d⁻¹) (Hollis & Wagner, 2004).

D vitamini eksikliği genellikle ailelerde görülür, bu da genetik varyasyonun D vitamini konsantrasyonlarındaki farklılıkları açıklayabileceğini düşündürmektedir; ancak D vitamini konsantrasyonlarını düzenleyen genler hala tanımlanmamıştır. Genetik varyasyon D vitamini sisteminin neredeyse tüm genlerinde görülür, ancak en çok araştırma VDR için yapılmıştır. VDR geni 12q12-14 kromozomu üzerinde yaklaşık 100 kb'lık bir alana yayılır. VDR geninin yaygın polimorfizmlerinin meme, kolon ve prostat kanseri riskinin yanı sıra kemik mineral yoğunluğu ve tip 1 diyabet de dahil olmak üzere bağışıklık bozukluklarını etkilediği bildirilmiştir

(Lopez, Regulla, et al., 2004; Lopez, Zwermann, et al., 2004). VDR varyantlarının kolon kanserinden korunma ile ilişkisi, VDR'nin toksik safra asitleri için bir bağırsak sensörü görevi gördüğüne dair son bulgularla açıklanabilir. (VDR, litokolik asidi bağlamak için diğer nükleer reseptörlerden daha fazla hassasiyete sahiptir.) Steroid hormon nükleer reseptörleri polimorfiktir: glukokortikoid reseptörleri glukokortikoid fonksiyonunun nöroendokrin kontrolünü etkiler, androjen reseptörü testosteron etkisinde rol oynar ve hormon replasman tedavisi (östrojen reseptörü yoluyla) lipid metabolizmasını ve E-selektini etkiler. Osteoporoz üzerindeki etkilerine ek olarak, VDR polimorfizmleri, popülasyona dayalı bir çalışmada sağlıklı premenopozal İsveçli kadınlarda kas gücü, yağ kütlesi ve vücut ağırlığı ile ilişkilendirilmiştir. Kas gücü ile benzer bir korelasyon daha önce obez olmayan yaşlı kadınlar için de gösterilmiştir (Grundberg et al., 2004; Lopez, Regulla, et al., 2004; Mathieu & Badenhoop, 2005). Bir VDR varyantı transkripsiyonel aktivitesi açısından karakterize edilmiştir: VDR'deki polimorfik FokI bölgesi, 424 amino asitlik daha kısa FokI varyantı ile trans-aktivasyon potansiyelini etkiler (FokI kısıtlama bölgesi 'F'nin yokluğu başlangıç kodonunu ortadan kaldırır ve çeviri daha aşağı yönde başlar) 427 amino asitlik daha az aktif 'f' varyantından daha güçlü bir trans-aktivasyon derecesi gösterir. Bu da transkripsiyon faktörü IIB'nin modülasyonunda bir farklılığa neden olur. Hedef dokuya bağlı olarak, koaktivatörlerin yerel konsantrasyonlarındaki ve yerel promotörlerin farklılıklarının transaktivasyonun artmasına veya azalmasına yol açabileceği düşünülebilir. Buna ek olarak, D vitamini aracılı yanıt sadece polimorfik N-terminali ile VDR yapısına değil, aynı zamanda DNA bağlanması ve ligand afinitesine de bağlıdır (Jurutka et al., 2000). VDR, hem DNA hem de ligand etkileşiminden sonra konformasyonel değişikliklere uğrayan retinoik X reseptörü ile bir heterodimer olarak işlev görür. Bu süreç nihayetinde $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'e verilen farklı tepkiyi belirler. VDR polimorfizmleri periferik kan mononükleer hücrelerinin işlevini etkiler. $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ tarafından fitoemaglutinin ile uyarılan büyüme inhibisyonu, FokI durumuna bağlı olarak önemli ölçüde farklı bulunmuştur (F: kısıtlama enzim bölgesinin yokluğu; f: varlığı): FF homozigotları en düşük ED50'ye sahiptir (yani uyarılmış mononükleer hücrelerin en güçlü büyüme inhibisyonu). Bu, D vitamini eksikliği varlığında makrofaj fonksiyonunu etkileyecektir (Colin et al., 2000). VDR polimorfizmleri tip 1 diabetes mellitus ile ilişkisini araştıran çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Almanya'dan iki bağımsız çalışma hem bir vaka kontrol çalışmasında hem de aile temelli probandlarda, Bangladeşli Hintlilerde ve Japonlarda bir ilişki olduğunu göstermiştir, ancak Finlandiya popülasyonunda ve Birleşik Krallık, Romanya ve Finlandiya'dan oluşan birleştirilmiş büyük ölçekli bir analizde böyle bir ilişki görülmemiştir. İlk çalışmalarda sadece polimorfik FokI, BsmI, ApaI ve TaqI varyantları kullanılırken, son zamanlarda yüksek çözünürlüklü tek

nükleotid polimorfizm (SNP) haritası kullanılarak daha fazla polimorfizm tanımlanmıştır (Ban et al., 2001; McDermott et al., 1997; Nejentsev et al., 2004; Turpeinen et al., 2003).

3. BsmI (rs1544410) polimorfizmi

İnsan VDR'si, kromozom 12 (12q12) üzerinde yer alan bir VDR geni tarafından kodlanır. 12 ekzon içerir ve yaklaşık 75kb genomik DNA içerir. VDR geni, BsmI (rs1544410) tarafından bölünen bölgeler de dahil olmak üzere birçok restriksiyon fragman uzunluğu polimorfizmi (RFLP) bildirmiştir. VDR geninin alel varyantları BsmI'dir (B/b aleli). Yapılan çalışmalarda VDR geninin promoter bölgesindeki tek nükleotid polimorfizmi (SNP), polimeraz zincir reaksiyonu-restriksiyon fragman uzunluğu polimorfizmi yöntemi (PZR-RFLP) kullanılarak belirlenmiştir (Ahmed, Sakhr, Hassan, El-Amir, & Ameen, 2019; Shahmoradi et al., 2021).

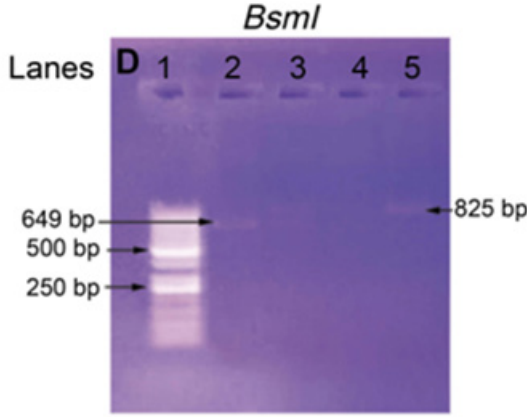
Hedef bölgeyi içeren PZR fragmanı için, aşağıdaki primerler kullanılarak oluşturulmuştur:

F: 5'- CAACCAAGACTACAAGTACCGCGTCAGTGA -3'

R: 5'- AACCAAGCGGAAGAGGTCAAGGG -3'.

Ana karışım, 10x DNA amplifikasyon tamponu (500 mM KCl, 100 mM Tris HCl, pH 8,5, 15 mM MgCl₂,) 2,5 mM deoksiniükleotit trifosfatlar (dNTP) karışımı, 50 pmol F primer, 50 pmol R primer, su ve Taq DNA polimeraz karıştırılarak hazırlanmıştır. PZR reaksiyonları, yaklaşık 50 µg genomik DNA, her primerden 50 pmol, 1x reaksiyon tamponu, 0,25 mM dNTP ve 1 birim Taq polimeraz içeren 25 µl'lik karışımda gerçekleştirilmiştir. Amplifikasyon, 94°C'de bir dakika denatürasyon, 56°C'de bir dakika primer bağlanması ve 72°C'de bir dakika uzama ile 30 döngü boyunca sürdürülmüştür. 94°C'de 5 dakikalık bir başlangıç denatürasyon adımı ve 72°C'de 5 dakikalık bir son uzama adımı kullanılmıştır. PZR işlemi sonucu, 414bp'lik ürün elde edilmiştir ve elde edilen PZR ürünü, restriksiyon enzimi MvaI2691 ile kesilmiştir. B:825 bp ve b:649 bp ve 176 bp bant ile karakterize edilmiştir (Resim 1.) (Ahmed et al., 2019).

Resim 1: PZR ürünlerinin jel elektroforezi (Ahmed et al., 2019)



4. BsmI (rs1544410) polimorfizmi ve T1DM riski

BsmI polimorfizmi ve T1DM riski arasındaki ilişkiyi incelemek için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Avrupa ülkelerinde 1938 vaka ve 4450 kontrol içeren 15 çalışma yapıldığı ve bu 15 çalışma arasında çalışmalarında, Turpeinen ve ark. Finlandiya'nın farklı şehirlerinde (Turku, Tampere ve Oulu) ve genotip de dahil olmak üzere tüm verileri ayrı ayrı raporlamıştır. BsmI polimorfizmi ve T1DM riski arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Amerikan popülasyonlarında BsmI SNP ile T1DM'ye yakınlık riski arasında tüm genotip modellerinde anlamlı negatif ilişki görülmüştür. VDR gen polimorfizmlerinin T1DM ile ilişkili olarak farklı etnik gruplarda risk taşımakta olduğu rapor edilmiştir (Zhai et al., 2020).

Hem genetik hem de çevresel faktörler hastalığın gelişimine katkıda bulursa da, T1DM'nin kesin etiyolojisi ve doğal geçmişi hala belirlenememiştir. T1DM, pankreas β hücrelerinin apoptozisi ile ilişkili olarak vücudun insülin sentezleme ve salgılama yeteneğini tamamen yok eden T-hücreli aracılı bir hastalık olarak kabul edilir. D vitamini, T1DM patogenezinde rol oynayan proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu azalttığı için T1DM'nin önlenmesinde immün-modülatör bir etki oynar, böylece pankreatik β hücreleri inflamasyona daha az eğilimli hale gelir ve ardından T-hücreli alımı ve infiltrasyonunda azalma ve immün tolerans ile otoimmün sürecin baskılanması sağlanır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda T1DM'de serum D vitamini ile ilgili bulguları, vakaların büyük bir oranının anormal derecede düşük D vitamini durumuna (D vitamini eksikliği ve yetersizliği) sahip olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgu, T1DM hastalarının %75'inde D vitamini eksikliği ve yetersizliği olduğunu bildiren Abd-Allah ve arkadaşları ile uyumludur (Abd-Allah, Pasha, Hagrass, &

Alghobashy, 2014; Zhai et al., 2020).

T1DM’li Mısırlı çocuklar arasında D vitamini eksikliği veya yetersizliği rapor edilmiştir. Liu ve arkadaşları, metaanaliz çalışmalarında düşük D vitamini seviyesinin çocuklarda T1DM ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Ayrıca, Rasoul ve arkadaşları, T1DM’li çocuklar arasında D vitamini yetersizliği ve eksikliğinin önemli sıklıkta görüldüğünü bildirmiş ve serum D vitamini durumunun Kuveytli çocuklar arasında T1DM prevalansına önemli bir katkıda bulunduğu sonucuna varmıştır (Rasoul, Haider, Al-Mahdi, Al-Kandari, & Dhaunsi, 2019; Zhai et al., 2020). Ayrıca, Liu ve arkadaşları ile Alshawi ve arkadaşları, T1DM’li çocuklarda 25(OH)D serum düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde düşük olduğunu bildirmiştir. D vitamininin immünomodülatör etkileri, insanların pankreatik adacıklarında sitokinlerin neden olduğu apoptozun in vitro inhibisyonu ile kanıtlanan T1DM gelişimini önlemede iyi bilinmektedir. Mevcut çalışmaların bulguları, glisemik kontrolü zayıf olanlarda D vitamini düzeylerinin daha belirgin şekilde düşük olduğunu ortaya koymuştur. Buna ek olarak, serum D vitamini düzeyi düşük olan T1DM’li çocuklar, normal D vitamini düzeyine sahip olanlara kıyasla daha yüksek günlük insülin dozuna ihtiyaç duymaktadır. Savastio ve arkadaşları, 50 D vitamini eksikliği olan T1DM’li çocuklarda D vitamini durumu normal olanlara kıyasla daha yüksek insülin gereksinimi ve HbA1c bildirmiştir. Çalışma sonucunda, diyabetik nöropati, diyabetik nefropati, diyabetik retinopati ve pubertal gecikme şeklinde diyabetik komplikasyonlar geliştiren T1DM’li çocuklar arasında, komplike olmayan T1DM’li çocuklara göre anlamlı derecede düşük D vitamini olduğunu rapor etmişlerdir (Liu et al., 2018; Shahmoradi et al., 2021).

D vitamini normal renal podosit sağlığının korunması için gereklidir. D vitamini yetersizliği ve eksikliği, albüminüri patogeneze ve böbrek hastalığının ilerlemesine katkıda bulunabilir. Peng ve Li, diyabetik nefropatisi (DN) olan diyabetli hastalarda, DN olmayanlara kıyasla serum 25(OH)D’nin anlamlı derecede düşük olduğunu ve serum 25(OH)D’nin albümin/kreatinin oranı ile anlamlı negatif korelasyon gösterdiğini bildirmiştir. Ayrıca D vitamini, oksijen kaynaklı iskemik retinopatili fare modelinde retinal neovaskülarizasyon üzerindeki güçlü inhibitör etkisiyle kanıtlandığı üzere diyabetik retinopati patogenezinde de rol oynadığı sonucunu bildirmişlerdir (Peng & Li, 2015). D vitamini reseptörleri retinada yaygın olarak bulunduğu bilinmektedir. Inukai ve arkadaşları diyabetik mikroangiopatisi olmayanlarla karşılaştırıldığında diyabetik retinopatisi olan hastalarda anlamlı derecede düşük serum D vitamini bildirmişlerdir (Inukai, Fujiwara, Tayama, Aso, & Takemura, 1997).

Luo ve arkadaşları, bir meta-analiz çalışmasında, D vitamini eksikliği ile diyabetik nefropati riskinde artış arasında güçlü bir ilişki olduğu

sonucuna varmıştır. Ayrıca, D vitamini sinir büyüme faktörünün (NGF) salgılanması için önemli bir destekleyici rol oynamakta, bu da nosiseptör liflerinin duyarlılığını ve fenotipini düzenlemekte ve salgılanmasındaki bozukluk klinik diyabetik küçük sinir lifi nöropatisine yol açmaktadır (Luo, Gao, & Qin, 2017). Ozuguz ve arkadaşları serum NGF ile D vitamini arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir (Ozuguz et al., 2016). Shillo ve arkadaşları, periferik nöropatisi olan diyabetik hastalarda serum D vitamini düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğunu bildirerek, çalışmalarında kanıtlandığı üzere diyabetik nöropatinin patogeneğinde D vitamininin olası bir rolünü öne sürmüşlerdir (Shillo et al., 2019). Buna ek olarak, Huynh ve arkadaşları, T1DM'nin çocuklar arasında D vitamini metabolizmasını bozabileceği veya alternatif olarak, D vitamini eksikliğinin, asidoz ve düşük serum D vitamini arasında anlamlı bir ilişkinin varlığı sonucuna varmışlardır (Huynh et al., 2009). Rodland ve arkadaşları, diyabetik çocuklarda ergenlik döneminde D vitamini endokrin sisteminin düzenleyici mekanizmalarının değiştiğini ve normalde maksimum büyüme hızının pubertal evrelerinde görülen D vitamini artışına ulaşamadığını bildirerek, T1DM'li çocuklarda pubertal gecikmenin ortaya çıkmasında D vitamini eksikliğinin rol oynadığını göstermiştir (Rødland, Markestad, Aksnes, & Aarskog, 1985). Savastio ve arkadaşları, Mohamadian ve arkadaşları, Buhary ve arkadaşları, Wierzbicka ve arkadaşları, Giri ve arkadaşları, Sharma ve arkadaşları, Dehkordi ve arkadaşları, Felício ve arkadaşları, D vitamini düşük olan ve D vitamini replasman tedavisi alan hastaların serum D vitamini düzeylerinde anlamlı iyileşme ile birlikte HbA1c% değerlerinde de anlamlı düşüş görülmüştür (Ahmed et al., 2019).

Yapılan deneysel çalışmalar sonucunda serum D vitamini düzeyleri ile hem %HbA1c hem de günlük insülin ihtiyacı arasında anlamlı negatif korelasyonlar bulunmuştur ve D vitamini eksikliği olan diyabetik hastalar arasında kötü glisemik kontrollü T1DM hastalarında serum 25(OH)D ile HbA1c arasında ters bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, Savastio ve arkadaşları, T1DM'li çocuklarda D vitamini serum düzeyleri ile günlük insülin gereksinimleri arasında anlamlı negatif korelasyon olduğunu bildirmiştir. Bu durum diyabet, D vitamini ve diyabetik komplikasyonlar arasında mekanik bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir. D vitamini insülin salgılanmasını ve duyarlılığını etkiler ve eksikliği bozulmuş glukoz toleransı, diyabet yatkınlığı ve gelişimi ile bağlantılı olabilir. VDR'lerin pankreatik β hücreleri de dahil olmak üzere birçok dokuda ifade edildiği gösterilmiştir, bu da D vitamininin insülinin yüksek kan glikozuna tepkisi için potansiyel bir doğrudan modülatör ve kalsiyum homeostazı yoluyla dolaylı etki olarak hareket etmesini sağlamaktadır (Ahmed et al., 2019; Colin et al., 2000; Mathieu & Badenhop, 2005).

VDR genotipi, T1DM gelişimine bireysel duyarlılıkta önemli bir be-

lirleyici faktör olarak ortaya çıkmıştır. Özellikle, son zamanlarda VDR polimorfizmleri ve T1DM arasındaki olası ilişkiyi araştırmak için çelişkili sonuçlar veren çeşitli çalışmalar ortaya çıkmıştır; bazıları anlamlı ilişkiler ortaya koyarken, diğerleri istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır. Mevcut çalışmanın sonuçları, ApaI ve BsmI polimorfizmlerinin alel ve genotipik dağılımları ile T1DM riskinde artış arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koyarken, TaqI polimorfizmi açısından anlamlı olmayan bir ilişki bulunmuştur. Buna paralel olarak, iki meta-analiz çalışması BsmI polimorfizminin özellikle Doğu Asyalılarda T1DM riski ile anlamlı bir ilişkisi olduğunu, ancak diğer iki polimorfizm için anlamlı olmayan bir ilişki olduğunu bildirmiştir (Ahmed et al., 2019; Shahmoradi et al., 2021). Lemos ve arkadaşları, Portekiz popülasyonunda incelenen VDR-SNPS'lerden herhangi birinin T1DM duyarlılığı ile ilişkisinin olmadığını bildirmiştir. (Lemos et al., 2008) Benzer şekilde, Angel ve arkadaşları da Şilili denekler arasında bu bulguları rapor etmiştir. Mohammadnejad ve arkadaşları, ApaI ve BsmI SNP'leri ile hastalığa yatkınlık arasında anlamlı olmayan ilişkiler ile İran nüfusu arasında T1DM gelişimi için risk alelinin t aleli olduğunu göstermiştir (Mohammadnejad et al., 2012; Shahmoradi et al., 2021). Bonakdaran ve arkadaşları, İran İslam Cumhuriyeti'nin Horasan Eyaleti'ndeki çocuklar arasında T1DM'de hastalar ve kontroller arasında TaqI polimorfizmi açısından anlamlı olmayan bir farkla birlikte hasta grubunda hem ApaI hem de BsmI genotip frekanslarının anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmiştir (Bonakdaran, Abbaszadegan, Dadkhah, & Khajeh-Dalouie, 2012). El-Kafoury ve arkadaşları, Mısır'daki İskenderiye Üniversitesi Çocuk Hastanesi Diyabet Kliniğinden alınan 60 kontrol grubu ile 60 T1DM hastasını içeren çalışmalarında BsmI için anlamlı olmayan bir fark bildirmişlerdir (El-Kafoury, Haroun, Embaby, & Dawoods, 2014). Abd-Allah ve arkadaşları, Mısır'ın Zagazig kentinden Mısırlı çocuk örnekleminde VDR ApaI ve TaqI polimorfizmlerinin T1DM ile ilişkisi bulunmazken, BsmI Bb ve bb genotiplerinin T1DM riski ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (Abd-Allah et al., 2014). Cheon ve arkadaşları, Kore popülasyonunda T ve b TaqI ve BsmI'nin T1DM'ye karşı koruyucu rol oynadığını, ApaI açısından ise anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir (Cheon et al., 2015). Khalid ve arkadaşları, BsmI ve TaqI SNP'lerinin Sudanlılar arasında T1DM'ye yatkınlık sağladığını ve ApaI açısından anlamlı bir fark olmadığını öne sürmüştür (Khalid Eltahir, 2016). Mukhtar ve arkadaşları ApaI'nin alelik ve genotipik frekanslarının T1DM riski ile anlamlı bir ilişkisi olduğunu, TaqI'nin ise olmadığını bildirmiştir. Pakistanlılar arasında alelik veya genotipik düzeylerde T1DM ile herhangi bir ilişki göstermemektedir (Mukhtar, Batoool, Wajid, & Qayyum, 2017). İlgili çalışmalar arasındaki farklılıklar, VDR polimorfizm dağılımları, coğrafi farklılıklar, T1DM patogenezinde rol oynayan diğer çevresel ve genetik faktörlerle ilgili etnik farklılıklara bağlanabilir.

Bonakdaran ve arkadaşları, VDR SNP'lerinin diyabetik komplikasyonlar veya D vitamini durumu veya glisemik kontrol veya hastalığın başlangıcı veya aile öyküsü veya cinsiyet ile ilişkisinin olmadığını rapor etmiştir. Ayrıca bu durumu, genotip frekansları ile T1DM'nin başlangıç şekli veya kronik komplikasyonları arasında anlamlı olmayan farklılıklar bildiren diğer çalışmalar ile uyumlu olduğunu belirtmişlerdir (Bonakdaran et al., 2012).

5. Sonuç

Mevcut çalışmalardan elde edilen veriler, rs1544410'nin T1DM etiyo-lojisi için bir risk faktörü olabileceğini göstermiştir. VDR polimorfizmleri ve T1DM arasındaki ilişkinin daha derin ve ayrıntılı bir şekilde anlaşılmasını sağlamak ve bu ilişkileri yönlendiren biyolojik mekanizmaları belirlemek için hem genetik hem de çevresel risk faktörlerini dikkate alan daha büyük bir örneklem büyüklüğüne sahip gelecekteki araştırmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Abd-Allah, S. H., Pasha, H. F., Hagrass, H. A., & Alghobashy, A. A. (2014). Vitamin D status and vitamin D receptor gene polymorphisms and susceptibility to type 1 diabetes in Egyptian children. *Gene*, 536(2), 430-434. doi:10.1016/j.gene.2013.12.032
- Ahmed, A. E., Sakhr, H. M., Hassan, M. H., El-Amir, M. I., & Ameen, H. H. (2019). Vitamin D receptor rs7975232, rs731236 and rs1544410 single nucleotide polymorphisms, and 25-hydroxyvitamin D levels in Egyptian children with type 1 diabetes mellitus: effect of vitamin D co-therapy. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 12, 703-716. doi:10.2147/dmso.S201525
- Ban, Y., Taniyama, M., Yanagawa, T., Yamada, S., Maruyama, T., Kasuga, A., & Ban, Y. (2001). Vitamin D receptor initiation codon polymorphism influences genetic susceptibility to type 1 diabetes mellitus in the Japanese population. *BMC Med Genet*, 2, 7. doi:10.1186/1471-2350-2-7
- Bonakdaran, S., Abbaszadegan, M. R., Dadkhah, E., & Khajeh-Dalouie, M. (2012). Vitamin D receptor gene polymorphisms in type 1 diabetes mellitus: a new pattern from Khorasan Province, Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J*, 18(6), 614-619. doi:10.26719/2012.18.6.614
- Cheon, C. K., Nam, H. K., Lee, K. H., Kim, S. Y., Song, J. S., & Kim, C. (2015). Vitamin D receptor gene polymorphisms and type 1 diabetes mellitus in a Korean population. *Pediatr Int*, 57(5), 870-874. doi:10.1111/ped.12634
- Colin, E. M., Weel, A. E., Uitterlinden, A. G., Buurman, C. J., Birkenhäger, J. C., Pols, H. A., & van Leeuwen, J. P. (2000). Consequences of vitamin D receptor gene polymorphisms for growth inhibition of cultured human peripheral blood mononuclear cells by 1, 25-dihydroxyvitamin D₃. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 52(2), 211-216. doi: 10. 1046/j.1365-2265.2000.00909.x
- El-Kafoury, A. A., Haroun, M., Embaby, A. M., & Dawoods, A. S. (2014). The association of polymorphic sites in some genes with type 1 diabetes mellitus in a sample of Egyptian children. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 15(3), 265-272. doi:https:// doi.org/10.1016/j.ejmhg.2014.05.002
- Grundberg, E., Brändström, H., Ribom, E. L., Ljunggren, O., Mallmin, H., & Kindmark, A. (2004). Genetic variation in the human vitamin D receptor is associated with muscle strength, fat mass and body weight in Swedish women. *Eur J Endocrinol*, 150(3), 323-328. doi:10.1530/eje.0.1500323
- Holick, M. F. (2003). Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem*, 88(2), 296-307. doi:10.1002/jcb.10338
- Hollis, B. W., & Wagner, C. L. (2004). Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr*, 79(5), 717-726. doi:10.1093/ajcn/79.5.717
- Huynh, T., Greer, R. M., Nyunt, O., Bowling, F., Cowley, D., Leong, G. M., . . . Harris, M. (2009). The association between ketoacidosis and 25(OH)-vitamin D levels at presentation in children with type 1 diabetes mellitus.

Pediatr Diabetes, 10(1), 38-43. doi:10.1111/j.1399-5448.2008.00439.x

- Inukai, T., Fujiwara, Y., Tayama, K., Aso, Y., & Takemura, Y. (1997). Alterations in serum levels of 1 alpha,25(OH)₂ D₃ and osteocalcin in patients with early diabetic nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract*, 38(1), 53-59. doi:10.1016/s0168-8227(97)00090-9
- Jurutka, P. W., Remus, L. S., Whitfield, G. K., Thompson, P. D., Hsieh, J. C., Zitzer, H., Haussler, M. R. (2000). The polymorphic N terminus in human vitamin D receptor isoforms influences transcriptional activity by modulating interaction with transcription factor IIB. *Mol Endocrinol*, 14(3), 401-420. doi:10.1210/mend.14.3.0435
- Khalid Eltahir, K. (2016). Vitamin D receptor gene polymorphisms in Sudanese children with type 1 diabetes. *AIMS Genetics*, 3(3), 167-176. doi:10.3934/genet.2016.3.167
- Lemos, M. C., Fagulha, A., Coutinho, E., Gomes, L., Bastos, M., Barros, L., Carneiro, M. (2008). Lack of association of vitamin D receptor gene polymorphisms with susceptibility to type 1 diabetes mellitus in the Portuguese population. *Hum Immunol*, 69(2), 134-138. doi:10.1016/j.humimm.2008.01.008
- Liu, C., Wang, J., Wan, Y., Xia, X., Pan, J., Gu, W., & Li, M. (2018). Serum vitamin D deficiency in children and adolescents is associated with type 1 diabetes mellitus. *Endocr Connect*, 7(12), 1275-1279. doi:10.1530/ec-18-0191
- Lopez, E. R., Regulla, K., Pani, M. A., Krause, M., Usadel, K. H., & Badenhop, K. (2004). CYP27B1 polymorphisms variants are associated with type 1 diabetes mellitus in Germans. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 89-90(1-5), 155-157. doi:10.1016/j.jsbmb.2004.03.095
- Lopez, E. R., Zwermann, O., Segni, M., Meyer, G., Reincke, M., Seissler, J., Badenhop, K. (2004). A promoter polymorphism of the CYP27B1 gene is associated with Addison's disease, Hashimoto's thyroiditis, Graves' disease and type 1 diabetes mellitus in Germans. *Eur J Endocrinol*, 151(2), 193-197. doi:10.1530/eje.0.1510193
- Luo, B. A., Gao, F., & Qin, L. L. (2017). The Association between Vitamin D Deficiency and Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*, 9(3). doi:10.3390/nu9030307
- Mathieu, C., & Badenhop, K. (2005). Vitamin D and type 1 diabetes mellitus: state of the art. *Trends Endocrinol Metab*, 16(6), 261-266. doi:10.1016/j.tem.2005.06.004
- McDermott, M. F., Ramachandran, A., Ogunkolade, B. W., Aganna, E., Curtis, D., Boucher, B. J., Hitman, G. A. (1997). Allelic variation in the vitamin D receptor influences susceptibility to IDDM in Indian Asians. *Diabetologia*, 40(8), 971-975. doi:10.1007/s001250050776

- Mohammadnejad, Z., Ghanbari, M., Ganjali, R., Afshari, J. T., Heydarpour, M., Taghavi, S. M., Rafatpanah, H. (2012). Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and type 1 diabetes mellitus in Iranian population. *Mol Biol Rep*, 39(2), 831-837. doi:10.1007/s11033-011-0805-3
- Mukhtar, M., Batool, A., Wajid, A., & Qayyum, I. (2017). Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms Influence T1D Susceptibility among Pakistanis. *Int J Genomics*, 2017, 4171254. doi:10.1155/2017/4171254
- Nejentsev, S., Cooper, J. D., Godfrey, L., Howson, J. M., Rance, H., Nutland, S., Todd, J. A. (2004). Analysis of the vitamin D receptor gene sequence variants in type 1 diabetes. *Diabetes*, 53(10), 2709-2712. doi:10.2337/diabetes.53.10.2709
- Overbergh, L., Decallonne, B., Valckx, D., Verstuyf, A., Depovere, J., Laureys, J., Mathieu, C. (2000). Identification and immune regulation of 25-hydroxyvitamin D-1-alpha-hydroxylase in murine macrophages. *Clin Exp Immunol*, 120(1), 139-146. doi:10.1046/j.1365-2249.2000.01204.x
- Ozuguz, U., Oruc, S., Ulu, M. S., Demirbas, H., Acay, A., Coker, B., Koken, T. (2016). Does vitamin D have any role in the improvement of diabetic peripheral neuropathy in type 1 diabetic patients? *J Endocrinol Invest*, 39(12), 1411-1417. doi:10.1007/s40618-016-0509-6
- Peng, Y., & Li, L. J. (2015). Serum 25-hydroxyvitamin D level and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int Urol Nephrol*, 47(6), 983-989. doi:10.1007/s11255-015-0983-3
- Rasoul, M. A., Haider, M. Z., Al-Mahdi, M., Al-Kandari, H., & Dhaunsi, G. S. (2019). Relationship of four vitamin D receptor gene polymorphisms with type 1 diabetes mellitus susceptibility in Kuwaiti children. *BMC Pediatr*, 19(1), 71. doi:10.1186/s12887-019-1448-0
- Rødland, O., Markestad, T., Aksnes, L., & Aarskog, D. (1985). Plasma concentrations of vitamin D metabolites during puberty of diabetic children. *Diabetologia*, 28(9), 663-666. doi:10.1007/bf00291972
- Shahmoradi, A., Ghaderi, K., Aghaei, A., & Azarnezhad, A. (2021). Associations of vitamin D receptor rs1544410 polymorphism with type 1 diabetes mellitus risk: Systematic review and meta-analysis. *Meta Gene*, 30, 100973. doi:https://doi.org/10.1016/j.mgene.2021.100973
- Shillo, P., Selvarajah, D., Greig, M., Gandhi, R., Rao, G., Wilkinson, I. D., Tesfaye, S. (2019). Reduced vitamin D levels in painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med*, 36(1), 44-51. doi:10.1111/dme.13798
- Turpeinen, H., Hermann, R., Vaara, S., Laine, A. P., Simell, O., Knip, M., Ilonen, J. (2003). Vitamin D receptor polymorphisms: no association with type 1 diabetes in the Finnish population. *Eur J Endocrinol*, 149(6), 591-596. doi:10.1530/eje.0.1490591

- Weisberg, P., Scanlon, K. S., Li, R., & Cogswell, M. E. (2004). Nutritional rickets among children in the United States: review of cases reported between 1986 and 2003. *Am J Clin Nutr*, 80(6 Suppl), 1697s-1705s. doi:10.1093/ajcn/80.6.1697S
- Zhai, N., Bidares, R., Makoui, M. H., Aslani, S., Mohammadi, P., Razi, B., Mirkaeili, H. (2020). Vitamin D receptor gene polymorphisms and the risk of the type 1 diabetes: a meta-regression and updated meta-analysis. *BMC Endocrine Disorders*, 20(1), 121. doi:10.1186/s12902-020-00575-8



BÖLÜM 2

RADYOTERAPİ UYGULANAN SERVİKS KANSERLİ HASTALARDA TEDAVİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ

Cenk Ahmet ŞEN¹, Melek Gamze AKSU²

1 Dr., İzmir Ekonomi Üniversitesi Medical Point Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği, E-mail: cenkasen@gmail.com

2 Prof Dr.Melek Gamze Aksu, Akdeniz Sağlık Vakfı Yaşam Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği, E-mail: gamzeaksu@gmail.com

GİRİŞ

Serviks kanseri dünyada kadınlarda dördüncü, ülkemizde ise onikinci en sık görülen kanser türüdür (1). Erken evrelerde tek başına cerrahi ya da radyoterapi (RT) ile tedavi yapılabilmekte iken, yüksek riskli hastalarda postoperatif olarak RT gerekebilmektedir. Lokal-bölgesel ileri evre serviks karsinomlarında ise başlıca tedavi yöntemi RT ve eş zamanlı kemoterapidir (2). İleri evre serviks karsinomu tedavisinde RT'nin başlıca amacı, düşük yan etki ve artmış yaşam kalitesi ile birlikte yüksek tümör kontrol oranı sağlayabilmektir. RT dozlarının yükseltilmesi ile tedavi başarısı artmaktadır. Tek başına eksternal RT ile yüksek dozlara çıkılamazken, braki-terapinin eksternal RT'ye eklenmesiyle daha az yan etkiyle daha yüksek tümör dozlarına ulaşılabilmesi mümkün olmaktadır (3). Radyoterapi ile tedavi edilen lokal-bölgesel ileri evre serviks karsinomunun prognozunu etkileyen pek çok faktör bildirilmektedir. Klinik evre, tümör volümü, histoloji, lenf bezi yayılımı gibi tümöre ait faktörlerin yanında, hemoglobin değeri, komorbid hastalıklar gibi hastaya ait faktörler de prognozda önem taşımaktadır (4,5,6).

Bu çalışmada Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda serviks karsinomu tanısıyla definitif ve adjuvan RT uygulanmış olan serviks karsinomlu hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Tedaviye bağlı yan etkiler ile lokal kontrol ve sağkalımda etkili prognostik faktörler incelendi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Özellikleri

1999–2007 yılları arasında, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda, serviks karsinomu tanısıyla definitif ve adjuvan radyoterapi uygulanan 142 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların genel özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Hastaların ortalama yaşı 53 olup 29-78 arasında değişmekteydi. Histopatolojik değerlendirmede 114'ü (%80) epidermoid karsinom, 25'i (%18) adenokarsinom, 3'ü ise (%2) diğer histolojilere sahipti. Evrelere göre dağılımlarında; hastaların 31'inin (%21.8) Evre IB, 15'inin (%10.6) Evre IIA, 68'inin (%47.9) Evre IIB, 9'unun (%6.3) Evre IIIA, 11'inin (%7.7) Evre IIIB, 8'inin (%5.6) Evre IVA olduğu tespit edildi.

Tedavi öncesi tüm hastalara; anamnez, fizik muayene (gerekli hastalarda genel anestezi altında), akciğer grafisi, üst batın ultrasonografisi, pelvik bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, rektoskopi ve/veya sistoskopi (gerekli hastalarda), tam kan sayımı, rutin kan biyokimyası ve tam idrar tetkiki yapılarak evreleme tamamlandı.

Hastaların 55'i (%38.7) premenopozal, 87'si (%61.3) postmenopozal dönemdeydi ve 55 (%38.7) hastada komorbidite vardı. Hastaların %52'sinde 5 ve üzerinde gebelik öyküsü mevcuttu.

Radyoterapi, hastaların 74 (%52.1)'ünde adjuvan amaçla, 68 (%47.9)'ünde ise definitif amaçla uygulandı.

Tablo 1. Serviks karsinomu tanısıyla adjuvan ve definitif RT uygulanan tüm hastaların genel özellikleri

Hasta Özellikleri	Hasta Sayısı	%	
Yaş	Medyan 53 (29-78)		
Histoloji	Epidermoid karsinom	114	80
	Adenokarsinom	25	18
	Diğer	3	2
Klinik evre	IB	31	21.8
	IIA	15	10.6
	IIB	68	47.9
	IIIA	9	6.3
	IIIB	11	7.7
	IVA	8	5.6
Radyoterapi amacı	Postoperatif	74	52.1
	Definitif	68	47.9
Eşzamanlı KT	Var	114	80
	Yok	25	18
Hemoglobin değeri	≤ 10.6	73	51.4
	> 10.6	69	48.6
Tümör çapı	≤ 4 cm	92	64.8
	> 4 cm	50	35.2
Lenfovasküler invazyon	Var	50	35.2
	Yok	92	64.8
Menapozal durum	Premenapozal	55	38.7
	Postmenapozal	87	61.3
Sigara öyküsü	Var	28	19.7
	Yok	114	80.1
Doğum sayısı	<5	68	47.9
	≥5	74	52.1
Komorbid hastalık	Var	55	38.7
	Yok	87	61.3

Tedavi Özellikleri

Hastaların 131'ine eksternal pelvik radyoterapi ve intrakaviter brakiterapi yapılırken 11 hastaya sadece eksternal pelvik radyoterapi uygulandı. Toplam 95 hastada radyoterapi ile eş zamanlı kemoterapi kullanıldı.

Hastalara Philips SLS-23 Sim-CT cihazı ile simülasyon yapılarak tedavi alanları belirlendi. Simülasyon sırasında hastalar supin pozisyonda yatırılmış ve immobilizasyon gereci kullanılmamıştır. AP, PA, sağ ve sol lateral olmak üzere 4 alandan box tekniği ile tedavi planlandı. Alt 1/3 vajinal tutulum varlığında, sahalar tüm vajinayı ve inguinal lenf bezlerini içerecek şekilde modifiye edildi. Tümör yerleşimine göre gerekli hastalarda lateral alan sınırları genişletildi. Paraaortik lenf nodu veya kommon iliak lenf nodu metastazı olan hastalarda paraaortik bölge de tedavi alanına dahil edildi.

Eksternal radyoterapi günlük 180-200 cGy'lik fraksiyonlarla, haftada 5 gün uygulandı. Toplam doz evre IB2-IIB hastalarda 4600-4680 cGy (parametrium invazyon bulgusu devam ediyorsa 5040 cGy), evre III ve daha ileri evrelerde ise 5000-5040 cGy idi. RT ile eş zamanlı kemoterapi uygulanan hastalarda, haftalık 35-40 mg/m² Sisplatin kullanıldı.

İntrakaviter brakiterapi uygulamaları Ir¹⁹² MicroSelectron yüksek doz oranlı HDR brakiterapi cihazı ile yapıldı. Fletcher Suit aplikatörleri kullanılarak ovoid ± tandem yerleştirildi. Ayrıca rektum lokalizasyonunun tanımlanması için rektal marker kullanıldı. Mesane boynunu görüntülemek için foley sondanın balonu 8 cc radyoopak madde ile dolduruldu. Her brakiterapi uygulamasında simülatör cihazında ortogonal anteroposterior ve lateral grafler alındı ve Nucletron Plato Tedavi Planlama Sistemi'nde her brakiterapi uygulamasında tedavi planı gerçekleştirildi. İntrakaviter brakiterapi dozu, adjuvan tedavi uygulanan hastalarda 500 cGy fraksiyon dozuyla toplam 1500 cGy, definitif tedavi uygulanan hastalarda ise 600 cGy fraksiyon dozuyla toplam 3000 cGy idi.

İzlem

Tedavinin tamamlanmasını takiben ilk kontrol birinci ay içinde, daha sonraki kontroller ilk iki yıl boyunca üçer ayda bir, beşinci yıla kadar altı ayda bir, bundan sonra da yıllık olarak yapılmıştır. Hastalar kontrollerinde, ayrıntılı jinekolojik muayeneyi içeren fizik bakı, vajinal smear, tam kan analizi, kan biyokimyası, tam idrar tetkiki, akciğer grafisi, batin pelvik ultrasonografi ve gereken hastalarda bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilmiştir. Pelvik muayenede servikal veya vajinal bölgede yineleme, ısrarlı ya da ilerleyen parametrial tutulum saptanması ya da tedavi sonrası gelişen hidronefroz lokal progresyon olarak kabul edilmiştir. Tedavi sonrası paraaortik lenfadenopati gelişimi de dahil olmak üzere, pelvis dışı hastalık gelişimi uzak yayılım olarak kabul edilmiştir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmede SPSS 13.0 (Statistical Package for the Social Sciences, Version 13.0) kullanıldı. Bu çalışmada lokal - bölgesel kontrol oranları, sağkalım süreleri incelenmiş, lokal kontrol ve sağkalımı etkileyen prognostik faktörler değerlendirilmiştir. Sağkalım süre ve oranları Kaplan - Meier yöntemi ile hesaplanmış, gruplar arası sağkalım süre ve oran farkları log rank testi ile karşılaştırılmıştır. Bağımsız grup oranlarının karşılaştırılmasında χ^2 Testi kullanılmıştır. Çok değişkenli analizler Cox regresyon modeli kullanılarak yapılmış, istatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

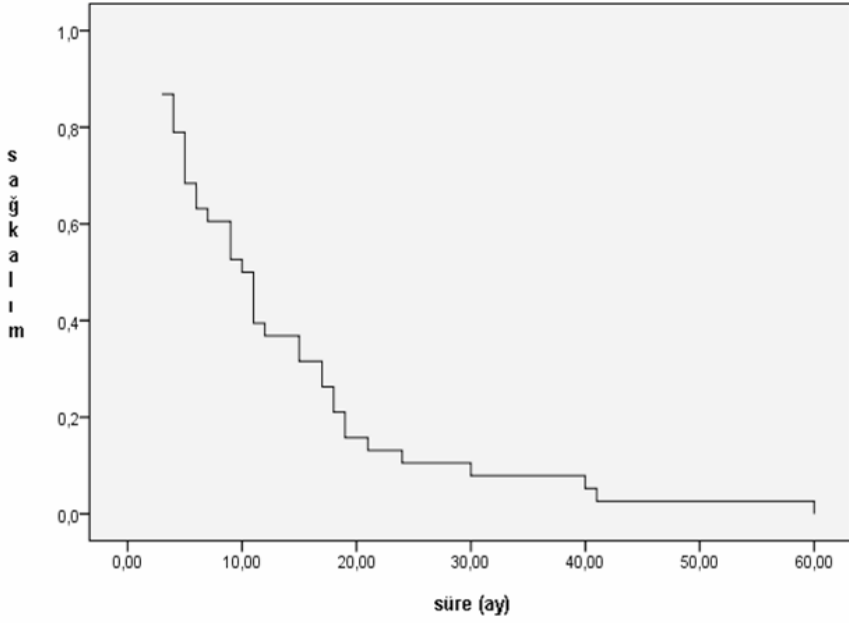
Serviks karsinomu tanısıyla definitif ve adjuvan amaçla tedavi edilen tüm hastaların ortalama 30 ay izlem süresi sonunda %66,3'ü hayatta, %33,8'i ise kaybedilmişti. Toplam RT süresi medyan 55 gün olarak hesaplandı. Eksternal RT ve brakiterapi sonrası mesane ve rektum için hesaplanan medyan RT dozları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Definitif ve adjuvan RT uygulanan tüm hastalarda uygulanan eksternal RT dozu ve mesane ve rektum için toplam RT dozları

	Medyan	Aralık
Eksternal radyoterapi dozu (cGy)	5040	4000-5040
Toplam mesane dozu (cGy)	5927	4594-7753
Toplam rektum dozu (cGy)	6529	4680-8834

Definitif ve Adjuvan RT Uygulanan Tüm Hastalar İçin Lokal Progresyonsuz Sağkalım

Definitif ve adjuvan RT uygulanan 142 hastanın birlikte değerlendirmesinde; 2 yıllık lokal progresyonsuz sağkalım %20 olarak hesaplanmıştır (Şekil 1). Tedavi sonrası 38 hastada (%27) lokal progresyon saptanmış, lokal progresyon süresi ortalama (3 – 60) 13,5 ay olarak bulunmuştur. Lokal progresyonların %40'ının ilk 24 ay içinde, %67'sinin ise ilk 36 ay içinde geliştiği saptanmıştır. Log rank testi ile yapılan tek değişkenli analizler sonucu lokal progresyonsuz sağkalıma etki eden kötü prognostik faktör RT sonrası rezidü tümör varlığı ($p=0.003$) olarak tespit edilmişken, Cox regresyon modeli uygulanarak yapılan çok değişkenli analizlerde lokal progresyonsuz sağkalımı etkileyen anlamlı prognostik faktör tespit edilmemiştir (Tablo 3).



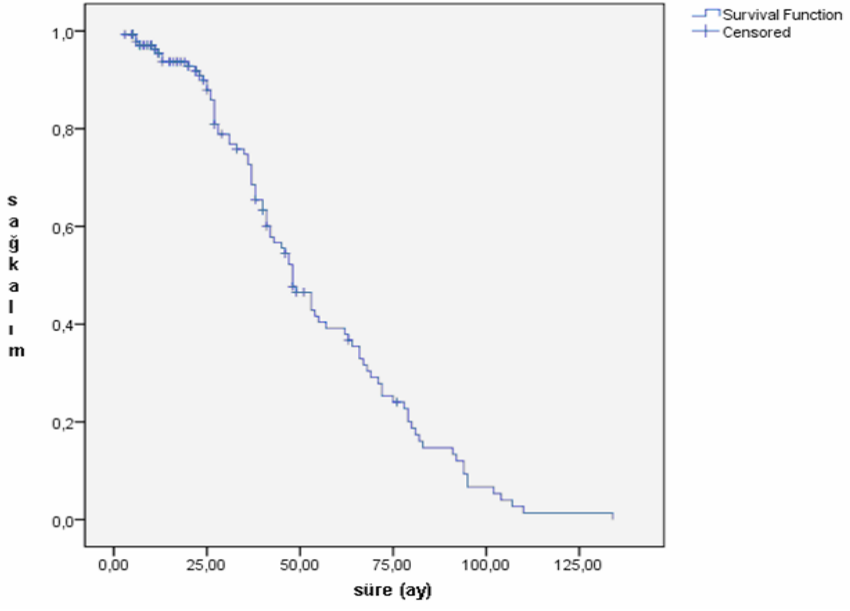
Şekil 1. Tüm hastalar için lokal progresyonsuz sağkalım eğrisi

Tablo 3. Tüm hastalarda 2 yıllık lokal progresyonsuz sağkalım oranları

Prognostik faktör	Hasta Sayısı	2 Yıllık Lokal Progresyonsuz Sağkalım	Tek	Çok	
			Değişkenli Analiz “p”	Değişkenli Analiz “p”	
Yaş	≤ 53	73	% 67	0.043	0,070
	> 53	69	% 90		
Histoloji	Epidermoid ca	114	% 62	0.098	0.189
	Adenokarsinom	25	% 90		
Klinik evre	IB	31	% 90	0.172	0.380
	II	83	% 100		
	III	20	% 100		
	IV	8	% 50		
Hemoglobin değeri	≤ 10.6 gr/dl	73	% 75	0.672	0.404
	> 10.6 gr/dl	69	% 100		
Toplam tedavi süresi	≤ 55 gün	65	% 67	0.172	0.187
	> 55 gün	77	% 100		
Eşzamanlı kemoterapi	Var	114	% 80	0.147	0.724
	Yok	25	% 90		
Lenfovasküler invazyon	Var	50	% 50	0.965	0.671
	Yok	92	% 100		
Tümör çapı	≤ 5 cm	92	% 100	0.844	0.820
	> 5 cm	50	%75		
RT sonrası rezidü tümör	Maksimum	45	% 0	0.030	0.227
	Minimum	13	% 25		
	Bulgu yok	84	% 0		

Definitif ve Adjuvan RT Uygulanan Hastalar İçin Hastalısız Sağkalım

Definitif ve adjuvan RT uygulanan 142 hastanın birlikte değerlendirilmesinde; 2 yıllık hastalısız sağkalım %58 olarak hesaplandı (Şekil 2). Hastaların 2 yıllık hastalısız sağkalım oranları ve hastalısız sağkalımda etkisi araştırılan prognostik faktörler Tablo 4’ de gösterilmiştir.



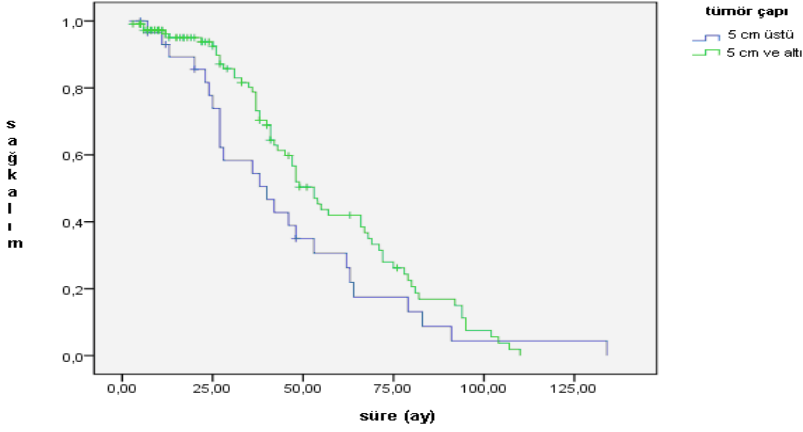
Şekil 2. Tüm hastalar için hastalısız sağkalım eğrisi

Tablo 4. Tüm hastalarda 2 yıllık hastaliksız sağkalım oranları

Prognostik faktör		Hasta Sayısı	2 Yıllık Hastaliksız Sağkalım	Tek	Çok
				Değişkenli Analiz “p”	Değişkenli Analiz “p”
Yaş	≤ 53	73	% 51	0.918	0.729
	> 53	69	% 55		
Histoloji	Epidermoid ca	114	% 53	0.846	0.812
	Adenokarsinom	25	% 56		
Klinik evre	IB	31	% 61	0.376	0.499
	II	83	% 49		
	III	20	% 56		
	IV	8	% 39		
Hemoglobin değeri	≤ 10.6 gr/dl	73	% 58	0.483	0.472
	> 10.6 gr/dl	69	% 48		
Toplam tedavi süresi	≤ □55 gün	65	% 57	0.183	0.446
	> 55 gün	77	% 46		
Eş zamanlı kemoterapi	Var	114	% 48	0.385	0.858
	Yok	25	% 65		
Lenfovasküler invazyon	Var	50	% 48	0.091	0.272
	Yok	92	% 56		
Tümör Çapı	≤ 5 cm	92	% 39	0.020	0.911
	> 5 cm	50	% 57		
RT sonrası rezidü tümör	Maksimum	45	% 58	0.276	0.004
	Minimum	13	% 89		
	Bulgu yok	84	% 49		

Log rank testi ile yapılan tek değişkenli analizler sonucunda hastaliksız sağkalımı kötü yönde etkileyen prognostik faktörün tümör çapı olduğu saptandı (p=0.020).

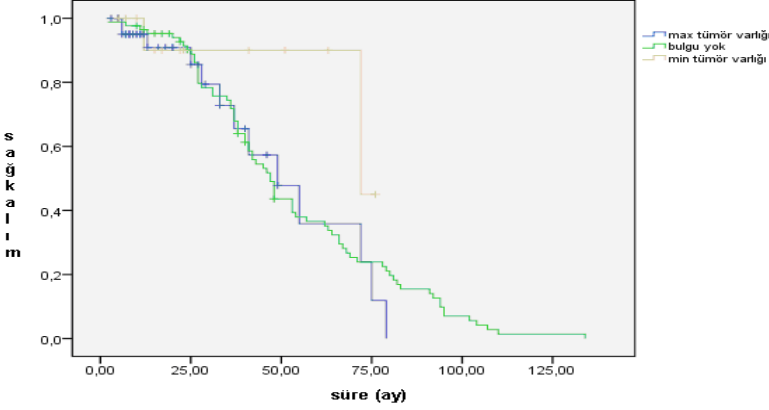
Tümör çapının değerlendirilmesinde operasyon ya da RT öncesi MR görüntüleme ya da genel anestezi altındaki jinekolojik muayene bulguları esas alınmıştır (Şekil 3).



Şekil 3. Tümör çapına göre hastalıksız sağkalım ($p=0,020$)

Cox regresyon modeli kullanılarak yapılan çok değişkenli analizde hastalıksız sağkalımı kötü yönde etkileyen prognostik faktörün RT sonrası rezidü tümör varlığı olduğu gözlemlendi. ($p=0.004$).

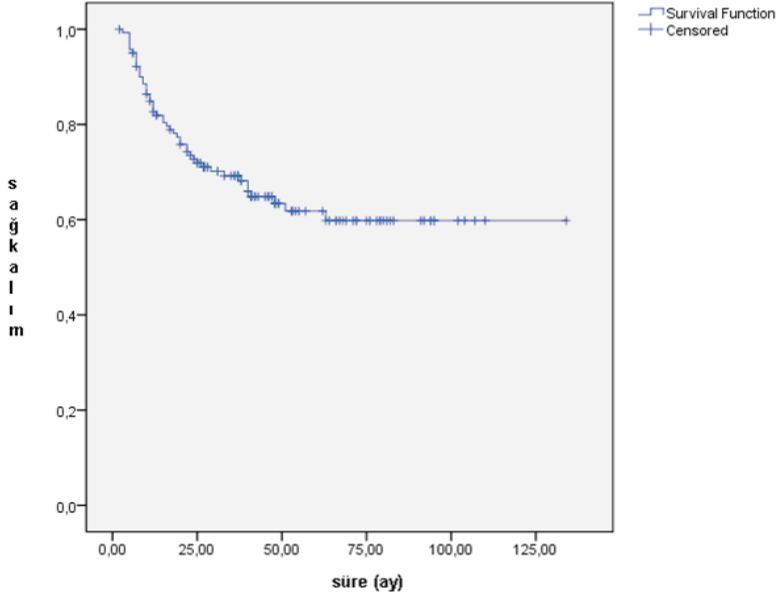
RT sonrası tümör varlığına göre hastalıksız sağkalım değerlendirildiğinde RT sonrası yüksek tümör yükü bulunan hastaların (maksimum tümör varlığı), tümör yanıtı izlenmeyen hastalara göre (bulgu yok) hastalıksız sağkalım oranı negatif yönde 6 kat daha düşük olarak değerlendirilmiştir (Odds Ratio (OR):6,14) (Şekil 4).



Şekil 4. RT sonrası rezidü tümör varlığına göre hastaliksız sağkalım eğrisi ($p=0,004$)

Definitif ve Adjuvan RT Uygulanan Tüm Hastalar İçin Genel Sağkalım

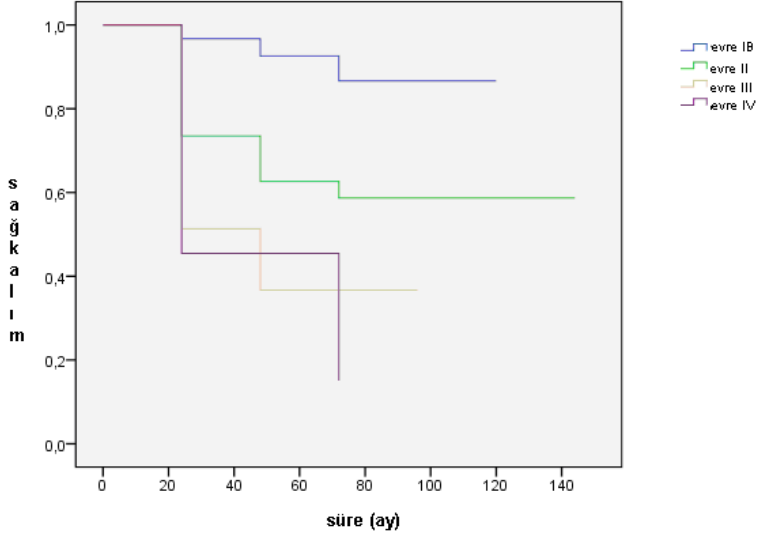
Definitif ve adjuvan RT uygulanan 142 hastanın birlikte değerlendirilmesinde; 2 yıllık genel sağkalım %88' dir (Şekil 5). Tek değişkenli analizlerde genel sağkalım üzerine etkisi araştırılan faktörlerden; klinik evre ($p=0.001$) (Şekil 6), RT başlangıcındaki hemoglobün değeri ($p=0.015$) (Şekil 7), toplam tedavi süresi ($p=0.008$) (Şekil 8), RT eş zamanlı KT uygulanması ($p=0,023$), lenfovasküler invazyon ($p=0,032$), tümör çapı ($p=0.053$) ve RT sonrası rezidü durumunun ($p=0,001$) genel sağkalımda etkili olduğu saptandı. Çok değişkenli analizlerde ise klinik evre ($p=0.001$) (OR=13,5), RT başlangıcındaki hemoglobün değeri ($p=0.002$) (OR=2,68), toplam tedavi süresi ($p=0.027$) (OR=1,99), lenfovasküler invazyon ($p=0,050$) (OR=2,73) ve RT sonrası rezidü tümörün ($p=0,003$) (OR=12,65) genel sağkalımı etkileyen prognostik faktörler olduğu görüldü. Genel sağkalım üzerine etkisi araştırılan prognostik faktörler Tablo 5'de gösterilmiştir.



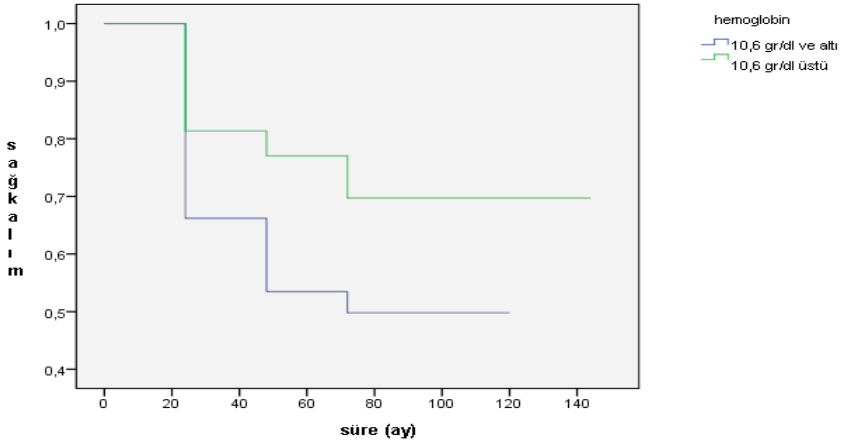
Şekil 5. Tüm hastalar için genel sağkalım eğrisi

Tablo 5. Tüm hastalarda 2 yıllık genel sağkalım oranları

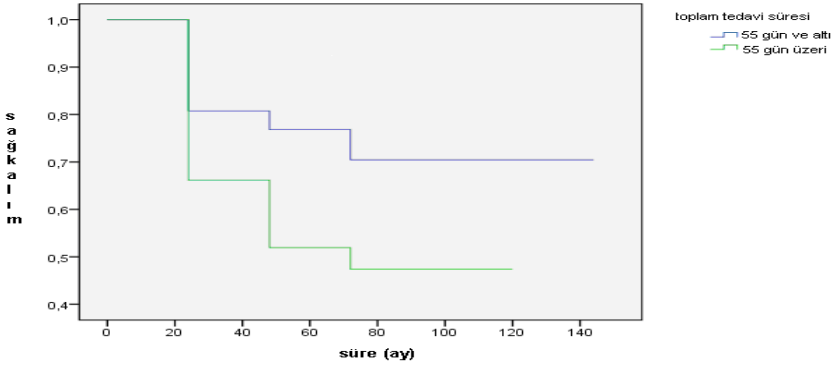
Prognostik faktör		Hasta Sayısı	2 Yıllık Genel Sağkalım	Tek	Çok
				Değişkenli Analiz	Değişkenli Analiz
				“p”	“p”
Yaş	≤ 53	73	% 56	<u>0.013</u>	<u>0.005</u>
	> 53	69	% 73		
Histoloji	Epidermoid ca	114	% 87	0.409	0.309
	Adenokarsinom	25	% 92		
Klinik evre	IB	31	% 93	<u>0.001</u>	<u>0.001</u>
	II	83	% 63		
	III	20	% 37		
	IV	8	% 45		
Hemoglobin değeri	≤ 10.6 gr/dl	73	% 54	<u>0.015</u>	<u>0.002</u>
	> 10.6 gr/dl	69	% 77		
Toplam tedavi süresi	≤ 55 gün	65	% 77	<u>0.008</u>	<u>0.027</u>
	> 55 gün	77	% 52		
Eşzamanlı kemoterapi	Var	114	% 72	<u>0.023</u>	0.065
	Yok	25	% 50		
Lenfovasküler invazyon	Var	50	% 67	<u>0.032</u>	<u>0.050</u>
	Yok	92	% 83		
Tümör Çapı	≤ 5 cm	92	% 85	<u>0.053</u>	0.837
	> 5 cm	50	% 60		
RT sonrası rezidü tümör	Maksimum	45	% 27	<u>0.001</u>	<u>0.003</u>
	Minimum	13	% 45		
	Bulgu yok	84	% 87		



Şekil 6. Evreye göre genel sağkalım eğrileri ($p=0,001$)



Şekil 7. Hemogloblin değerine göre genel sağkalım eğrileri ($p=0,002$)



Şekil 8. Toplam tedavi süresine göre genel sağkalım ($p=0,027$)

Yan Etki Değerlendirmesi

Hastaların %97'sinde akut gastrointestinal sistem yan etkisi görülmüş olup hastaların %73.9'unda grade 1, %18,3'ünde ise grade 2 derecesindeydi. grade 3 akut gastrointestinal sistem yan etki hiçbir hastada görülmedi. Genitoüriner sistem yan etkileri ise %83.1 hastada grade 1, %13.4 hastada grade 2 derecesinde olmak üzere toplam 138 hastada gelişti. RT ile eşzamanlı KT alan hastalarda akut toksisite oranı %68, sadece RT alanlarda ise %52.4 olarak bulunmuş ve aralarında istatistiksel anlamlı fark olmadığı saptanmıştır ($p=0.144$). Grade 3 ve 4 geç komplikasyonlar gözlenmiş olup, intestinal komplikasyon oranı tüm hastalar arasında %3.5, üriner komplikasyon oranı da %3.5 olarak bulunmuştur (Tablo 6). Geç komplikasyonlar; 2 hastada vezikovajinal fistül, 2 hastada mesane kapasitesinde azalma, ciddi idrar sıklığı ve disüri, 1 hastada mesane içi ciddi telenjektazi ve hemorajik sistit, 5 hastada ince barsaklarda operasyon gerektirecek sineşi ve/veya ileus tablosu olarak gözlenmiştir. Yine tedavi sırasında görülen akut toksisite ile geç komplikasyonlar arasında da bir ilişki bulunamamıştır.

Adjuvan ve definitif RT uygulanan hastaların karşılaştırmasında akut ve kronik yan etkiler açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir.

Tablo 6. RTOG akut ve geç yan etkiler

	Grade 0 (%)	Grade 1 (%)	Grade 2 (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
Akut gastrointestinal	7.7	73.9	18.3	-	-
Kronik gastrointestinal	43.6	42.2	10.6	3.5	-
Akut genitoüriner sistem	2.8	83.1	13.4	0.7	-
Kronik genitoüriner sistem	36.6	43.6	16.2	2.1	1.4
Akut hematolojik	27.5	50.7	21.8	-	-

Uzak Metastaz Değerlendirmesi

İzlem süresince 43 hastada (%30.3) uzak metastaz gelişmiş olup, uzak yayılım yeri en sık akciğer (%10.1) ve ikinci sıklıkta kemik (%6.3) idi. Uzak yayılım oranının, lokal progresyon saptanmayan grupta %25.5, lokal progresyonlu grupta ise %18.8 olduğu saptanmıştır. Ayrıca klinik evre ilerledikçe uzak yayılım oranının da arttığı gözlenmiştir (uzak yayılım oranları evre II, III ve IVA için sırasıyla; %18.9, %25.4 ve %47.3, $p=0.021$). Adjuvan RT uygulanan hastalarda uzak metastaz oranı %19'dur. definitif RT uygulanan hastalarda ise %41'dir. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

TARTIŞMA

Serviks karsinomu erken evrelerde, radikal cerrahi ya da radikal radyoterapi ile tedavi edilebilmekte ve her iki tedavi yöntemi ile de yüksek tümör kontrol ve sağkalım oranları sağlanabilmektedir. Pelvik yineleme ve uzak yayılım riskinin yüksek olduğu lokal ileri evrelerde ise cerrahinin yeri bulunmamakta, radyoterapi standart bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır (7,8).

Klinik evrenin radikal radyoterapi ile tedavi edilen hastalarda önemli bir prognostik faktör olduğunu gösteren pek çok çalışma vardır. Perez ve arkadaşları (9), radikal radyoterapi ile tedavi ettikleri 1499 hastada, lokal yineleme oranlarını evre IB, II, III ve IVA için sırasıyla %12, %20, %41 ve %72 olarak bildirirken, Takeshi ve arkadaşlarının (10) intrakaviter brakiterapi ile kombine eksternal radyoterapi uyguladıkları evre III 265 hasta için bildirdikleri lokal yineleme oranı ise %19.6'dır. Yine Perez ve arkadaşları (11) başarısızlık şekillerini değerlendirdikleri 849 hastalık başka bir çalışmada, lokal yineleme oranlarını evre IB, IIA, IIB ve III için sırasıyla %6.4, %12.5, %17.4 ve %35.8 olarak bildirmişlerdir. Montana ve arkadaşlarının (12) evre III epidermoid karsinomlu 203 hastalık retrospektif serisinde ise, lokal/ bölgesel yineleme oranı evre IIIA için %65 ve evre IIIB için %49 olarak bulunmuştur. Kim ve Trotti (13), erken evre hastalıkta (evre IA, IB ve IIA) pelvik başarısızlık oranını %4.6 – 8.2, ileri evre hastalıkta (evre IIB, III, IVA) %30.1 – 69.2 aralığında saptamışlardır. Eifel ve arkadaşlarının (14) çalışmalarında lokal nükslerin yaklaşık %80'inin ilk iki yıl içinde görüldüğü bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da definitif RT uygulanan hastalarda lokal yineleme oranı evrelere göre incelendiğinde, evre IB, II, III ve IVA için sırasıyla; %15, %27.6, %42.8 ve %57.8 olarak bulunmuştur. Lokal yinelemelerin %40'ının ilk 24 ay, %67'sinin de 36 ay içinde geliştiği saptanmıştır.

Histolojinin serviks karsinomunda önemli bir prognostik faktör olduğu ve adenokarsinomların epidermoid karsinoma oranla daha kötü bir

prognoz gösterdiği birçok çalışmada bildirilmektedir (15,16,17,18). Berek ve arkadaşlarının (19) adenokarsinomlu 118 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında, 5 yıllık sağkalım oranları epidermoid karsinoma oranla düşük bulunmuş ancak yineleme için geçen sürenin epidermoid karsinomdan daha uzun olduğu saptanmıştır. Kliniğimizde tedavi hastaların %80'ini oluşturan epidermoid karsinom için 2 yıllık lokal progresyonsuz sağkalım ve hastaliksız sağkalım oranları sırasıyla %62 ve %53 iken, adenokarsinomlu hastalarda bu oranlar %90 ve %56' idi. Tek ve çok değişkenli analizler sonucunda adjuvan veya definitif RT uygulanan hastalarda histopatolojinin sağkalımda bir etkisi bulunmamıştır. Adenokarsinom histolojinin daha farklı tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç gösterdiği hissedilirse de her histoloji için özel önerilerde bulunmak için yeterli veri bulunmamaktadır. Adenokarsinom histoloji için optimal tedavi yaklaşımlarını daha iyi tanımlayabilmek için ek araştırmalara ihtiyaç vardır (20).

Radyoterapi sırasındaki anemi serviks kanserli hastalarda prognozu kötüleştiren faktörlerden birisidir. Grinsky ve arkadaşlarının (21) çalışmasında hemogloblin değerinin 10 gr/dl altında olduğu hastalarda, lokal/bölgesel başarısızlık riskinin yüksek olduğu görülmüştür. Güncel pek çok çalışma ile benzer sonuçlar ile hemogloblin değerinin önemini ifade etmektedir (22,23,24). Hastalarımızın tamamında radyoterapi öncesi ve RT sırasında hemogloblin düzeyleri incelenmiş ve düşük hemogloblin değerine sahip hastalarda genel sağkalım oranının daha düşük olduğu görülmüştür.

Tümör kontrol oranını etkileyen en önemli faktörlerden biri, toplam tedavi süresidir. Tedavi aralarında klonojenik tümör hücrelerinin aksele-re repopülasyonunun lokal kontrol oranlarını düşürdüğü düşünülmektedir. Lanciano ve arkadaşları (25), 65,9 Gy ya da üzeri dozlarla tedavi edilen epidermoid serviks karsinomlu 837 hastanın analizi sonucunda, tedavi süresinin uzaması ile sağkalım ve pelvik tümör kontrolünün düştüğünü saptamıştır. Perez ve arkadaşları (26), tedavi süresinin 9 haftadan uzun olmasının evre I ve II'de nedene spesifik sağkalım oranını düşürdüğünü saptarlarken, evre III için anlamlı bir ilişki bulamamışlardır. Fyles ve arkadaşları (27) ise tedavi süresinin 36 günden uzun olmasının hastaliksız sağkalımda belirgin azalmaya neden olduğunu bildirmişlerdir. Delaloye ve arkadaşları (28), radikal radyoterapi ile tedavi edilmiş evre IB – IIIB hasta gruplarında 60 günün altındaki tedavi süresinin hastaliksız sağkalım oranlarını azalttığını tespit etmişlerdir. Bizim değerlendirmemizde 8 haftanın üzerindeki tedavi sürelerinin tek ve çok değişkenli analizde 2 yıllık genel sağkalım oranlarını belirgin derecede düşürdüğü izlenirken ($p<0.008$, $p<0.027$), lokal progresyonsuz ve hastaliksız sağkalıma etkisi gösterilememiştir. Adjuvan ve definitif RT uygulanan hastalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise toplam tedavi süresinin sağkalıma etkisi bulunmamıştır. Son dönem çalışmalara ait güncel literatür de tarihsel verileri desteklenmektedir (29,30,31).

Çeşitli yayınlarda, uzak yayılım sıklığının evre ile ilişkili olduğu, pelvik / paraaortik lenfadenopati ve / veya adenokarsinom histolojideki hastalarda daha yüksek oranda uzak yayılım gözleendiği ve en sık uzak yayılımın akciğere olduğu bildirilmektedir (32,33). Agresif lokal tedavi metodları ile sağlanan yüksek lokal kontrol oranlarına rağmen uzak yayılım sıklığının özellikle lokal ileri evrelerde %56 gibi yüksek oranlara çıkması, radyoterapiye ek olarak sistemik tedavi gerekliliğinin tartışılmasına yol açmıştır. Çalışmamızda, tüm hastalar için uzak yayılım oranı %30.3 olup, evre arttıkça uzak yayılım sıklığının da arttığı saptanmıştır. Lokal yinelemeli hastaların %18.8'inde uzak yayılım görülürken, lokal yinelemesi olmayan hastaların %25.5'inde uzak yayılım gelişmiştir. En sık uzak yayılım yerinin, çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak akciğer (%10.1) olduğu belirlenmiştir.

Serviks karsinomunda eksternal radyoterapi ve intrakaviter brakiterapi ile birlikte yüksek dozlara çıkılıp lokal kontrol oranı artırılırken, yüksek dozlarda akut ve geç yan etkiler de artmaktadır. Takeshi ve arkadaşları (10) evre III 265 hastalık serilerinde, geç komplikasyonlar üzerine yalnızca radyoterapi dozunun etkili olduğunu göstermişler ve radyoterapi dozunun, rektal komplikasyonlu grupta rektal komplikasyonu olmayanlara göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (65.9 Gy'e karşı 63 Gy, p=0.012). Lanciano ve arkadaşları (34) 1558 hasta için majör komplikasyon oranını %9.8 olarak bildirmişler ve toplam tümör dozunun yüksek oluşunun majör komplikasyon oranlarını arttırdığını saptamışlardır. Pollack ve ark.'nın çalışmasında (35) 70 Gy alan rektum volümünün %25 ve üzerinde olduğu durumlarda geç rektal komplikasyon riski %46; %25'in altında ise bu riskin %16 olduğu izlenmiştir. Lee ve ark.'nın çalışmasında (36) eksternal RT ve brakiterapi uygulanan hastalarda 80 Gy altında ciddi proktit insidansı %4, 80-95 Gy arasında %7-8 ve 95 Gy üzerindeki dozlarda %13 olarak değerlendirilmiştir. Perez ve arkadaşlarının (11) sadece radyoterapi uygulanmış 811 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında, derece II – III komplikasyon oranı %18 olarak bildirilmiş, aynı çalışmada 80 Gy'in üzerindeki dozlarla komplikasyon oranı daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda, ciddi (grade 3 ve 4) geç komplikasyon hastaların %7'sinde gelişmiştir. Rektal komplikasyon oranı %3.5 ve üreter komplikasyon oranı %3.5 olup literatürde bildirilen oranlara göre kısmen daha düşüktür. Toplam tümör dozu, radyoterapiye kemoterapi ilavesi, brakiterapi uygulaması ve klinik evre ile geç komplikasyon oranları arasında χ testi ile yapılan karşılaştırmada anlamlı bir bağlantı gösterilememiştir. Yine tedavi sırasında görülen akut toksisite ile geç komplikasyonlar arasında da bir ilişki bulunamamıştır.

SONUÇ

RT serviks karsinomunun tedavisinde etkili bir tedavi yöntemidir. Evreye göre değişmekle beraber RT, postoperatif veya küratif tedavi seçeneği olarak tek başına uygulanabilir.

Bu çalışmada: adjuvan veya definitif RT alan tüm hastalar ele alındığında evre, tedavi öncesi hemoglobın değeri, toplam RT süresi, eşzamanlı KT uygulanması, lenfovasküler invazyon durumu, tümör çapı ve RT sonrası rezidü tümör varlığının sağkalımda etkili prognostik faktörler olduğu bulunmuştur.

Adjuvan RT uygulanan hastalarda klinik evre ve tümör çapı hastalıksız sağkalımı, toplam tedavi süresi ve cerrahi sınır durumu da genel sağkalımı etkileyen faktörler olarak tespit edilmiştir. Postoperatif RT uygulanan hastalarda toplam RT süresinin uzaması sağkalımı kötü yönde etkilemektedir.

Definitif RT uygulanan hastalarda eş zamanlı KT uygulanması sağkalımda anlamlı katkı sağlamaktadır. Erken ve geç RT yan etkileri literatür ile uyumludur. Adjuvan ve definitif RT uygulanan hastalar arasında RT yan etkileri açısından anlamlı fark görülmemiştir. RT serviks karsinomunun tedavisinde kabul edilebilir komplikasyon oranları ile etkili bir tedavi yöntemidir.

Çıkar çatışması yoktur

Finansal destek yoktur



BÖLÜM 3

ERKEK ÜREMESİNDE GHRELİN'E KISA BİR BAKIŞ

Saadet BELHAN¹

¹ Doç. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dölerme ve Suni Tohumlama Anabilim Dalı ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8115-2051>

GİRİŞ

İlk kez fare midesinde keşfedilen ghrelin, büyüme hormonu salgılatıcı reseptör olan, GHS-R'nin endojen ligantı olarak bilinmektedir. Midenin oksintik mukozasında yer alan ve endokrin fonksiyonlara sahip olan X/A hücreleri tarafından üretilmektedir (Kojima ve ark., 1999). Ghrelin ayrıca hipotalamus, hipofiz, tükrük bezi, tiroid bezi, ince barsak, böbrekler, kalp, pankreasın bir takım hücreleri (alfa, beta ve epsilon hücreleri), santral sinir sistemi, akciğer, plasenta, gonadlar, immün sistem, meme ve dişlerde sentezlenmektedir (Wren ve ark., 2001). Ancak dolaşımdaki ghrelinin %70'ten fazlası midede sentezlenmektedir (Kojima ve ark., 1999). İştah ve gıda alımını uyararak ayrıca vücuttaki yağ kullanımını azaltarak pozitif enerji dengesi oluşturmaktadır (Kojima ve ark., 1999; Kojima ve Kangawa, 2005). Ghrelin ilk zamanlarda, büyüme hormonu salınımını artırıcı bir hormon olarak bilinmekteydi (Kojima ve ark., 1999). Ancak, sonraki süreçte beslenme ve vücut ağırlığının düzenlenmesi üzerine olan etkileri ön plana çıkmıştır.

Hem periferik hem de merkezi olarak uygulanan ghrelin, enerji harcamasını azaltır ve vücut ağırlığı artışına yol açar (Nakazato ve ark., 2001; Tschöp ve ark., 2000). Ghrelinin, beyaz adipoz dokudaki yağ depolama enzimlerinin ekspresyonunu artırdığı ve kahverengi yağ dokusundaki termojenez ile ilişkili proteinlerin ekspresyonunu azalttığı bildirilmektedir (Theander-Carrillo ve ark., 2006).

1-KİMYASAL YAPISI, SENTEZLENMESİ VE SALINIMI

1-1-Ghrelinin kimyasal yapısı

Yarılanma ömrü 60 dakikadan kısa olan ghrelin vücutta iki formda (açıl ve desaçil ghrelin) bulunur. Vücuttaki ghrelin plazma esterazı tarafından kolayca yıkılarak desaçil ghrelina dönüşür. Desaçil formu inaktiftir. İnaktif olan bu form (desaçil ghrelin) toplam ghrelinin % 80-90'ını oluşturmaktadır (Kaiya ve ark., 2007). Ruminantlarda 27, tek mideli memelilerde 28 aminoasit içeren ghrelin, N-terminal ucundaki 3. aminoasit olan serine bağlı, oktanil grubu adı verilen sekiz karbonlu bir yağ asidi içermektedir (Dickin ve ark., 2004; Nishi ve ark., 2011). Salınımından önce sitoplazmada enzimatik bir işlemden geçen ghrelin, üçüncü pozisyonundaki serin aminoasidine n-oktanil grubu eklenir. Bu ekleme işlemi ghrelinin büyüme hormonunu salgılayabilmesi için gereklidir (Gutierrez ve ark., 2008; Kojima ve Kangawa, 2005). Kısacası oktanil grubunun eklenmesi ghrelinin aktif olmasını sağlar. Böylece hidrofobik özellik kazanan ghrelin beyin dokusuna geçerek, hipotalamus ve hipofize geçişi gerçekleşmiş olur. Açıl grubu taşımayan ghrelin formu olan desaçil ghrelinin hipotalamik ve hipofizer reseptörlere bağlanma şansı bulunmamaktadır. Aktif olan Açile form,

GHS-R tip 1a'ya bağlanarak çeşitli fonksiyonları gerçekleştirir (Kojima ve ark., 1999; Korbonits ve ark., 2004).

1-2-Ghrelinin ekspresyonu

Sıçan testislerinde ileri olgunlaşma aşamalarında Leydig hücrelerinde ghrelin ekspresyonu tespit edilmiştir (Barreiro ve ark., 2002; Tena-Sempere ve ark., 2002). İnsan testislerinde de Leydig hücrelerinde ghrelin ekspresyonu tespit edilmiştir (Gaytan ve ark., 2004). Bunların yanısıra ghrelin reseptörü olan GHS-R1a'nın insan ve sıçan testislerinde ekspresyonu bildirilmiştir (Barreiro ve ark., 2003; Gaytan ve ark., 2004; Tena-Sempere ve ark., 2002). GHS-R1a'nın özellikle tübül kısımda tespit edilen ekspresyonu, ghrelinin seminifer tübül fonksiyonlarını da doğrudan düzenleyebileceğini düşündürmüştür (Barreiro ve ark., 2002). Ghrelinin, in vivo olarak, olgunlaşmamış Leydig hücrelerinin proliferatif hızını inhibe ettiği bildirilmiştir (Barreiro ve ark., 2004). Ghrelinin insan testislerinde ve özellikle Leydig ve Sertoli hücrelerinde mevcut olduğu, ancak germ hücrelerinde bulunmadığı bildirilmiştir. Ancak bir diğer çalışmada insanlarda GHS-R1a'nın, germ hücrelerinde, esas olarak pakiten spermatositlerde bulunduğu açıklanmıştır. Aynı çalışmada Leydig ve Sertoli hücrelerinde de GHS-R1a'nın bulunduğu belirtilmiştir. Ancak Leydig hücrelerinde ghrelin ekspresyonunun açıkça hücre farklılaşmasının derecesi ile ilişkili olduğunu belirtmek gerekir (Gaytan ve ark., 2004).

Yetişkin koyunlarda, GHS-R1a proteini Leydig hücrelerinin yanı sıra tübüller içindeki Sertoli ve germ hücrelerinde de lokalize olmuştur (Miller ve ark., 2005). İnsan ve kemirgen verilerinin yanısıra, yetişkin koyun testisinde, immune boyama sonrasında ghrelinin sadece Leydig ve Sertoli hücrelerinde değil aynı zamanda germ hücrelerinde de belirgin olduğu bilgisi verilmiştir (Miller ve ark., 2005). Tüm bu bilgilere ilave olarak GHS-R1a; pankreas, karaciğer, beyaz yağ dokusu, kalp, gonadlar gibi metabolik olarak aktif birkaç ilgili dokuda ve merkezi düzeyde hipotalamus ve hipofiz bezinde yaygın olarak eksprese edildiği rapor edilmiştir (Gnanapavan ve ark., 2002).

1-3-Açlık tokluk durumu ve ghrelin salınımı

Midede sentezlendikten sonra kan dolaşımı ile hipotalamik arkuat nukleusa ve beynin diğer bölümlerine ulaşarak iştahı etkilemektedir (Dzaja ve ark., 2004). Ghrelin sekresyonunun düzenlenmesindeki en önemli faktör beslenmedir (Cummings ve ark., 2001). Açlık durumunda dolaşımdaki ghrelin seviyesi artarken, tokluk durumunda dolaşımdaki seviyesi azalmaktadır (Dzaja ve ark., 2004). Ghrelinin iştahı arttırıcı etkilerinin, leptinin de dahil olduğu merkezi sinir sistemindeki bazı özel nöronlar tarafından düzenlendiği düşünülmektedir. İştahın ve vücut ağırlığının fizyolojik olarak

düzenlenmesinin yanı sıra, insülin ve glukoz metabolizmasında da önemli rol oynadığı ileri sürülmüştür.

Glukozun intravenöz uygulanması, insan ve kemiricilerde ghrelin seviyelerini baskımlarken, insanlarda oral olarak verilen glukozun, insülinde bağımsız olarak ghrelin seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir (Cowley ve ark., 2003). Streptozotosin ile diyabet oluşturulan sıçanlarda dolaşımdaki ghrelin düzeylerinin yüksek olup, mide ghrelin seviyelerinin ise düşük olması, mideden dolaşıma salınan ghrelin düzeyindeki artışa bağlanmıştır (Masaoka ve ark., 2003). Dolaşımdaki aktif ghrelin miktarı üzerinde genetiğin etkisinin olduğu düşünülmektedir. Çünkü plazmadaki aktif ghrelin düzeyleri ırklar arasında değişiklik göstermektedir (Foote ve ark., 2014).

Farelere günlük uygulanan ghrelin sonrasında farelerde yağ kullanımının azalması ve vücut ağırlığında artış görülmüştür (Tschöp ve ark., 2000). İnsanlarda da aynı şekilde parenteral uygulanan ghrelin, iştah ve alınan enerji miktarında artışa neden olmuştur (Wren ve ark., 2001). Obezlerde ghrelin düzeyi düşüktür (Tschöp ve ark., 2001). Bu durumda obezitede oreksijenik uyarıyı baskılamak amacıyla ghrelin düzeyi düşer (Otto ve ark., 2005; Tschöp ve ark., 2000). Anoreksik hastalarda ise ghrelin düzeyleri yüksektir (Soriano-Guillén ve ark., 2004). Özellikle açlık, anoreksia nervoza, kronik hastalıklar gibi negatif enerji dengesi durumunda ghrelin seviyeleri yükselir (Otto ve ark., 2005; Tschöp ve ark., 2000).

2-ETKİLERİ

2-1-Ghrelinin etkilerine kısa bir bakış

Ghrelinin etkileri içerisinde en dikkat çeken büyüme hormonunun salınımını gerçekleştirmek gelmektedir. Ayrıca enerji dengesi, yiyecek alımı ve vücut ağırlığının ayarlanması üzerinde etkileri bulunmaktadır (Kojima ve ark., 1999). Bunların yanı sıra gastrointestinal sistem, kardiovasküler sistem, immune sistem ve üreme sistemi gibi birtakım sistemler üzerinde de etkilerinin olduğu bilinmektedir (Barreiro ve ark., 2004; Dixit ve Taub, 2005; Hattori ve ark., 2001; Edholm ve ark., 2004; Levin ve ark., 2005; Nagaya ve Kangawa, 2003; Tena-Sempere ve ark., 2004).

Ghrelin, büyüme hormonu salınımını artırmadaki etkisini doza bağımlı olarak gerçekleştirmektedir (Arvat ve ark., 2000; Date ve ark., 2000). İntravenöz olarak verilen ghrelin insanlarda büyüme hormonu salınımını uyarmaktadır (Kojima ve Kangawa, 2005). Ghrelin midede sentezlendikten sonra sadece gastrointestinal bölgede kalmayıp, gastrik kan damarları içine salınarak, bütün vücutta dolaşıma katılmaktadır. Ayrıca kan beyin bariyerini geçmektedir (Banks ve ark., 2002; Dass ve ark., 2003; Masuda ve ark., 2000). İntravenöz olarak uygulanan ghrelinin sıçanlarda bazal gastrik

asit sekresyonunu ve gastrik motiliteyi arttırdığı tespit edilirken, subkutan uygulanan ghrelinin bazal gastrik asit sekresyonuna etki etmediği bildirilmiştir (Edholm ve ark., 2004; Levin ve ark., 2005; Masuda ve ark., 2000). GHS-R'ün immun sisteme ait yapılarda tespit edilmiş olması, ghrelin ve reseptörünün immunolojik olayları başlatıcı ve kontrol edici etkilerinin olabileceğini düşündürmüştür (Dixit ve Taub, 2005; Dixit ve ark., 2004; Hattori ve ark., 2001). Ghrelinin ayrıca inflamatuvar sitokin ekspresyonunun güçlü bir inhibisyonunu teşvik ederek ve farklı organlardaki oksidatif stresi azaltarak inflamasyon süreçlerini azalttığını bildirmiştir (Raghuay ve ark., 2019). Özellikle IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin mRNA ve protein ekspresyonları üzerinde, GHS-R aracılığıyla inhibe edici etki oluşturduğu bildirilmiştir (Dixit ve ark., 2004).

2-2-Ghrelinin üreme üzerindeki etkileri

Erkek ve dişilerde ghrelin ve reseptörünün gonadlardaki ekspresyonunun tespiti, gonadal fonksiyonlar üzerinde ghrelinin etkilerinin olabileceğini düşündürmektedir. Üreme ekseninin büyük ölçüde vücudun enerji durumuna bağlı olduğu dikkate alındığında, merkezi ve çevresel düzeyde hareket eden ghrelinin, beslenme dengesi ve vücudun enerji dengesini hipotalamik-hipofiz-gonadal (HPG) eksenine bağlayan sinyal mekanizmalarından biri olabileceği düşünülebilir. Üreme ekseninin uygun olgunlaşması ve düzgün çalışması türün devamı için gereklidir. Üreme işlevi oldukça enerji gerektirir. Enerji yetersizliği söz konusu olduğunda, HPG ekseninin işlevinde sıkıntılar oluşacağı bilinen bir gerçektir.

Ghrelin, üreme sisteminde olası bir enerji eksikliği sinyali olarak işlev görmektedir (Barreiro ve Tena-Sempere, 2004). Üreme sisteminde hem farklı düzeylerdeki sistemik etkilerle (Fernández-Fernández ve ark., 2004; Tanaka ve ark., 2003) hem de yerel olarak doğrudan gonadal etkilerle (Camino ve ark., 2003; Tena-Sempere ve ark., 2002) üreme fizyolojisinin düzenlenmesine katılmaktadır. Ghrelinin HPG eksenindeki etkisinin karmaşık olduğu bildirilmiştir (Fernández-Fernández ve ark., 2004; Fernández-Fernández ve ark., 2006; Lebrethon ve ark., 2007). Ghrelinin testis fizyolojisinde; steroidogenez, Leydig hücre proliferasyonu ve tübül fonksiyonlar gibi bir takım temel düzenleyici etkiler oluşturduğu ileri sürülmüştür (García ve ark., 2007; Tena-Sempere ve ark., 2002).

Ghrelinin intraserebroventriküler enjeksiyonunun testislerde testosteron salgılanmasında ve androjen reseptörü mRNA ekspresyonunda oynadığı fizyolojik rol ghrelinin üreme rolünü açıkça göstermektedir (Wang ve ark., 2011). Ancak ghrelinin testosteronun plazma seviyeleri üzerindeki etkileri beslenme durumuna ve diğer yaşam tarzı faktörlerine bağlıdır. Örneğin normal beslenen farelerde, ghrelin uygulaması testis kütlelerinde hafif bir azalmaya neden olurken, testosteronun plazma seviyelerinde herhangi

bir önemli değişiklik olmuyor. Ancak, gıda kısıtlaması olan hayvanlarda, endojen ghrelin düzeylerinin yüksek olduğu bilinmektedir. Tekrarlanan ghrelin uygulaması, testis ağırlılığının yanı sıra plazma Lüteinleştirici Hormon (LH) ve testosteron konsantrasyonlarında belirgin bir düşüş oluşturmuştur (Sirotkin ve ark., 2008). Ayrıca ghrelinin testosteron sekresyonu üzerinde inhibitör etkisi olduğu bildirilmiş olup, bu durum steroid akut düzenleyici (StAR) protein ve P450 yan zincir bölünmesi enzimleri gibi steroidojenik rotadaki birkaç anahtar faktörü kodlayan mRNA'ların hCG ile uyarılan seviyelerindeki azalma ile ilişkilendirilmiştir (Tena-Sempere ve ark., 2002). Ghrelin, Leydig hücreleri tarafından hem hCG hem de cAMP ile uyarılan testosteron salınımını doza bağlı bir şekilde önemli ölçüde inhibe eder (Tena-Sempere ve ark., 2002). Ayrıca yetişkin insanlarda serum prolaktin seviyeleri üzerinde uyarıcı etkilerinin olduğu bildirilmiştir (van der Lely ve ark., 2004). Ancak ergenlik öncesi erkek ve dişi sıçanlarda prolaktin salgılanmasını inhibe ettiği rapor edilmiştir (Tena-Sempere ve ark., 2004).

Ghrelinin ergenlik öncesi erkek sıçanlarda, yetişkin erkeklerde ve sıklık dişilerde LH salgılanmasını *in vivo* olarak inhibe edebileceği bildirilmiştir. Ayrıca *in vitro* olarak GnRH'ye karşı LH yanıtını önemli ölçüde azaltmıştır. Bir başka çalışmada, ghrelinin hipofiz kaynaklı iki gonadotropinin bazal salgılanmasında uyarıcı etkilerinin olabileceği açıklanmıştır (Fernández-Fernández ve ark., 2004; Fernández-Fernández ve ark., 2006). Erkek sıçanlara uygulanan ghrelin GnRH nabız frekansını azaltmıştır (Lebrethon ve ark., 2007). *In vivo* intratestiküler ghrelin uygulamasının, hem puberte gelişimi sırasında hem de olgunlaşmamış Leydig hücrelerinin proliferatif hızını inhibe edebileceği de gösterilmiştir (Barreiro ve ark., 2004). Ghrelinin Japon balıklarında (Unniappan ve Peter, 2005) ve sazanlarda (Sokolowska-Mikolajczyk ve ark., 2009) LH salınımını uyardığı gösterilmiştir.

SONUÇ

Ghrelinin gıda alımını teşvik ederek enerji metabolizması başta olmak üzere, çeşitli biyolojik fonksiyonları aracılığıyla, enerji durumu ile doğurganlığın kontrolü arasında bir aracı olabileceği yönünde güçlü hipotezlerin olduğu söylenebilir. Ancak enerji dengesi ve üremenin entegrasyonundaki rolü, kapsamlı araştırmalar gerektiren çok faktörlü mekanizmaları içerebilir. Üzerinde yoğun çalışma yapılan ghrelin ile ilgili elde edilen bilgiler her geçen gün artmasına karşılık, henüz aydınlatılmayı bekleyen bir çok nokta bulunmaktadır. Özellikle ghrelinin iştah, obezite, sindirim sistemi, reproduktif sistem üzerindeki rolü, daha detaylı ve farklı moleküler mekanizmaları kullanarak çalışmayı gerektirmektedir.

REFERENCES

- Arvat, E., Di Vito, L., Broglio, F., Papotti, M., Muccioli, G., Dieguez, C., Casanueva, F. F., Deghenghi, R., Camanni, F., & Ghigo, E. (2000). Preliminary evidence that Ghrelin, the natural GH secretagogue (GHS)-receptor ligand, strongly stimulates GH secretion in humans. *Journal of Endocrinological Investigation*, 23(8), 493–495.
- Banks, W. A., Tschop, M., Robinson, S. M., & Heiman, M. L. (2002). Extend and direction of ghrelin transport across the blood-brain barrier is determined by its unique primary structure. *Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 302(2), 822–827.
- Barreiro, M. L., Gaytán, F., Caminos, J. E., Pinilla, L., Casanueva, F. F., Aguilar, E., Diéguez, C., & Tena-Sempere, M. (2002). Cellular location and hormonal regulation of ghrelin expression in rat testis. *Biology of Reproduction*, 67(6), 1768–1776.
- Barreiro, M. L., Gaytán, F., Castellano, J. M., Suominen, J. S. Roa, J., Gaytan, M., Aguilar, E., Dieguez, C., Toppari, J., Tena-Sempere M. (2004). Ghrelin inhibits the proliferative activity of immature Leydig cells in vivo and regulates stem cell factor messenger ribonucleic acid expression in rat testis. *Endocrinology*, 145(11), 4825–4834.
- Barreiro, M. L., Suominen, J. S., Gaytán, F., Pinilla, L., Chopin, L. K., Casanueva, F. F., Diéguez, C., Aguilar, E., Toppari, J., Tena-Sempere, M. (2003). Developmental, stage-specific, and hormonally regulated expression of growth hormone secretagogue receptor messenger RNA in rat testis. *Biology of Reproduction*, 68(5), 1631–1640.
- Barreiro, M. L., & Tena-Sempere, M. (2004). Ghrelin and reproduction: a novel signal linking energy status and fertility. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 226(1-2), 1–9.
- Caminos, J. E., Tena-Sempere, M., Gaytan, F., Sanchez-Criado, J. E., Barreiro, M. L., Nogueiras, R., Casanueva, F. F., Aguilar, E., & Diéguez, C. (2003). Expression of ghrelin in the cyclic and pregnant rat ovary. *Endocrinology*, 144(4), 1594–1602.
- Cowley, M. A., Smith, R. G., Diano, S., Tschöp, M., Pronchuk, N., Grove, K. L., Strasburger, C. J., Bidlingmaier, M., Esterman, M., Heiman, M. L., Garcia-Segura, L. M., Nillni, E. A., Mendez, P., Low, M. J., Sotonyi, P., Friedman, J. M., Liu, H., Pinto, S., Colmers, W. F., Cone, R. D., & Horvath, T.

- L. (2003). The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron*, 37(4), 649–661.
- Cummings, D. E., Purnell, J. Q., Frayo, R. S., Schmidova, K., Wisse, B. E., & Weigle, D. S. (2001). A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*, 50(8), 1714–1719.
- Dass, N. B., Munonyara, M., Bassil, A. K., Hervieu, G. J. Osbourne, S., Corcoran, S., Morgan, M., & Sanger, G. J. (2003). Growth hormone secretagogue receptors in rat and human gastrointestinal tract and the effects of ghrelin. *Neuroscience*, 120(2), 443–453.
- Date Y., Murakami N., Kojima M., Kuroiwa T., Matsukura S., Kangawa K., & Nakazato M. (2000). Central effects of a novel acylated peptide, ghrelin, on growth hormone release in rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 275 (2), 477–480.
- Dickin, J. C., Thue, T. D., & Buchanan, F. C. (2004). An alternative splice site in ghrelin is missing in ruminants. *Animal Genetics*, 35(5), 411–412.
- Dixit, V. D., Schaffer, E. M., Pyle, R. S., Collins, G. D., Sakthivel, S. K., Palaniappan, R., Lillard Jr, J. W., & Tuab, D. D. (2004). Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *Journal of Clinical Investigation*, 114(1), 57–66.
- Dixit, V. D., & Taub, D. D. (2005). Ghrelin and immunity: a young player in an old field. *Experimental Gerontology*, 40(11), 900–910.
- Dzaja, A., Dalal, M. A., Himmerich, H., Uhr, M., Pollmächer, T., & Schuld, A. (2004). Sleep enhances nocturnal plasma ghrelin levels in healthy subjects. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 286(6), 963–967.
- Edholm, T., Levin, F., Hellström, P. M., & Schmidt, P. T. (2004). Ghrelin stimulates motility in the small intestine of rats through intrinsic cholinergic neurons. *Regulatory Peptides*, 121(1-3), 25–30.
- Fernández-Fernández, R., Tena-Sempere, M., Aguilar, E., Pinilla, L. (2004). Ghrelin effects on gonadotropin secretion in male and female rats. *Neuroscience Letters*, 362, 103–107.

- Fernández-Fernández, R., Tena-Sempere, M., Navarro, V. M., Barreiro, M. L., Castellano, J. M., Aguilar, E., & Pinilla, L. (2006). Effects of ghrelin upon gonadotropin-releasing hormone and gonadotropin secretion in adult female rats: in vivo and in vitro studies. *Neuroendocrinology*, 82(5-6), 245–255.
- Foote, A. P., Hales, K. E., Lents, C. A. & Freetly, H. C. (2014). Association of circulating active and total ghrelin concentrations with dry matter intake, growth, and carcass characteristics of finishing beef cattle. *Journal of Animal Science*, 92(12), 5651–5658.
- García, M. C., López, M., Alvarez, C. V., Casanueva, F., Tena-Sempere, M., & Diéguez, C. (2007). Role of ghrelin in reproduction. *Reproduction*, 133(3), 531–540.
- Gaytan, F., Barreiro, M. L., Caminos, J. E., Chopin, L. K., Herington, A. C. , Morales, C. , Pinilla, L., Paniagua, R., Nistal, M., Casanueva, F. F. Aguilar, E., Diéguez, C., & Tena-Sempere, M. (2004). Expression of ghrelin and its functional receptor, the type 1a growth hormone secretagogue receptor, in normal human testis and testicular tumors. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 89(1), 400–409.
- Gnanapavan, S., Kola, B., Bustin, S. A., Morris, D. G., McGee, P., Fairclough, P., Bhattacharya, S., Carpenter, R., Grossman, A. B., & Korbonits, M. (2002). The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of Its receptor, GHS-R, in humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 87(6), 2988–2991.
- Gutierrez, J. A., Solenberg, P. J., Perkins, D. R., Willency, J. A., Knierman, M. D., Jin, Z., Witcher, D. R., Luo, S., Onyia, J. E., & Hale, J. E. (2008). Ghrelin octanoylation mediated by an orphan lipid transferase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(17), 6320–6325.
- Hattori, N., Saito, T., Yagyu, T., Jiang, B. H., Kitagawa, K., & Inagaki, C. (2001). GH, GH receptor, GH secretagogue receptor, and ghrelin expression in human T cells, B cells, and neutrophils. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86(9), 4284–4291.
- Kaiya, H., Darras, V. M., & Kangawa, K. (2007). Ghrelin in Birds: Its structure, distribution and function. *Journal of Poultry Science*, 44, 1–18.
- Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., Matsuo, H., & Kangawa, K. (1999). Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from sto-

mach. *Nature*, 402(6762), 656–660.

Kojima, M., & Kangawa K. (2005). Ghrelin: structure and function. *Physiological Reviews*, 85(2), 495–522.

Korbonits, M., Goldstone, A. P., Gueorguiev, M., & Grossman, A. B. (2004). Ghrelin—a hormone with multiple functions. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 25(1), 27–68.

Lebrethon, M. C., Aganina, A., Fournier, M., Gérard, A., Parent, A. S., & Bourguignon, J. P. (2007). Effects of in vivo and in vitro administration of ghrelin, leptin and neuropeptide mediators on pulsatile gonadotrophin-releasing hormone secretion from male rat hypothalamus before and after puberty. *Journal of Neuroendocrinology*, 19(3), 181–188.

Levin, F., Edholm, T., Ehrström, M., Wallin, B., Schmidt, P. T., Kirchgessner, A. M., Hilsted, L. M., Hellström, P. M., & Näslundet, E. (2005). Effect of peripherally administered ghrelin on gastric emptying and acid secretion in the rat. *Regulatory Peptides*, 131(1-3), 59–65.

Masaoka, T., Suzuki, H., Hosoda, H., Ota, T., Minegishi, Y., Nagata, H., kangawa, K., & Ishii, H. (2003). Enhanced plasma ghrelin levels in rats with streptozotocin-induced diabetes. *FEBS Letters*, 541(1-3), 64–68.

Masuda, Y., Tanaka, T., Inomata, N., Ohnuma, N., Tanaka, S., Itoh, Z., Hosoda, H., Kojima, M., & Kangawa, K. (2000). Ghrelin stimulates gastric acid secretion and motility in rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 270(3), 905–908.

Miller, D. W., Harrison, J. L., Brown, Y. A., Doyle, U., Lindsay, A., Adam, C. L., lea, R. G. (2005). Immunohistochemical evidence for an endocrine/paracrine role for ghrelin in the reproductive tissues of sheep. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 3, 60.

Nagaya, N., & Kangawa, K. (2003). Ghrelin, a novel growth hormone releasing peptide, in the treatment of chronic heart failure. *Regulatory Peptides*, 114(2-3), 71–77.

Nakazato, M., Murakami, N., Date, Y., Kojima, M., Matsuo, H., Kangawa, K. & Matsukura, S. (2001). A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*, 409(6817), 194–198.

Nishi, N., Yoh, J., Hiejima, H., & Kojima, M. (2011). Structures and molecular forms of the ghrelin-family peptides. *Peptides*, 32(11), 2175–2182.

- Otto, B., Spranger, J., Benoit, S. C., Clegg, D. J., & Tschöp, M. H. (2005). The many faces of ghrelin: new perspectives for nutrition research? *British Journal of Nutrition*, 93(6), 765–771.
- Raghay K, Akki R, Bensaid D, & Errami, M. (2019). Ghrelin as an anti-inflammatory and protective agent in ischemia/reperfusion injury. *Peptides*. 124, 170226.
- Sirotkin, A. V., Chrenková, M., Nitrayova, S., Patras, P., Darlak, K., Valenzuela, F., Pinilla, L., & Tena-Sempere, M. (2008). Effects of chronic food restriction and treatments with leptin or ghrelin on different reproductive parameters of male rats. *Peptides*, 29(8), 1362–1368.
- Sokolowska-Mikolajczyk, M., Socha, M., Szerbik, P., & Epler, P. (2009). The effects of ghrelin on the in vitro spontaneous and sGnRH-A stimulated luteinizing hormone (LH) release from the pituitary cells of common carp (*Cyprinus carpio* L.). *Comparative Biochemistry and Physiology. Part A, Molecular & Integrative Physiology*, 153(4), 386–390.
- Soriano-Guillén, L., Barrios, V., Campos-Barros, A., & Argente, J. (2004). Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa: effect of weight reduction or recuperation. *Journal of Pediatrics*, 144(1), 36–42.
- Tanaka, K., Minoura, H., Isobe, T., Yonaha, H., Kawato, H., Wang, D. F., Yoshida, T., Kojima, M., Kangawa, K., & Toyoda, N. (2003). Ghrelin is involved in the decidualization of human endometrial stromal cells. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 88(5), 2335–2340
- Tena-Sempere, M., Aguilar, E., Fernandez-Fernandez, R., & Pinilla, L. (2004). Ghrelin inhibits prolactin secretion in prepubertal rats. *Neuroendocrinology*, 79(3), 133–141.
- Tena-Sempere, M., Barreiro, M. L., González, L. C., Gaytán, F., Zhang, F-P, Caminos, J. E., Pinilla, L., Casanueva, F. F., Diéguez, C., & Aguilar, E. (2002). Novel expression and functional role of ghrelin in the rat testis. *Endocrinology*, 143(2), 717–725.
- Theander-Carrillo, C., Wiedmer, P., Cettour-Rose, P., Nogueiras, R., Perez-Tilve, D., Pfluger, P., Castaneda, T.R., Muzzin, P., Schurmann, A., Szanto, I., Tschöp, M. H. & Rohner-Jeanrenaud, F. (2006). Ghrelin action in the brain controls adipocyte metabolism. *Journal of Clinical Investigation*, 116(7), 1983–1993.

- Tschöp, M., Smiley, D. L., & Heiman, M. L. (2000). Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*, 407(6806), 908–913.
- Tschöp, M., Weyer, C., Tataranni, P. A., Devanarayan, V., Ravussin, E., & Heiman, M. L. (2001). Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes*, 50(4), 707–709.
- Unniappan, S., & Peter, R. E. (2005). Structure, distribution and physiological functions of ghrelin in fish. *Comparative Biochemistry and Physiology. Part A, Molecular & Integrative Physiology*, 140(4), 396–408.
- van der Lely, A. J., Tschop, M., Heiman, M. L., & Ghigo, E. (2004). Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocrine Reviews*, 25, 426–457.
- Wang, L., Fang, F., Li, Y., Zhang, Y., Pu, Y., & Zhang, X. (2011). Role of ghrelin on testosterone secretion and the mRNA expression of androgen receptors in adult rat testis. *Systems Biology in Reproductive Medicine*, 57(3), 119–123.
- Wren, A. M., Seal, L. J., Cohen, M. A., Brynes, A. E., Frost, G. S., Murphy, K. G., Dhillo, W. S., Ghatei, M. A., & Bloom, S. R. (2001). Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86(12), 5992.



BÖLÜM 4

TÜRKİYE’DE SAĞLIK TURİZMİNİN GÜNCEL POLİTİKA, TEŞVİKLER VE VERGİSEL BOYUTLARI AÇISINDAN GELİŞİMİ

Tolga YEŞİL¹

¹ Doç. Dr., Uşak Üniversitesi, Banaz MYO, Yönetim ve Organizasyon Bölümü, E-mail: tolga.yesil@usak.edu.tr

1. GİRİŞ

Afet ve küresel salgın hastalıkların arttığı günümüz dünyasında sağlığın önemi bir kez daha anlaşılmıştır. Ülkeler açısından önemli bir sektör olan sağlık, insanoğlu varoluşundan bugüne hayatında önemli bir yer tutar. Çeşitli dini kaynaklarda da insanların sağlıklı yaşam sürebilmesi için sağlıkla ilgili metinlerde dinsel vurgular yapılmıştır. Aynı zamanda sağlık, ülkelerin gelişmişlik düzeyleri arasında da bir gösterge olarak yer almaktadır.

Sağlık kavramını sadece fiziksel sağlık olarak algılamak doğru değildir. Sağlığın tanımı, Dünya Sağlık Örgütü tarafından fiziksel, sosyal ve ruhsal yönden iyilik hali olarak ifade edilmektedir. Dolayısıyla günümüzde insanlar fiziksel, sosyal ve ruhsal yönden sağlıklarına kavuşabilmek için çeşitli nedenlerden dolayı yaşadıkları bölgeden farklı coğrafyalara seyahatler gerçekleştirmektedir. Sağlık sebebiyle farklı coğrafyalara yapılan seyahatler, sağlık terminolojisinde sağlık turizmi olarak ifade edilmiştir. Aydın ve Bostan (2021), M.Ö 4000’li yıllarda Suriye’de göz hastalıklarına iyi geldiğine inanan insanların “Tell Brak Eye Temple^{1**}” bölgesindeki tapınağa gittiklerini, çalışmalarında belirtmişlerdir. Bu durum, sağlık turizminin geçmişten günümüze gelen bir tarihi olduğunu göstermektedir.

Sağlık turizminin küresel anlamdaki ekonomik açıdan etkisi önemli bir boyut oluşturmaktadır. Bu bağlamda çalışmanın amacı ve konusunu oluşturan sağlık turizmindeki güncel politika ve teşvikler yazar tarafından araştırılmıştır. Çalışmanın ilk bölümünde sağlık, turizm, sağlık turizmi vb. kavramlar irdelenmiştir. Çalışmanın diğer bölümlerinde ise sağlık turizminin bir boyutunu oluşturan Türkiye Cumhuriyetinin uyguladığı güncel politika ve teşviklere yer verilmiştir. Çalışma, sonuç ve önerilerle tamamlanmıştır.

2. Literatür Taraması

Sağlık turizmine yönelik farklı araştırmacılar tarafından yapılmış bibliyometrik analizlerin literatür taramasında bulunduğu dikkat çekmektedir. Bibliyometrik analiz olarak yapılan çalışmalar, odaklanılan konu hakkında önceki yapılmış çalışmalara ışık tutarak ilgili alanda yeni yapılması planlanan bilimsel eserlere önemli katkılar sağlamaktadır. Bu nedenle literatür taramasında bibliyometrik analiz türündeki çalışmalar incelenmiştir.

Kazak ve Kazak (2023) yapmış oldukları sağlık turizmi alanındaki literatür çalışmasında Web of Science veri tabanında 2012-2023 yılları aralığındaki makaleleri incelemişlerdir. En çok kullanılan anahtar kelimelerin; Covid-19, turizm, medikal turizm olduğunu bulgularında belirtmişlerdir. Ayrıca sağlık turizmi alanında en çok yayın yapan ülkelerin ABD ve Çin

1 ** İlgili kazı raporları ve detaylar için Cambridge University Press kaynağına (cambridge.org/core/journals/iraq/article/abs/excavations-at-tell-brak/198586/D61C61600FDEE4F6FB0BF1AA30D1CDC3) bkz.

kaynaklı olduğunu tespit etmişlerdir. Sağlık turizmi kapsamında da medikal turizmle ilgili çalışmaların fazla olduğu çalışmada belirtilmiştir.

Akın (2021), sağlık turizmi alanında 2015-2020 yılları aralığındaki, 102 makaleyi bibliyometrik analiz yöntemiyle incelemiştir. Alana katkı sağlayanların çoğunluğu lisansüstü öğrenci ve doktor öğretim üyesi unvanlı araştırmacıların olduğunu tespit etmiştir. Ayrıca sağlık turizminin hem sağlık alanı hem de sosyal bilimler alanı kapsamında multidisipliner çalışmaların yapıldığı bir alan olduğu çalışmada ifade edilmiştir. Diğer bir bibliyometrik analiz yöntemi ile yapılmış çalışma, Pirhan ve Eter (2022) tarafından 2000-2020 yılları aralığını kapsayan akademik çalışmalar incelenmiştir. 105 lisansüstü tez, 91 makale, 14 bildiri ve 1 kitap bölümü olmak üzere, toplam 221 adet farklı türdeki akademik çalışma incelenmiştir. Sağlık turizmiyle ilgili çalışmaların 2000’li yıllara kadar çok az olduğu ve özellikle 2013 yılından itibaren çalışma sayılarındaki artışa geçtiği belirtilmiştir. Ayrıca yazarlar en çok Türkiye’nin sağlık turizmi ve potansiyeli konusunda çalışmanın yapıldığı çalışma sonucunda belirtmiştir.

Temizkan vd. (2015), ISI Web of Knowledge veri tabanındaki 1991-2014 yıllarını kapsayan 155 makale ile birlikte 91 Türkçe makale olmak üzere toplam 246 makaleyi bibliyometrik analiz yöntemiyle incelemiştir. Sağlık Turizmi ile ilgili akademik çalışmaların 2000’li yıllardan sonra arttığı ve en fazla makalenin turizm alanındaki bilim insanları tarafından yapıldığı belirtilmiştir. Çalışma konularının ağırlıklı olarak sağlık turizmi alanında genel değerlendirme ve sağlık turizmi pazarlamasına yönelik olarak yapıldığı çalışmanın sonucunda belirtilmiştir.

Doğan ve Doğan (2020), Web of Science veri tabanındaki 2000-2019 yıllarında yer alan SSCI (Social Science Citation Index) 494 makaleyi incelemiştir. Analiz sonucunda; en fazla anahtar kelimenin medikal turizm olduğu ve en fazla atıf alan çalışmanın J. Connel tarafından yazılmış olan “Medical tourism: sea, sun, sand and ... surgery” başlıklı makale olduğu yazarlar tarafından belirtilmiştir.

Orhan (2022), 1997-2021 yılları aralığındaki Web of Science’ta yer alan 1209 makaleyi, R tabanlı olarak çalışan bibliyometrik analize tabii tutmuştur. Çalışma bulgularında en fazla yayın yapan bilim insanı Crooks VA ve en fazla alanda bilimsel eser üreten ülkenin Amerika Birleşik Devletleri olduğu tespit edilmiştir. En çok kullanılan anahtar kelimelerin ise sırasıyla; medikal turizm, sağlık turizmi, turizm, küreselleşme ve Hindistan olduğu belirtilmiştir. Doğan ve Doğan (2020) çalışmasının sonucunda da belirtildiği üzere yine en çok atfı Connel J. (2006) yazmış olduğu makale olduğu bu çalışmada da belirtilmiştir.

Gerçekleştirilen bibliyometrik analiz çalışmalarının bulguları doğrultusunda sağlık turizmi alanında güncel politika ve teşvikler konusunun

diğer konu başlıklarına göre daha az çalışılması, konunun özgün yanını oluşturmaktadır. Ayrıca konunun, sağlık turizmi alanında katkı sağlayacağı görüşü de literatür taraması sonucunda söylenebilir.

3. Sağlık Turizmine Yönelik Kavramsal Terimler ve Türkiye’de Turizmin Gelişimi

Sağlık turizmindeki güncel politika ve teşviklerin açıklanmasından önce kavramsal terimler ve turizm türlerine bu başlık altında yer verilmiştir. Günlük dilde çok fazla duyulan turizm kelimesinin etimolojik olarak irdelenmesi, yazar tarafından araştırmanın başlangıcını oluşturarak okuyuculara katkı sağlayacağı düşünülmüştür.

Eski bir geçmişe sahip olan turizm kelimesi, latince olarak dönme, hareket etme gibi anlamlara gelen “tournus” kelimesinde türetildiği düşünülmektedir. Seyyah kelimesinin karşılığı turist, seyahat kelimesinin karşılığı ise turizm olarak kullandığımız turist ve turizm kelimeleri, ilk olarak İngilizler tarafından kullanılmaya başlanmıştır (Aydın, 2012; 91). Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü sağlık turizmini, “bireyleri koruyucu, tedavi edici, Rehabilite edici, sağlığı geliştirici hizmet almak amacı ile yaşadıkları ülke dışındaki ziyaretleri” olarak tanımlamıştır.

İnsanlar, sağlık turizmi kapsamında; ekonomik sebepler, sağlık hizmetinin yetersizliği ve hizmetin gerçekleştirilmesinde uzun sürelerin bulunması, sosyal güvenlik sistemi yetersizlikleri, niteliksiz personel ve yetersiz tedavi hizmet, jeolojik altyapı, vb. farklı sebeplerden dolayı ülke dışına ziyaretlerini gerçekleştirmektedir. Coğrafi konumu, iklimi, kültürü, ekonomik ve siyasi istikrarı ile Türkiye’nin avantaja sahip olduğu literatürdeki çalışmalar da belirtilmiştir. Hindistan, Güney Kore, Macaristan, Tayland gibi sağlık turizmindeki öncü ülkeler rekabet edebilmelidir (Uygun, 2015; 242, Şahin, 2021; 985).

Literatür taramasında da dikkat çektiği üzere medikal turizm ve sağlık turizmi benzer kavramlar gibi düşünülerek kullanıldığı çeşitli bilimsel çalışmalar bulunmaktadır. Sağlık turizmi daha genel bir kavram olup medikal turizmi de kapsamaktadır (Bostan ve Aydın, 2021; 23). Kısaca sağlık turizmi ve medikal turizm birbirlerinden farklı kavramlardır. Medikal turizm, sağlık turizminin bir türüdür. Sağlık turizmi, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü web sitesinde şu şekilde sınıflandırılmıştır:

- Termal Sağlık turizmi
- Medikal Turizm
- Yaşlı Turizmi (3. Yaş Turizmi)
- Engelli Turizmi

Türkiye’de sağlık turizminin gelişiminde kilometre taşları niteliğinde farklı yasal düzenlemeler bulunmaktadır. Sağlık turizminin gelişimine yönelik ülkemizdeki önemli kurum ve kuruluşların tarihleriyle birlikte yer alan kronolojik liste aşağıdaki gibidir (Kiraz, 2018, 4-5):

- 1923: Türk Seyyahine Cemiyeti
- 1934: İktisat Vekaleti Teşkilat ve Vazifeleri Ofisi
- 1938: Türk Ofisi Neşriyat ve Propoganda Servisi – Turizm Masası
- 1939: Ticaret Vekaleti – Turizm Şube Müdürlüğü
- 1940: Matbua Umumi Müdürlüğü
- 1943: Basın ve Yayın Umumi Müdürlüğü- Turizm Dairesi
- 1949: Basın Yayın ve Turizm Genel Müdürlüğü
- 1957: Basın Yayın ve Turizm Bakanlığı
- 1963: Turizm ve Tanıtma Bakanlığı
- 1983: Kültür ve Turizm Bakanlığı
- 1989: Turizm Bakanlığı
- 1990: Turizm Sağlığı Derneği
- 1999: Sağlık Bakanlığı – Turizm Sağlığı Şubesi
- 2010: Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü - Sağlık Turizm Birimi
- 2011: Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü - Sağlık Turizmi Daire Başkanlığı

Diğer önemli bir kuruluş, Uluslararası Sağlık Hizmetleri Anonim Şirketi (USHAŞ)’dir. 2019 yılında ise Uluslararası Sağlık Hizmetleri Anonim Şirketi, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafından kurulmuştur. Uluslararası sağlık hizmetleri ve sağlık turizmi alanlarında faaliyette bulunması amacıyla faaliyetlerini yürütmektedir (Uluslararası Sağlık Hizmetleri Anonim Şirketi web sitesi). Türkiye’de sağlık turizmi kapsamında yetkilendirilmiş sağlık kuruluşları da USHAŞ tarafından liste halinde kamuoyuna sunulmaktadır. USHAŞ tarafından yayınlanan liste incelendiğinde Türkiye’de 25.09.2023 tarihi itibarıyla yetki belgesi almış 627 hastane, 165 tıp merkezi, 1506 muayenehane, 912 çeşitli sağlık tesisi bulunmaktadır. USHAŞ bu tarz resmi istatistiksel verileri yayınlamakla yurtiçi ve yurt dışı sağlık turizmi hizmeti satın almak isteyen kişileri, merdiven altı diye tabir edilen gayri resmi olarak hizmet sunan yerlerden hizmet alınmaması için bilinçlendirmektedir. Böylelikle USHAŞ, sağlık turizminin gelişimi ve pazarlama faaliyetine önemli katkılar sunmaktadır.

4. Sağlık Turizminin Gelişimi Çerçevesinde Güncel Politika ve Teşvikler

İlkel insandan günümüze; sanayileşme, bilinçsiz tüketim ve üretim, düzensiz kentleşme, göç dalgaları, küresel salgın hastalıklar vb. değişimler yaşanmaktadır ve bu değişimler yaşanmaya devam edecektir. Özbek (1991) çalışmasında da belirttiği üzere kontrolsüz ve çok yönlü planlanmayan değişimler insan ve toplum sağlığına üzerinde olumsuz etkileri olmuştur. Bu etkiler; stres, beslenme bozuklukları, sindirim ve dolaşım bozuklukları vb. gibi çeşitli hastalıklardır. Gelişmiş ülkeler de yaşayan insanlar bu durumu dikkate alarak bozuk ve düzensiz kent ortamından uzaklaşarak insan sağlığına iyi gelen doğal çevre bulunan bölgelere yönelmiştir.

Sağlık turizminin gelişimi için ilk olarak güncel strateji politikalar açıklanmıştır. Sağlık turizminde güncel teşvik ve vergi boyutu ise ikinci alt başlıkta incelenmiştir.

4.1. Sağlık Turizminin Gelişimi Kapsamındaki Güncel Strateji ve Politikalar

Cumhuriyet döneminin ikinci Sağlık Bakanı, ‘Birinci On Yıllık Sağlık Planı’ nı hazırlayan Dr. Behçet Uz, sağlık hizmetlerini yurdun geneline yaygınlaştırmayı amaçlamıştır. Ayrıca 1961 yılında kabul edilen 224 sayılı Sağlık hizmetlerinin Sosyalleştirilmesi Kanununda da sağlık hizmetlerinin, halkın ihtiyaçlarını karşılayacak şekilde yaygın ve bütünlük olarak sunulması amaçlanmıştır. Sağlık hizmetlerinin Sosyalleştirilmesi Kanunu amacı doğrultusunda; sağlık evleri, sağlık ocakları, ilçe ve il hastaneleri açılarak sağlık hizmetlerinin sunumunda kademeli, il içerisinde bütünlük bir yapılanma gerçekleştirilmiştir (Çavmak ve Çavmak, 2017. s.51). Sağlık hizmetlerinin geliştirilmesiyle birlikte yaygınlaştırılması amacı kalkınma planlarında ve “Sağlıkta Dönüşüm” programında da benimsenmiştir. Sağlık Bakanlığı’nın sağlıkta dönüşüm programının bileşenleri şu şekilde açıklanmıştır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2003, 26-37):

- Planlayıcı ve denetleyici bakanlık
- Genel sağlık sigortası
- Yaygın, Erişimi Kolay, Güler yüzlü sağlık hizmeti
- Güçlendirilmiş temel sağlık hizmeti
- Aile Hekimliği
- Etkili sevk zinciri
- İdari ve mali özerklik
- Bilgili, becerili ve yüksek motivasyona sahip sağlık personeli

- Sistemi destekleyecek eğitim kurumları
- Kalite ve akreditasyon
- Akılcı ilaç
- Malzeme yönetimi
- Sağlık Bilgi Sistemi

Sağlık turizmiyle ilgili Türkiye'nin kalkınma planlarında önemli ifadeler yer almaktadır. Özellikle Onuncu Kalkınma Planı ve On Birinci Kalkınma planları sağlık turizmi açısından dikkat çekmektedir.

2013 yılında T.C. Kalkınma Bakanlığı tarafından yayınlanan Onuncu Kalkınma Planı (2014-2018) öncelikle sağlıkla ilgili sayısal verileri içeren durum analizine yer verilmiştir. İlgili planda sağlıkla ilgili amaç "Vatandaşlarımızın yaşam kalitesi ve süresinin yükseltilmesi ile ekonomik, sosyal ve kültürel hayata bilinçli, aktif ve sağlıklı bir şekilde katılımlarının sağlanması temel amaçtır. Bu amaç doğrultusunda veriye ve kanıta dayalı politikalarla desteklenen, erişilebilir, nitelikli, maliyet etkin ve sürdürülebilir bir sağlık hizmet sunumu esastır" olarak ifade edilmiştir. Bu amaç doğrultusunda 10 adet politika oluşturulmuştur. Ayrıca öncelikli dönüşüm programları arasında bulunan "Sağlık Turizminin Geliştirilmesi Programı" çerçevesinde sağlık turizmi faaliyetlerinin kalitesinin artırılarak rekabet gücünün artırılması için çeşitli hedefler geliştirilmiştir.

Strateji ve Bütçe Başkanlığı tarafından yayınlanmış olan on birinci (2019-2023) kalkınma planında sağlıkla ilgili amacın onuncu kalkınma planındakinin aynısı olduğu dikkat çekmektedir. Bu amaca yönelik politika ve hedeflerde onuncu kalkınma planındakine göre farklılıklar bulunmaktadır. 2023 yılına yönelik olarak sağlık hedefleri tahmini sayısal rakamlarla planda yer almaktadır. Özkan (2019), çalışmasında da belirttiği üzere ilgili kalkınma planda sağlık turizmine yönelik olarak sağlık turizmine yönelik olarak belirlediği bazı politika ve tedbirler şu şekilde özetlenebilir:

- Türkiye'nin, sağlık turizmi alanında tanınırlığı
- Sağlık turizminin hukuki yapısının geliştirilmesi,
- Sağlık turizminde kalite ve akreditasyon süreci
- Sağlık turizmi türleri arasında entegrasyonun sağlanması
- Sağlık turizmi tanıtım ve pazarlama faaliyetleri
- Sağlık sisteminin geliştirilmesi
- Sağlık turizminin tüm seneye yayılacak şekilde planlanması
- Konaklama süresinin artırılmasını sağlamak

Strateji ve Bütçe Başkanlığı On İkinci Kalkınma Planı (2024-2028) özel ihtisas komisyonları ve çalışma grupları el kitabı incelendiğinde sağlıkla ilgili “Sağlık Endüstrilerinde Dönüşüm” isimli özel ihtisas komisyonu oluşturulduğu ve “sağlık sisteminde ilaç” başlıklı çalışma grubu oluşturulduğu anlaşılmaktadır^{2***}.

Türkiye Turizm Stratejisi eylem planı çerçevesinde “Turizmin Çeşitlendirilmesi” başlığı altında sağlık turizmine yönelik faaliyetlere yönelik tablo bakanlık web sitesinde ilgililere sunulmuştur (T.C Kültür ve Turizm Bakanlığı, 2007, s.65-66).. Türkiye Turizm Stratejisi (2023), Türkiye’nin doğal, kültürel, tarihi ve coğrafi değerleri kapsamı içinde kullanmayı ve ülkemizin turizmden alacağı geliri arttırmayı hedef almaktadır. (Uygun, 2015, s. 236).

Sağlık turizmine yönelik politika ve stratejiler belirlenmesi süreci uzun dönemli planlamalarını kapsamaktadır. Bu bağlamda Şahin (2021), 2003 yılında yürürlüğe giren “Sağlıkta Dönüşüm Programı” ile Türkiye Cumhuriyeti, dünya vatandaşlarının da tercih ettiği bir sağlık destinasyonu olduğu ve bu yolda adımlar attığını ifade etmiştir.

4.2. Türkiye’de Sağlık Turizminde Güncel Teşvikler ve Sağlık Turizminin Vergisel Boyutu

Sağlık turizminin teşvik edilmesi için girişimcilerin yatırımlarını gerçekleştirebilmesi ve sağlık hizmetinden faydalananlar açısından en önemli husus vergilendirme sistemidir. Farklı ülkelerde farklı rakamlarda ve isimlerde vergi tür ve oranları bulunmaktadır. Bu vergi türleri: Konaklama Vergisi (Accommodation Tax), şehir vergisi (City Tax) veya bazı ülkelerde turizm vergisi olarak isimlendirilmektedir. Bazı ülkelerde turizm sektöründe uygulanan vergi çeşitleri Tablo 1’de görülmektedir (Batman vd., 2018, s. 306)

Tablo 1. Ülkelerin Uyguladıkları Bazı Turizm Vergi Türleri

Ülke	Turizm Vergi Türü
Belçika	i) Şehir Vergisi
Almanya	i) Kültür Vergisi ii) Yatak Vergisi
Portekiz	i) Turizm Vergisi
Hollanda	i) Turist Konaklama Vergisi
İspanya	i) Turizm Vergisi
İtalya	i) Konaklama vergisi
Avusturya	i) Turizm vergisi ii) Konaklama vergisi
Hırvatistan	i) Konaklama vergisi

2 *** Ayrıntılı bilgi için 10 Haziran 2022 CUMA tarihli Resmi Gazetede ki 31862 sayılı Genelge bkz.

Ülke	Turizm Vergi Türü
Slovakya	i) Turizm vergisi ii) Şehir vergisi
İngiltere	i) Ulaşım ve ulaştırma vergisi ii) Turizm sektöründe Kullanılan girdilere yönelik ithal ürünler vergisi iii) Kurumlar vergisi iv) Çevre vergisi v) Arsa ve arazi vergisi
Bulgaristan	i) Konaklama Vergisi ii) Şehir vergisi
Amerika Birleşik Devletleri	i) Otel doluluk vergisi ii) Oda vergisi

Kaynak: (Batman vd., 2018, s. 306)

Türkiye’de daha önceden uygulanmayan bir vergi türü olan konaklama vergisi^{3****}, 7 Aralık 2019 yılında “Dijital Hizmet Vergisi İle Bazı Kanunlarda Ve 375 Sayılı Kanun Hükmünde Kararnamede Değişiklik Yapılması Hakkında Kanun” başlığı kapsamında resmi gazetede yayınlanmıştır. 14 Aralık 2022 tarihli 32043 sayılı Resmi Gazetede ise Gelir İdaresi Başkanlığı tarafından Konaklama Vergisi Uygulama Genel Tebliği olarak bir tebliğ daha yayınlanmıştır. Bu tebliğ, 6802 sayılı Gider Vergileri Kanunu’nun 34. Maddesindeki “Konaklama Vergisi” ile ilişkilidir. Türkiye Serbest Muhasebeci Mali Müşavirler ve Yeminli Mali Müşavirler Odaları Birliği (TÜRMOB) tarafından yayınlanan 16.12.2022 /176-1 sayılı mevzuat sirkülerine göre konaklama vergisinde konaklama vergisinin 1 Ocak 2023 tarihinde yürürlüğe girdiği belirtilmiştir. İlgili mevzuat incelendiğinde kısaca 2019 yılında yayınlanan yeni bir vergi türü olan konaklama vergisinin 2023 yılında yürürlüğe girdiği anlaşılmaktadır.

Gider Vergisi Kanunu, Madde 34 “Otel, motel, tatil köyü, pansiyon, apart otel, misafirhane, kamping, dağ evi, yayla evi gibi konaklama tesislerinde verilen geceleme hizmeti ile bu hizmetle birlikte satılmak suretiyle konaklama tesisi bünyesinde sunulan diğer tüm hizmetler (yeme, içme, aktivite, eğlence hizmetleri ve havuz, spor, termal ve benzeri alanların kullanımı gibi) konaklama vergisine tabidir” şeklinde hüküm bulunmaktadır. Konaklama vergisi ilgili kanunda %2 olarak belirtilmiş olup bu oran Cumhurbaşkanı tarafından bir katı kadar artırılıp ya da indirilebileceği şeklinde ifade edilmiştir. İlgili tebliğe göre konaklama vergisinin matrahına KDV dahil edilmemesi gerektiği ifade edilmiştir. Konaklama vergisi, sağlık turizmi kapsamında hizmet veren tesisleri de içermektedir.

3 ****Detaylı Bilgi için gib.gov.tr/sites/default/files/fileadmin/beyannamerehberi/2023/Konaklama_2023.pdf bkz.

7346 Sayılı Cumhurbaşkanı kararı ile Türkiye’de 7 Temmuz 2023 tarihinde katma değer vergisi (KDV) oranlarında değişiklik yapılmıştır. İlgili kararın 1. Maddesine göre; %18 olan KDV oranı %20, %8 olan KDV oranı %10 olarak değiştirilmiştir. Gelir İdaresi Başkanlığı sitesinden 29.09.2023 tarihi itibarıyla KDV oranları incelendiğinde Geçici Madde 9 da geceleme hizmetleri için “geceleme hizmetleri için 1 inci maddenin birinci fıkrasının (b) bendinde belirtilen vergi oranı uygulanır.” Hükmü yer almaktadır. İlgili fıkra incelendiğinde ise KDV oranı %1 olarak açıklandığı anlaşılmaktadır. 7104 Sayılı Katma Değer Vergisi Kanunu Ve Bazı Kanunlar İle 178 Sayılı Kanun Hükmünde Kararnamede Değişiklik Yapılmasına Dair Kanun Kapsamında 3065 Sayılı Katma Değer Vergisi Kanununa bazı bentler eklenerek istisnalar getirilmiştir.

İlgili istisna durumunu ifade eden metin şu şekildedir: “Sağlık Bakanlığınca izin verilen gerçek veya tüzel kişiler tarafından, Türkiye’de yerleşmiş olmayan yabancı uyruklu gerçek kişilere, münhasıran sağlık kurum ve kuruluşlarının bünyesinde verilen **koruyucu hekimlik, teşhis, tedavi ve rehabilitasyon hizmetleri** (Türkiye’de yerleşmiş olmayan yabancı uyruklu gerçek kişilere söz konusu hizmetlerle birlikte sağlanan diğer teslim ve hizmetler istisnanın kapsamına dahil değildir.)”. Dolayısıyla sağlık turizmi kapsamında yabancı uyruklu gerçek kişilere tanınan bu KDV vergisinden istisna durumu, sağlık turizminde önemli bir teşviki ifade etmektedir.

Yabancı uyruklu hastalara sağlanan ambulans, hasta nakil aracı, vb. ulaşım hizmetlerinin ilgili mevzuata göre istisna kapsamında olmadığını, Pekşen (2021) KDV konusunu irdeleyen çalışmasında belirtmiştir. Uluslararası sağlık Turizmi ve Turistin Sağlığı Hakkında Yönetmelik gereği Madde 11’e göre sağlık hizmeti sunulan hastaya sağlık hizmetinin ayrıntılı olarak belge düzenlenmesi gerekli olduğu belirtilmiştir. Hizmet alan kişilere ise ilgili belgeler talep edildiğinde ücretsiz olarak verilmesi zorunlu olarak ifade edilmiştir.

Sağlık turizminde önceki yıllarda yayınlanmış bir teşvik kalemi, Türkiye Cumhuriyeti Ticaret Bakanlığı tarafından yayınlanan döviz kazandırıcı hizmet ticaretinin desteklenmesine yönelik uyguladığı kararlardır. Bu kararın amacı, Türkiye’ye döviz kazandırıcı hizmet sektörlerin gelişmesi ve rekabet gücünün artırılmasıdır. Sağlık kuruluşları ve sağlık turizm şirketleri, bu karar kapsamında yer alan sektörler arasındadır. Marka, danışmanlık, reklam, pazarlama vb. destekler haricinde özellikle sağlık turizmi ve eğitim alanında ilave destekler de ilgili kararda açıklanmıştır. Bunlar; tercümanlık hizmetleriyle birlikte yurt dışından getirilen hastaların desteklenmesi ve yurt dışına yönelik olarak yurt içindeki tanıtım ve eğitim faaliyetleridir.

Döviz Kazandırıcı Hizmet Ticaretinin Desteklenmesine yönelik karar çerçevesinde bakanlığın sitesinde yer alan uygulama usul ve esasları incelendiğinde desteklenecek faaliyetler liste halinde sunulmuştur. Desteklenecek faaliyetler uygulama usul ve esasların ikinci bölümünde şu şekilde sıralanmıştır:

- Tescil ve koruma
- Rapor ve Yurtdışı şirket alımına yönelik danışmanlık
- Belgelendirme
- Reklam, tanıtım ve pazarlama
- Yurtdışı birim desteği
- Danışmanlık hizmeti
- Acente komisyon desteği
- Tercümanlık hizmet (sağlık turizmi ve eğitim sektörüne ilave destek)
- Hasta yol desteği (sağlık turizmi ve eğitim sektörüne ilave destek)
- Münhasıran yurtdışına yönelik olarak yurtiçinde gerçekleştirilen tanıtım ve eğitim faaliyetlerinin desteklenmesi (sağlık turizmi ve eğitim sektörüne ilave destek)

Desteklenen faaliyet unsurlarının sağlık turizmine önemli katkılar sağladığı ifade edilebilir. Ancak bakanlığın sitesinde güncel destek ve teşvikler sekmesinde, 2564 Sayılı Döviz Kazandırıcı Hizmet Sektörleri Markalaşma Destekleri Hakkında Karar metnidir. Kararın uygulama usul ve esasları incelendiğinde sağlık turizmi alanında hizmet gösteren işletmelerinde bu karar kapsamına girdiği açıkça belirtilmiştir. 2564 sayılı karar içeriği incelendiğinde, Turquality olarak isimlendirilmiş bir program vurgusu metinde dikkat çekmektedir. Turquality programı, Türk ürünlerinin marka ve imajı oluşturmaya yönelik olarak rekabet gücünü artırmak amacı ile yürütülen bir program niteliği olduğu anlaşılmaktadır.

Diğer bir teşvik programı ise T.C. Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı tarafından uygulanan yatırım teşvikleridir. Bakanlık yatırım teşvik sistemi uygulamasında Şekil 1.'de yer alan destekleri sunmaktadır.

Şekil 1. Yatırım Teşvik Sistemi Destek Unsurları



Kaynak: T.C. Savunma ve Teknoloji Bakanlığı Yatırım Teşvik Sistemi Sunumu 2023

Yatırım teşvik sistemi destek unsurları incelendiğinde sağlık kuruluşları ve sağlık turizmi açısından dikkat çeken öncelikli konular arasında ilaç ve tıbbi aletler konuları bulunmaktadır. Bakanlığın yatırım teşvik sistemi sunumu incelendiğinde turizm konaklama yatırımları, öncelikli yatırım alanları arasında bulunduğu anlaşılmaktadır. Yatırımlar için açıklanan yatırım teşvik şartları ve bölgesel bazda uygulanabilirliğinin detayları incelenmesi önemlidir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Türkiye’de sağlık turizminin geçmişi, bugünkü termal turizm olarak ifade edilen kaplıca turizmine dayanmaktadır. Tarihi süreçte sağlık turizmi açısından bir bölgeden başka bir bölgeye gidebilmenin bazı kısıtları bulunmaktayken günümüzde ise bu kısıtlar farklılık göstermektedir. Ulaşım hizmetleri ve teknolojinin gelişimi ile birlikte geçmiş tarihi süreçteki kısıtlar giderilmiştir. Ancak şu an günümüzdeki farklı kısıtlar söz konusudur. Bu kısıtlar; uluslararası salgın hastalıklar, siyasi ve silahlı gerilimler sonucu uluslararası düzensiz göç dalgası, ekonomik sebepler, vb. olarak sıralanabilir. Öngörülemeyen ve küresel anlamda değişen kısıtlar, sağlık turizmini olumsuz olarak etkilemektedir. Türkiye’deki yetkili kuruluşların değişen bu kısıtları dikkate alarak mevcut politika ve teşviklerini güncelleyerek revize etmeleri gerekmektedir. Sağlık turizminde dezavantaj olan bu hususları, oluşturulacak olan güncel politika ve teşviklerle avantaja dönüştürebilmek önemlidir.

Sağlık turizminde güncel politika ve teşvikler incelendiğinde Türkiye’nin stratejik amaçları çerçevesinde sağlık turizmine yönelik politikaları üzerinde önem verildiği anlaşılmaktadır. Sağlık turizminin ülkenin kalkınmasında önemli bir faktör olduğu için ülkenin kalkınma planlarında yer almaktadır. Ayrıca ekonomik açıdan önemli bir etki yaratan sağlık turizmine yönelik çeşitli karar ve uygulamalarda bu bölümde açıklanmıştır. Özellikle Türkiye Cumhuriyeti Turizm ve Kültür Bakanlığı, Sağlık Bakanlığı, Ticaret Bakanlığı, Savunma Ve Teknoloji Bakanlığı gibi çeşitli bakanlıkların bu alana çeşitli destek ve teşvikler sunduğu bölüm kapsamında açıklanmıştır. Bu doğrultuda önemli bir hizmet sektörü olan sağlık turizmi konusunda farklı bakanlıkların ve ilgili tarafların birlikte turizmin geliştirilmesine yönelik gerçekleştireceği istişareler önemli olduğu ifade edilebilir.

Aba vd. (2020), 588 üniversite öğrencisi üzerinde araştırmış oldukları çalışmanın sonucunda güncel sağlık politikaları hakkında bilgisi olan öğrencilerin daha başarılı oldukları ifade edilmiştir. Dolayısıyla bu kitap bölümünün başta öğrenciler olmak üzere diğer ilgililere ve alana katkı sağlayacağına inanılmaktadır. Bölüm kapsamında açıklanan bakanlıkların vb. kuruluşların destek ve teşvik sistemleri jeolojik, ekonomik, politik koşullara göre güncellenmektedir. Bu açıdan güncel mevzuatın sürekli olarak sağlık turizmi alanında hizmet yürüten ilgililer tarafından takip edilmesi önerilmektedir.

KAYNAKÇA

- Aba, G., Zekiöglu, A. ve Mete, M. (2020). Sağlık Yönetimi Öğrencilerinin Güncel Sağlık Politikaları Hakkındaki Bilgi Düzeylerinin İncelenmesi, 5(2), 298-305.
- Akın, M.H. (2021). Sağlık Turizmi Alanyazının Bibliyometrik Analizi (2015-2020). Manas Sosyal Araştırmalar Dergisi, 10(3), 2026-2036.
- Aydın, O. (2012). Türkiye’de Alternatif Bir Turizm; Sağlık Turizmi. KMÜ Sosyal ve Ekonomik Araştırmalar Dergisi 14(23), 91-96.
- Aydın, A. ve Bostan, A. (2021). Bölgesel Kalkınma Ajanslarının Sağlık Turizmin Gelişimindeki Etkisi: Türkiye Örneği. Journal of Travel And Tourism Research, 16, 21-46.
- Çavmak, Ş. ve Çavmak, D. (2017). Türkiye’de Sağlık Hizmetlerinin Tarihsel Gelişimi ve Sağlıkta Dönüşüm Programı. Sağlık Yönetimi Dergisi, 1(1), 48-57.
- Doğan, S. ve Doğan, T.G.B. (2020). Uluslararası Alanyazında Sağlık Turizmi Alt Bileşenleri Üzerine Bibliyometrik Bir Analiz. Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi, 2020; 23(4): 561-586.
- Kazak, M. ve Kazak, G. (2023). Sağlık Turizmi Alanında Yapılan Çalışmalarının Vosviewer ile Bibliyometrik Analizi, Journal of Healthcare Management and Leadership (JOHMAL), (1), 34-45.
- Orhan, F. (2022). Sağlık Turizmi Yayınlarının Bilim Haritalama Yöntemi İle Bibliyometrik Analizi. Journal of Social and Analytical Health, 2(1): 33-47.
- Pekşen, F. (2021). Türkiye’de Sunulan Sağlık Turizmi Hizmetlerinde Katma Değer Vergisi Uygulaması. Gazi İktisat ve İşletme Dergisi, 2021; 7(3): 203-213.
- Pirhan, Ş ve Eter, M. (2022). Türkiye’de Sağlık Turizmi Alanında 2000-2020 Yılları Arasında Yayımlanan Akademik Çalışmaların Bibliyometrik Analizi, Bingöl Üniversitesi Sağlık Dergisi, 3(1), 136-149.
- Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Sağlık Turizmi Dairesi Başkanlığı, Sağlık Turizmi Nedir?. <https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/10944/0/02pdf.pdf>, Erişim Tarihi: 21.09.2023.
- Şahin, S.K. (2021). Sağlık Turizminin Geliştirilmesinde Sağlık Bakanlıklarının Koordinatör Kuruluşları: Türkiye, Malezya ve Güney Kore Karşılaştırması. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 10(4): 983 – 992.
- Temizkan, S.P., Çiçek, D. ve Özdemir, C. (2015). Sağlık Turizmi Konusunda Yayımlanan Makalelerin Bibliyometrik Profili. International Journal of Human Science, 12(2), 394-415.
- T.C. Kalkınma Bakanlığı. (2013). Onuncu Kalkınma Planı (2014-2018). sbb.gov.tr/wp-content/uploads/2022/08/Onuncu_Kalkinma_Plani-2014-2018.pdf
- Türkiye Cumhuriyeti Cumhurbaşkanlığı Strateji ve Bütçe Başkanlığı(2018). On Birinci Kalkınma Planı (2019-2023). [.sbb.gov.tr/wp-content/uploa](http://sbb.gov.tr/wp-content/uploa)

ds/2022/07/On_Birinci_Kalkinma_Plani-2019-2023.pdf

T.C. Sağlık Bakanlığı, (2003). Sağlıkta Dönüşüm. saglik.gov.tr/TR,11415/saglik-ta-donusum-programi.html

T.C Kültür ve Turizm Bakanlığı, (2007). Türkiye Turizm Stratejisi 2023 Eylem Planı 2007-2013. T.C. Kültür ve Turizm Bakanlığı Yayınları-3085.

Türkiye Cumhuriyeti Ticaret Bakanlığı, Döviz Kazandırıcı Hizmet Kararı ticaret.gov.tr/data/5e0b32a713b8760ec0c092e6/20158say%C4%B1%C4%B1KARAR.pdf

T.C. Savuma ve Teknoloji Bakanlığı, <https://www.sanayi.gov.tr/destek-ve-tesvikler/yatirim-tesvik-sistemleri/md0103011615>

Uluslararası Sağlık Hizmetleri Anonim Şirketi, ushas.com.tr/hakkimizda/, 19.09.2023

Uygun, M. (2015). Türkiye Turizm Stratejisi (2023) Vizyonunda Türkiye Sağlık Turizmi'nin Analizi. *I. Eurasia International Tourism Congress: Current Issues, Trends, and Indicators*, 236-242.



BÖLÜM 5

KANIN DEMODİKOZİS

Onur KÖSE¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0002-4021-7429

Giriş

Demodikozis; demodektik uyuz, folliküler uyuz, kırmızı uyuz isimleri ile de anılabilen, dünyada yaygın, veteriner hekimlik açısından oldukça önemli, köpeklerde bölgesel (lokalize) ve yaygın (generalize) klinik formları ile genç (juvenil) ve erişkin (adult) bireylerde farklı klinik tablolara yol açabilen, dermatoz tarzı, iltihaplı olabilen bir paraziter deri hastalığıdır (Scott ve ark, 2001; Mueller, 2004; Williams, 2010).

Demodikozis etkeni olan *Demodex* soyuna bağlı türler; daimi ve zorunlu ektoparaziter akarlar olup, konak türüne özgü olarak, insan da dahil olmak üzere çeşitli vahşi ve evcil hayvanda kıl folikülleri, yağ bezleri, göz kapağındaki meibom bezleri ve dış kulak yolunda yaşarlar. Bu akarlar normal şartlar altında patojen etki göstermeden, dolayısıyla klinik bir hastalık tablosuna yol açmadan pek çok sağlıklı bireyin deri mikrobiotasının bir bireyi olarak az sayıda bulunurken, konağın bağışıklık sisteminin her hangi bir sebeple baskılanması sonucu hızla çoğalıp, yayılarak çeşitli deri lezyonlarına yani klinik hastalık tablosuna sebep olmaktadır. Lezyonlar çoğunlukla ilk olarak baş ve yüz bölgesinde görülür, sonrasında etkenin vücudun diğer bölgelerine yayılmasıyla buralarda da görülmeye başlanır (Scott ve ark, 2001; Williams, 2010). Etkenin, derinin derin katmanlarında yerleşim göstermesi sebebiyle, yetişkin bireyler arasında direkt temas ile (vertikal) bulaşmanın çok zor olduğu, bulaşma ve yayılmanın anneden yavruya doğum sonrası ilk birkaç gün içerisinde süt emme sırasında meme derisi yolu ile olduğu düşünülmektedir (Scott ve ark, 2001; Wall ve Shearer, 2001; Williams, 2010). Sezaryen operasyonu ile alınan ve annesinden uzakta yetiştirilen yavruların *Demodex* spp. yönünden negatif oluşu, int-rauterin bir bulaşmanın olmadığına işaret etmektedir (Scott ve ark, 2001).

Hastalık çoğunlukla genetik veya immunolojik bozukluklarla ilişkili olarak şekillenmektedir (Scott ve ark, 2001; Koch, 2017). Genç köpeklerde endoparaziter bir enfeksiyon veya beslenme bozukluğuna, yaşlı köpeklerde ise iç salgı (endokrin) sistemi hastalıkları, neoplazi ve bazı ilaçların kullanımına (glikokortikoidler, kemoterapik ilaçlar vb.) bağlı olarak bağışıklık sisteminin baskılanmasının demodikozis için hazırlayıcı (predispoze) faktörler olduğu düşünülmekte ve hastalığın en etkili şekilde tedavi edilebilmesi için bu hazırlayıcı faktörlerin ortadan kaldırılması gerekmektedir (Lemarie ve ark, 1996; Plant ve ark, 2011; Mueller ve ark, 2012; Miller ve ark, 2012; Koch, 2017). Yine benzer şekilde; yetersiz beslenme, stres, hormonlar, östrus, doğum, yaş, genetik, kısa tüy yapısı gibi çeşitli predispoze faktörlerin de hastalıkta etkili olduğu düşünülmektedir (Scott ve ark, 2001; Wall ve Shearer, 2001).

Tüm köpek ırklarında görülebilen demodektik uyuz, köpeklerin en önemli deri hastalıklarından biri olarak kabul edilmektedir (Wall ve She-

arer, 2001; Singh ve ark, 2011; Bowman, 2014). Çoğunlukla kısa tüylü köpek ırklarında yaygın olarak görülse de, Afgan tazısı, Alman çoban köpeği ve Koli gibi uzun tüylü bazı ırkların da demodikoze yatkın oldukları bilinmektedir (Wall ve Shearer, 2001).

Kanın demodikoze; çeşitli kaynaklarda (Ihrke, 2005; Medleau ve Hnilica, 2006; Singh ve ark, 2011; Miller ve ark, 2013) köpeğin yaşına göre juvenil (genç) veya adult (yetişkin) şeklinde ikiye ayrılabilmesi birlikte hastalığın lokalize ve generalize formları hem genç hem de erişkin köpeklerde görülebilmektedir (Mueller ve ark, 2012; Miller ve ark, 2012).

Ortalama 18 aya kadar olan köpeklerde karşılaşılan juvenil demodikoze; baş, ön ayaklar ve gövdede kaşıntısız ve bölgesel tüy dökülmesi şeklinde gözlenmektedir. Yavru köpeklerde ilk lezyonlar çoğunlukla göz ve ağız çevresinde görülmektedir. Kendi kendini sınırlayan ve nadiren nüks ettiği görülen bir hastalık olmasına karşın stres faktörleri ve glikokortikosteroidler gibi bağışıklık sistemini baskılayan ilaçların kullanımı gibi durumlarda dermatoz ilerleyerek generalize ve püstüler hale gelebilir (Wall ve Shearer, 2001; Bowman, 2014; Koch, 2017). Juvenil lokalize demodikoze çoğu zaman tedavi gerektirmeden bir iki ay içerisinde kendiliğinden iyileşebilmekte, bu nedenle generalize hale gelmeye başlamadıktan sonra etiyolojik sağaltım gerekli görülmemektedir. Ancak çeşitli sebeplerle generalize hastalık şekillenen köpeklerin ise kısırlaştırılması veya damızlık olarak kullanılmaması önerilmektedir (Scott ve ark, 2001; Singh ve ark, 2011; Taylor ve ark, 2016). Yetişkin demodikoze ise sıklıkla 18 aylıktan büyük köpeklerde görülmektedir (Mueller ve ark, 2012; Miller ve ark, 2012; Koch, 2017). Bölgesel (lokalize) veya yaygın (generalize) formları olabilmekte ve generalize formda klinik olarak kızarıklık (eritem), püstül, kabuklanma ve kaşıntının yanı sıra, kronik vakalarda derinin sıklıkla hiperpigmente olduğu gözlenmektedir. Lokalize form bazı vakalarda ayaklarla sınırlı da kalabilir. Yaşlı köpeklerde neoplazi gibi hastalıklar veya bağışıklık sistemini baskılayıcı tedaviler etkenin hızla çoğalmasına ve hastalığın şiddetlenmesine yol açabilmektedirler (Wall ve Shearer, 2001; Williams, 2010; Koch, 2017).

Generalize kanın demodikoze; genellikle stafilokokal piyoderma ile birlikte seyretmekte ve püstüler tarzda görülmektedir. Çoğu vakada çok odaklı (multifokal), kızarıklı (eritematöz), kısmi tüy dökülme alanları bulunan (alopesi), kabuklu maküllerin yaygınlaşması ile karakterizedir. Daha şiddetli vakalarda; ıslak ve kabuklu plaklar, kepeklenme ve ileri derece tüy dökülmeleri görülebilmektedir. Kronikleşen vakalarda hiperpigmentasyon, deride kalınlaşma ve sertleşme ile yara izleri gelişebilir. Yaygın derin folikülitis, furunkulozis, nadiren selülit ve doku kayıplı ikincil bakteriyel enfeksiyonlar da hastalığın şiddeti, morbiditesi ve mortalitesine katkıda bulunmaktadır (Ihrke, 2005). Daha az ciddi kliniğe sebep olan pul-

lu generalize demodikoziste hafif bir eritem ile kuru bir reaksiyon, yaygın alopesi, deride pul pul dökülme ve kalınlaşma görülebilir. Daha şiddetli form olan püstüler veya foliküler generalize demodikoziste ise stafilokokal bakteri invazyonu şekillenir ve keskin bir koku dikkati çeker. Katlanıp, kalınlaşan deride oluşan çok sayıda püstülden serum ve kanlı sıvı sızar. Uzun süreli tedavi gerektiren bu formda bazen hayvan sahipleri tarafından ötenazi istenebilmektedir (Taylor ve ark, 2016). Generalize kanin demodikozis köpeklerde görülen en şiddetli deri hastalıklarından biri olup, ölümlü sonuçlanabileceği unutulmamalıdır (Scott ve ark, 2001).

Sınıflandırma

Günümüzde hız kazanmış olan moleküler düzeydeki çalışmaların bir sonucu olarak, canlıların genetik yakınlık ve uzaklıklarına göre sınıflandırılmalarında değişiklikler olabilmektedir. Bununla birlikte çoğunlukla morfolojik ve biyolojik özellikler göz önünde tutulmak suretiyle *Demodex* cinsinin sınıflandırmadaki yeri aşağıdaki gibidir (Yukarı ve Eren, 2004; Ütik ve Dumanlı, 2015; Taylor ve ark, 2016).

Alem: Animalia (Hayvanlar Alemi)

Şube: Arthropoda (Omurgasız Eklembacaklılar)

Alt Şube: Chelicerata

Sınıf: Arachnida

Alt Sınıf: Acari (Acarina)

Dizi: Acariformes (Actinotrichina)

Alt Dizi: Prostigmata (Trombidiformes)

Aile: Demodicidae (Demodecidae)

Soy (Cins): *Demodex*

Etiyoloji

Fırsatçı patojen olarak da değerlendirilebilecek olan *Demodex canis*, pek çok sağlıklı köpeğin deri florasında normal olarak az sayıda bulunabilen bir akardır. Köpeklerde parazitlendiği kabul edilen üç tür; *D. canis*, *D. injai* ve *D. cornei* olmakla birlikte, en yaygın görülen ve çoğunlukla bağışıklık sisteminin baskılanması nedeniyle fırsatçı bir patojen olarak hızla çoğalan ve klinik vakaların büyük çoğunluğundan sorumlu olan tür *D. canis*'tir (Wall ve Shearer, 2001; Singh ve ark, 2011; Sastre ve ark, 2013; Bowman, 2014). Bunun yanında, bazı morfolojik farklılıklara sahip olan diğer iki türün sorumlu olduğu kanin demodikozis vakaları da bildirilmiştir (Chen, 1995; Tamura ve ark, 2001; Hillier ve Desch, 2002; Robson

ve ark, 2003; Forsythe ve ark, 2009). *Demodex injai*, *D. canis*'in yaklaşık olarak iki katı uzunluğundadır ve genellikle kıl foliküllerini tercih eden *D. canis*'den farklı olarak çoğunlukla yağ bezleri ve kanallarında bulunur. Dolayısıyla *D. injai*'nin patogenezi genellikle dorsal seboreik dermatit ile ilişkilidir. Diğer tür olan *D. cornei* ise *D. canis*'ten daha kısa ama daha kalındır ve çoğunlukla derinin daha yüzeysel stratum corneum tabakasında yaşar (Bowman, 2014; Mueller ve ark, 2020).

Demodex canis'in erişkinleri uzun ve sivri bir vücut yapısına sahip olup, vücut uzunluğu 100 ila 400 μm 'ye kadar ulaşabilse de, genellikle erkekler $40 \times 250 \mu\text{m}$, dişiler ise $40 \times 300 \mu\text{m}$ boyutlarındadır. Dört çift kısa bacakları ve bunların ucunda küçük ve körelmiş pençeleri vardır. Bacaklar vücudun ön kısmında yer alır ve bu nedenle çizgili opisthosoma (abdomene karşılık gelen bölüm) en az vücut uzunluğunun yarısını oluşturur (Miller ve ark, 2012; Taylor ve ark, 2016). Bu son derece küçük, uzunlamasına, halkalı akarlar çok kısa, kalın, üç-beş segmentli bacaklara sahiptirler. Vücut yüzeyinde seta adı verilen kıllar ve benzeri yapılar bulunmaz. Ağız organelleri kısa olup, bunlar iki segmentten oluşan bir çift palp, bir çift şelizer ve hipostom olarak sayılabilir. Şelizerler (chelicera) ileri-geri hareket edebilen, konağın dermal hücrelerini delmek için kullanılan iki adet minik iğne şeklinde yapılardır ve akar bunların yardımıyla beslenir (Ütük ve Dumanlı, 2015). Bu akarların konaklarının saç folikülleri ve bunlarla ilişkili kanallar ile yağ bezleri gibi dar alanlarda yaşayabilmelerinde etkili en önemli adaptasyonlar arasında, küçük boyutlarda olmaları ve vücutlarının dış kısımlarına ilişkin pek çok özelliğin büyük ölçüde kaybolmuş olması sayılabilir (Mullen ve Oconnor, 2002). Benzer morfolojiye sahip olmalarına karşın, kısa kuyruklu tür olan *D. cornei*'nin 90 - 148 μm ve uzun vücutlu *D. injai*'nin ise 334 -368 μm boyutlarında oldukları bildirilmiştir (Chen, 1995; Hillier ve Desch, 2002). *Demodex* türlerinin erişkin ve nimfleri dört çift, larvaları ise üç çift bacaklıdırlar. Vücudun kutikula tabakası ince yapılıdır. Genital açıklık erkek akarlarda vücudun dorsalinde iki ile üçüncü koksalar arasında bulunurken, dişilerde ventralde üçüncü ve dördüncü koksaların arasında veya dördüncü koksanın gerisinde yer almıştır. Döllenen dişilerin bıraktığı yumurtalar ovalimsi veya iğ şeklinde görülür (Ütük ve Dumanlı, 2015).

Çeşitli kaynaklarda köpeklerde parazitlenen üç farklı *Demodex* türünden bahsediliyor olmasına karşın; bazı *Demodex* türlerinin genetik yakınlıkları üzerine yapılmış bir çalışmanın sonuçlarına göre, köpeklerde bulunduğu kabul edilen bu üç türün aslında aynı türün farklı polimorfik varyantları olduğu iddia edilmiştir (de Rojas ve ark, 2012). Bir diğer çalışma sonuçlarına göre ise; *D. cornei*'nin *D. canis*'in morfolojik bir varyantı olduğu, ancak *D. injai* ve *D. canis*'in farklı türler olduğu öne sürülmektedir (Sastre ve ark, 2013). Bunları destekler nitelikteki diğer bazı çalışmalara

göre de; *D. injai*'nin morfolojik ve genetik olarak *D. canis*'ten farklı bir tür olduğu (Milosevic ve ark, 2013), *D. cornei* olarak bilinen türün ise aslında ayrı bir türden ziyade *D. canis*'in ölmekte olan veya öldüğü için kısalıp küçülen morfolojik varyantları olabileceği (Fiorucci ve ark, 2015) ileri sürülmektedir. Yayınlanan en son ve güncel bir çalışmanın sonuçlarına göre ise bunun tam tersi iddia edilmekte; Demodicidae akar familyasının sistematüğinde önemli kriterler olarak kabul edilen taksonomik özelliklerin analizi sonucunda, *D. cornei*'nin bu familyadaki diğer türlerden farklı özelliklere sahip farklı bir tür olduğu bildirilmektedir (Izdebska ve Rolbiecki, 2018). Sonuç olarak, köpek demodikozisine sebep olan kaç farklı tür olduğu, bunların genetik yakınlık, morfolojik ve biyolojik özelliklerinin daha iyi anlaşılabilmesi için konuyla ilgili daha fazla çalışma ihtiyacı olduğu anlaşılmaktadır.

Yaşam Döngüsü

Daimi zorunlu paraziter yaşama adapte oldukları için konak bağımlılığı güçlü olan bu akarlar, konak dışında uzun süre hayatta kalamadıkları gibi (Ütük ve Dumanlı, 2015), konak spesifiteleri de oldukça gelişmiştir (Aydın, 2021). *Demodex* türleri pek çok memelinin derisinde kommensal olarak yaşarlar ve kıl folikülleri ve yağ bezleri gibi belirli deri bölgeleri için seçici özellikte canlılardır. Çoğu tür yaşam döngüsünün tamamını bu bölgelerde geçirirler. Kıl folikülleri ve yağ bezleri içerisinde çok sayıda etken karakteristik baş aşağı duruşta bulunur. Yeni doğmuş ve çok genç hayvanlarda bu bölgeler yapı olarak basittir, ancak daha sonra aşırı büyümelerle bileşik hale gelirler. Akarlar daha sonra bu geniş yaşam alanlarına taşınırlar. Derinin derin katmanlarında yerleşim gösteren diğer uyuz etkenlerinden olan sarkoptik türlere kıyasla dermiş tabakasının çok daha derinlerine inerler ve bu nedenle yüzeyde etkili akarisitlerden daha iyi korunabilirler (Urquhart ve ark, 2007). Döllenmiş dişilerin her kıl folikülüne 20-24 civarında bıraktıkları iğ şeklinde diye tanımlanabilecek asimetrik görünüme sahip yumurtalardan, küçük altı bacaklı larvalar çıkar, ardından sekiz bacaklı protonimf ve tritonimflere ve daha sonra yine sekiz bacaklı erişkinlere dönüşür (Miller ve ark, 2012; Ütük ve Dumanlı, 2015). On sekiz ile 24 gün arasında yaşam döngüsünü tamamlayan *Demodex* türlerinin tüm gelişim evrelerine tek bir kıl folikülünde rastlanabilmektedir (Ütük ve Dumanlı, 2015).

Etken tüm yaşam döngüsünü konağın derisinde geçirmekte olmasına karşın, lenf yumrusu, bağırsak duvarı, dalak, karaciğer, böbrek, idrar kesesi, akciğer, tiroid bezi, kan, idrar ve dışkıda da bulunabilmektedir. Ancak deri haricindeki bu bölgelerde etkenlere çoğunlukla ölü veya tahrip olmuş şekilde rastlanılmaktadır (Scott ve ark, 2001).

Bulaşma ve Epidemiyoloji

Sağlıklı köpeğin vücudunun çeşitli bölgelerinde patojenite göstermeden az sayıda bulunabilen bu akar, doğum yapmış anneden yavrularına doğum sonrası ilk bir kaç günlük süreçte emzirme esnasında direkt temas yolu ile bulaşmaktadır. Lezyonların çoğunlukla yüzde ağız ve göz çevresi ile ön ayaklarda başlaması bu şekilde bir bulaşmayı işaret etmektedir (Aydın, 2021). Sezaryen yoluyla alınıp, enfeste anne tarafından beslenmeyen yavrular ile ölü doğan yavrularda etkene rastlanmamış olması, intrauterin bir bulaşma olmadığının önemli bir kanıtıdır. Yine normal doğum ile dünyaya gelmiş ve annesini emen yavruların özellikle ağız bölgesindeki kıl foliküllerinde ilk on altı saatlik süreçte etkenlerin görülmüş olması, bulaşmanın deri yolu ile direkt temasla şekillendiği göstermesi bakımından önemlidir. Generalize demodikozisli bir köpekle çok yakın temas halinde bulunulması durumunda da diğer bir köpeğe etken geçişi olabileceği bilirse de, bu şekil bir bulaşma sonucu şiddetli bir hastalık tablosu oluşmaz ve her hangi bir lezyon şekillenmiş olsa bile çoğunlukla kendiliğinden iyileşir (Miller ve ark, 2012).

Enfestasyon dünya geleninde yaygın olarak görülürken, stres, gebelik, metabolik hastalıklar ve başka enfeksiyonlar gibi bağışıklık sisteminin baskılandığı durumlarda klinik tablo ortaya çıkar. Hastalık köpeklerde klinik olarak bölgesel (lokalize), yaygın (generalize) ve pododemodikozis şeklinde görülebilir. Hastalık için önemli bir faktör de köpeğin ırkıdır. Özellikle predispose bazı ırklar; pug, bulldog, doberman, Alman kurt, Afgan tazısı, beagle, Boston terrier, Saint Bernard, rottweiler, boxer ve chihuahua olarak sayılabilir (Aydın, 2021). Belirli bir ırkta belirli bir dizi istenen özelliği elde etmek için yapılan seçici yetiştirme, bir ırk içindeki genetik çeşitliliğin azalmasına yol açabilir. Bu, resesif genlerin klinik olarak ekspresyonunu (ifadesini) kolaylaştırabilir ve dolayısıyla bazı hastalıklara karşı daha fazla duyarlılığa neden olabilir. Bu durum özellikle juvenil demodikozis için daha fazla geçerlidir (Mueller ve ark, 2020).

Hastalığın generalize formu köpeğin yaşına göre genç-başlangıçlı (juvenile-onset) veya yetişkin-başlangıçlı (adult-onset) olarak sınıflandırılabilmektedir. Juvenile generalize demodikozis çoğunlukla üç ile 18 aylık köpeklerde ve en yaygın olarak da orta boyutlu ve büyük safkan türlerde görülmekte olup hastalıktan *D. canis* ve *D. cornei* sorumlu tutulmaktadır. Yetişkin başlangıçlı formuna ise her üç *Demodex* türü de sebep olabilmektedir. Genellikle 18 aylıktan büyük ve endojen veya iatrojenik hiperadrenokortisizm veya hipotiroidizm görülen, bağışıklığı baskılayıcı ilaçlarla tedavi gören, şeker hastalığı veya neoplastik oluşumları bulunan köpeklerde bu form daha sık görülmektedir (Medleau ve Hnilica, 2006).

Patogenez ve Klinik Semptomlar

Köpeklerde demodikozisten bahsederken klinik belirtilerin genellikle, alopesi ve komedonlar, foliküler döküntüler, papüller ve püstüller ile karakterize olduğu söylenebilir. Daha ciddi şekilde etkilenen köpeklerde ikincil bakteriyel enfeksiyonlarla kabuklanma ve sistemik belirtiler de gelişebilir. *D. canis*'e bağlı demodikozlu köpeklerde, özellikle ikincil enfeksiyon mevcut olduğunda kaşıntı da görülebilir. *Demodex injae* ise özellikle terrier ırkı köpeklerde daha sık görülür ve ayrıca aşırı yağlanmaya neden olur (Mueller ve ark, 2020).

Etkenin patojenitesi ve hastalığın patogenezi, çoğunlukla etkenin kıl follikülleri ve yağ bezi epitellerini şelizerleri ile delmesi ve böylece doku hasarına neden olması ile ilişkilidir. Bu hasar alan dokularda bazen hipertrofi gelişebilir. Kıl folikülü açıklıkları ve bez kanallarının tıkanmasıyla papül ve nodüller oluşabilirken, yine doku hasarına bağlı olarak kıl dökülmesi, kabuklanma, kepeklenme, kaşıntı, püstül oluşumu ve ilerleyen vakalarda ikincil bakteriyel enfeksiyonlar şekillenebilir (Ütük ve Dumanlı, 2015).

Kanın demodikozis patogenezinde predispoze denilen hazırlayıcı faktörlerin rolü oldukça fazladır. Hastalığın etkeni olan *Demodex* türü akarların fırsatçı patojen olarak kabul edilmelerinde bu faktörler önemlidir. Etkenin normalden fazla sayıda çoğalması ve patojenite göstermesinde, genetik hastalıklar, ırk, yaş, cinsiyet, tüy ve deri yapısı gibi doğuştan gelen özellikler, genel sağlık durumu, beslenme alışkanlıkları, özellikle sahibi ve diğer insanlarla ve diğer hayvanlarla olan ilişkisi, bağışıklık sisteminin baskılanmasına sebep olabilecek gebelik veya laktasyon gibi hormonal değişiklikler oldukça önemlidir. Yine çeşitli tümörler, leishmaniasis gibi deri hastalıkları, babesiosis ve ehrlichiosis gibi kan hastalıkları, hiperadrenokortikozizm, hipotiroidizm, diyabet gibi çeşitli hastalıklar da hastalığın şekillenmesi ve seyri açısından göz ardı edilmemesi gereken faktörlerdendir (Ütük ve Dumanlı, 2015; Müeller ve ark, 2020). Özellikle köpeğin barındırıldığı, yaşadığı ortamın sıcaklık, nem, havalandırma özellikleri, beslenmesinde kullanılan mamanın niteliği ve miktarı ve hayvanın sahibi ile olan pozitif ilişkisi, yani günlük rutinleri, hayvanın kendini güvende ve iyi hissetmesi sonucu bağışıklık sistemini önemli ölçüde etkileyerek hastalığa karşı hazırlayıcı ya da koruyucu nitelik taşımaktadır.

Klinik olarak genellikle tanınan ve prognozu birbirinden oldukça farklı olan, lokalize ve generalize olmak üzere başlıca iki tür demodikozis vardır. Hastalığın daha hafif seyirli ve sınırlı formu olan lokalize demodikoziste, genellikle yüzde göz ve ağız çevresi ve ön bacaklar gibi, birkaç küçük, sınırlı, eritemli, pullu ve kaşıntısız veya kaşıntılı kılların döküldüğü alanlar meydana gelir. Seyir iyi huylu olup, çoğu vaka tedavi gerektirmeden kendiliğinden iyileşir. Altı ayağa kadar olan köpeklerde lokalize demodi-

kozisin çoğunlukla 1,5-2 ay civarında kendiliğinden iyileşebildiği bildirilmektedir. Bazı durumlarda sadece kulak kanallarında parazitlerin lokalize olarak çoğalması sonucu akıntılı ve tedavi gerektiren bir otitis externa görülebilir. Nüksler nadirdir çünkü cilt, akarların hızlı çoğalması için daha az elverişli bir yaşam alanı haline gelmiş veya konağın bağışıklık yeteneği normale dönmüştür. Nadiren, köpeklerde sadece demodektik otitis eksterne görülebilir. İyi yaşam şartlarına sahip bir köpekte gerçek bir lokalize demodikozisin generalize hale ilerlemesi de nadir görülen bir durumdur. Hastalık kontrol altına alındığında yaklaşık bir aylık süreçte kıllar yeniden çıkmaya başlar. Lezyonlar birkaç aylık bir süre boyunca gelip gidebilirler (Miller ve ark, 2012; Aydın, 2021).

Lokalize demodikoz hafif bir klinik hastalık olmasına rağmen hastalığın generalize formu köpeklerin en şiddetli ve inatçı dermatolojik hastalıklarından biridir ve ölümlerle bile sonuçlanabilir. Hastalığın önce lokalize başlayıp, iyiye gitmeyen ve generalize hale gelen formunda lezyonlar genellikle vücudun büyük alanlarını kaplar. Hastalık başlangıçtan itibaren generalize de başlamış olabilir ancak genellikle zamanla iyileşmek yerine kötüleşen birden fazla hastalık alanıyla başlar. Başta, bacaklarda ve gövdede çok sayıda lezyon görülür. Dış kulak yolu bulguları genellikle diğer yüz lezyonlarına eşlik eder. Lezyonlar büyür ve bazıları birleşerek yamalar oluşturur. Bir köpeğin çok sayıda (en az beş-altı) lokalize lezyonları, tüm bir vücut bölgesinin (örneğin yüz bölgesi) etkilenmesi veya iki veya daha fazla ayağın tamamen etkilenmesi durumunda yaygın (generalize) demodikozis olduğu kabul edilir. Generalize demodikozis tanısı koyabilmek için kaç lokalize lezyonun gerektiği konusunda kabul edilmiş bir standart yoktur. Altı veya daha azı genellikle lokalize hastalığı gösterirken, 12 veya daha fazla yaygın hastalığın bir göstergesidir. Hastalık kapsamında sınırlı kalabilir veya daha yaygın hale gelebilir (Miller ve ark, 2012). Lezyonlar genellikle bölgesel, çoklu odaklı veya yaygın alopesi (kıl dökülmesi), değişken eritem, gümüş gri pul pul, papüller veya kaşıntı ile birlikte gözlenir. Etkilenen derinin yapısı, sekonder olarak gelişen yüzeysel veya derin piyoderma nedeniyle likenleşmiş, hiperpigmente olmuştur. Püstüller aşınabilir, kabuklanabilir veya sekonder yüzeysel veya derin piyoderma nedeniyle ülsere olabilir. Bunlar ve benzer lezyonlar ayaklar dahil vücudun herhangi bir yerinde görülebilir (Medleau ve Hnilica, 2006). Generalize vakalarda foliküler hiperkeratoz genellikle belirgindir. Lezyonlu alanlar yakından incelendiğinde sıklıkla konik hiperkeratoz ve tıkanmış foliküler açıklıkları görülebilir. Bazı köpeklerde sadece yağ bezlerine ilişkin değişiklikler olsa da, kıl folikülünde gelişen akarlar genellikle folikülite neden olur. Periferik lenfadenopati belirgindir. Sekonder piyoderma bu lezyonları daha karmaşık hale getirdiğinde, ödem ve kabuklanma yama benzeri lezyonların plaklara dönüşmesine yol açar. Derin folikülite gelişir, eksudat üretilir ve kalın

kabuklar oluşur. Bakteriler bu kabukların altında ve foliküllerde gelişir. Stafilokok türleri generalize demodikozisi karmaşıklaştıran en yaygın bakteriyel organizmadır. *Pseudomonas aeruginosa* da ciddi piyojenik komplikasyonlara neden olur ve özellikle demodektik pododermatit ile ortaya çıktığında dirençlidir. *Proteus mirabilis* bir diğer ciddi sekonder enfeksiyon etkenidir. Birkaç ay sonra kronik olarak enfekte olmuş cilt kabuklanmış, piyojenik, hemorajik ve foliküler-fronküler lezyonlarla kaplanır. Muhtemelen daha az kıl folikülü bulunduğu karın bölgesi en az etkilenir (Miller ve ark, 2012). Sekonder bakteriyel sepsis gelişmesi durumunda; ateş, depresyon, anoreksi gibi sistemik bulgularla da karşılaşmak olasıdır (Medleau ve Hnilica, 2006).

Hastalığın, generalize lezyonlarla birlikte veya hiç başka lezyon olmaksızın ayak ve bacaklarda görülen klinik formu ise bazı kaynaklarda pododemodikozis olarak anılmaktadır (Miller ve ark, 2012). Pododemodiosis, interdigital kaşıntı, ağrı, eritem, alopesi, hiperpigmentasyon, likenifikasyon, kabuklanma, şişme, kabuklanma, püstül, bül ve drenaj yollarının herhangi bir kombinasyonu ile karakterize edilir. Periferik lenfadenomegali yaygındır (Medleau ve Hnilica, 2006).

Tanı

Hastalığın kesin teşhisi; klinik tablonun da değerlendirilmesinin yanında lezyonlu bölgelerden kapillar kanama olana kadar yapılacak derin deri kazıntı örneğinin mikroskopik incelemesinde etkenin erişkin veya gelişim formlarının görülmesi yolu ile hızlı ve güvenilir bir şekilde yapılabilir (Mueller ve Bettenay, 2010).

Yüz bölgesi, patiler ve kanamalı bölgeler gibi kazıntı almanın zor olabileceği durumlarda; lezyonlu bölge sıkılarak etkenlerin kıl köklerinden yukarı doğru ilerlemesi sağlanarak kılların kökleri ile birlikte çekilerek çıkarılması ve bunların incelenmesi yöntemi de kullanılabilir. Ancak bu yöntemin deri kazıntı incelemesine göre daha az duyarlı olduğu unutulmamalıdır. Trikoqram denilen bu yöntem ile negatif sonuç alınması durumunda hemen hastalığın demodikozis olmadığı sonucuna varmadan önce mutlaka derin deri kazıntıları alınarak incelenmelidir. Sağlıklı köpeklerde pozitif trikoqramlar oldukça nadir görülmektedir. Derin piyoderma görülen vakalarda fistül veya püstül içeriğinin, otitis externa görülen vakalarda da kulak sıvap örneklerinin incelenmesi faydalı olabilir (Ütük ve Dumanlı, 2015; Mueller ve ark, 2020).

Doğru şekilde ve yeterli miktarda alınan derin deri kazıntı örneğinin incelenmesi ve yorumlanması demodikoz tanısı için önemlidir. Deri kazıntısı alınacak lezyonlu bölge, parazitin kıl foliküllerinden dışarı çıkması için sıkıca sıkılmalı ve kazıntı derin ve geniş olmalıdır. Aşırı deri hassasiyeti

oluşmuş alanlarda ortaya çıkan kanamalar sonuçların doğru yorumlanmasını zorlaştırabilir. Alınan deri kazıntı örneği veya diğer materyaller petri kabı içerisinde mineral yağ ve potasyum hidroksit (% 10-30 KOH) veya sodyum hidroksit (% 10 NaOH) ile muamele edilerek mikroskop altında etkenler yönünden incelenir. Tanı çok sayıda bulgunun gösterilmesiyle konulur. Hastalığın doğru teşhisi; klinik belirtilere ilaveten, ya çok sayıda erişkin akarın görülmesi veya yumurta, larva ve nimf formların yetişkinlere göre fazla sayıda artığının gözlenmesiyle konur. Çünkü normal görünümlü bir derisi olan sağlıklı köpeklerde de deri kazıntılarında bazen yetişkin bir akar görülebilir. Bu durum her ne kadar nadir olsa da, tek bir akarın bile bulunması göz ardı edilmemeli, hayvanın özellikle yaşam şartları ve olası predispoze faktörleri de kapsayacak şekilde geniş bir yaklaşım sergilenmelidir. Tam tersine, klinik olarak demodikozisten şüphelenilen hayvandan alınan deri kazıntı örneğinin incelenmesinde etken görülmemesi durumunda hemen negatif teşhis konulmayıp, farklı bölgelerden alınan örnekler ile işlem birkaç kez tekrar edilmelidir ve hatta biyopsi örneği alınarak incelenmelidir (Miller ve ark, 2012; Ütük ve Dumanlı, 2015). Lezyonlu bölgeler sıklıkla kaşındığı ve köpekler kaşınan bölgelerini dişleri ile ısırarak kaşıyabildikleri için, dışkı muayenesinde de etkenin erişkin veya diğer gelişim aşamaları ile karşılaşmak mümkün olabilmektedir (Ütük ve Dumanlı, 2015).

Eskiden daha sıklıkla kullanılmakla birlikte, teşhiste yararlanılabilecek bir diğer yöntem de selofan bant yöntemidir. Lezyonlu bölge bastırılarak sıkılır ve etkenlerin yüzeye çıkmaları sağlanarak, selofan bantın yapışkan yüzeyi bu bölgeye güçlü bir şekilde yapıştırılır ve hızlıca tek hamlede çekilir. Lam üzerine alınan selofan bant mikroskop altında etkenler yönünden incelenir. Başlangıçta bu tekniğin derin deri kazımalarına göre daha hassas olduğu bildirilse de, sonradan yapılan çalışmaların bunun tersi yönde sonuçlar ortaya koyduğu bildirilmiştir (Mueller ve ark, 2020).

Sıklıkla kullanılan bu pratik yöntemle ilaveten SCAB (Superficial Cyanoacrylate Biopsy) ve BIT (Burrow Ink Test-Mürekkap Testi) gibi yöntemler de bulunmaktadır. SCAB yöntemi selofan bant yöntemi ile aynı prensibe dayanmaktadır. Bir lamin japon yapıştırıcısı sürülmüş yüzeyi lezyonlu bölgeye yapıştırılıp, az bir deri parçası da gelecek şekilde hızlıca çekilip, mikroskop altında incelenmesi prensibine dayanır. Mürekkep testinde ise; temizlenmiş lezyonlu bölgenin üzerine bir-iki damla % 5-10'luk mürekkep damlatılıp, birkaç dakika beklendikten sonra alkollü bir pamuk veya gazlı bez ile bölgedeki fazla mürekkep temizlenir ve akarların açtıkları tüneller yüzünden bölgede oluşmuş kılcallanma görülebilir. Bu yöntem daha çok sarkoptik uyuz enfestasyonlarında kullanılmaktadır (Aydn, 2021).

Bazı nadir durumlarda, deri kazıntıları, trikogramlar ve bant preparatları negatif olabilir ve furunküloz sonucu gözlenen saç foliküllerinde veya

yabancı cisim granülomlarında Demodex akarlarının tespiti için histopatolojik inceleme için deri biyopsileri gerekebilir. Bu durum daha ziyade, hayvanın ayaklar ve pençeler gibi belirli vücut bölgelerinde ve shar-pei gibi belirli cinsler açısından daha uygun olabilmektedir (Mueller ve ark, 2020).

Ayırıcı tanı çoğunlukla klinik görünümle ilgilidir. Demodikozis vakalarının büyük çoğunluğunda deri kazıntı muayenesi akarları kolayca ortaya çıkardığından, hastalığın diğer hastalıklarla karıştırılmaması gerekir. Deri üzerinde yalnızca kepeklenme varsa; iç salgı bezi bozuklukları veya lipid metabolizması bozukluklarına bağlı normal dışı deri yağı üretimiyle belirgin kalıtsal deri bozukluğu olan sebore, yetersiz beslenme, sindirim sistemi paraziter enfeksiyonları, demodektik ve otodektik uyuz, pire enfestasyonu ve pediculosis akla gelebilir. Yoğun pruritis vakalarında uyuz, besin veya pire ısırığına karşı şekillenmiş olabilecek aşırı duyarlılık düşünülmelidir (Scott ve ark, 2001). Genç köpeklerde karşılaşılan demodikozis genellikle düzenli anormallikler göstermez. Kronik hastalık anemisi, beyaz kan hücresi sayısının yükselmesi, hiperglobulinemi ve düşük bazal tiroid hormon seviyeleri birçok köpekte bulunur. Düşük tiroid hormon değerleri genellikle demodikozisin sonucu (eutiroit hasta sendromu) olup, nedeni değildir. Yetişkin köpeklerde demodikozis vakalarında, bu rutin testler demodikozis nedenini belirlemede daha anlamlı hale gelir. Eğer bazal tiroid hormon seviyeleri düşükse, ek tiroid testleri yapılmalıdır, çünkü hipotiroidizm her ne kadar demodikozisin bir sonucu olsa da, yetişkin köpeklerde demodikozise yol açabilir. Karaciğer enzim aktivitesinde açıklanamayan yükselmeler, yetişkin köpeklerde demodikozisin yaygın nedenlerinden biri olan hiperkortizolizm (aşırı kortizol üretimi) için adrenal fonksiyon testlerini düşündürmelidir (Miller ve ark, 2012).

Yine ayırıcı tanıda, generalize piyoderma demodikozise benzeyebilir ve her folikülit vakasında mutlaka demodikozisten şüphelenilmelidir. Dermatofitoz ise lokalize demodikozis lezyonlarına benzerlik gösterir. Genç köpeklerde yüzeysel sıyrıklar da bazen lokalize demodikozisin eritematöz lezyonlarına benzemektedir. Tersine, demodikoz sıyrıklarla karıştırılabilir. Genç köpeklerin yüzündeki ağızlık foliküliti veya furunküloz (akne) veya juvenil selülitin erken lezyonları bazen püstüler demodikozise benzer ve karın ve uylukların iç yüzeyindeki bazı demodektik püstüller kanin impetigosuna benzer. Eksüdatif sitoloji ve deri kazıntılarının incelenmesiyle ayırım yapılabilir. Kontakt dermatitte bazen skuamöz demodikozise benzeyen eritematöz papüller görülür. Pemfigus kompleksi, lupus eritematozus ve dermatomiyozitiste de yüz lezyonları demodikozisi andırabilir (Miller ve ark, 2012). Bu nedenle mutlaka etkenler görülerek etiyolojik teşhis koymakta, doğru tedavi ve prognoz açısından önemli fayda vardır.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Tedavinin kaçınılmaz olduğu vakalarda, etkenlerin dermis içerisine derin yerleşiminden dolayı tedavide uygulanan akarisitlerin etkinliği sınırlı olabilmekte, dolayısıyla tedavi uzun süreli tekrarlanmalı ve hayvan sahipleri hızlı sonuç beklememeleri ve programa sadık kalmaları konusunda uyarılmalıdırlar (Scott ve ark, 2001; Taylor ve ark, 2016; Singh ve ark, 2011). Ayrıca özellikle generalize demodikozis vakalarında mümkünse tüm vücudun tıraş edilerek, ılık banyo yardımıyla yara kabuklarının yumuşatılması ve kaldırılması, deri yoluyla uygulanacak ilaçların etkene temas edebilmesi açısından oldukça önemlidir. Yoğun bir tedavi programı ile vakaların büyük çoğunluğu tedavi edilebilirken bu süreç aylar boyunca sürebilmekte hatta bir seneye kadar uzayabilmekte, oldukça emek ve maliyet gerektirmektedir (Scott ve ark, 2001). Etiyolojik amaçlı seçilen akarisitlerden ve tedavi programından bağımsız olarak, tedaviye, deri kazıntı örneklerinin etken yönünden negatif çıkması sonrasında en az bir ay kadar devam etmek, nüksleri önlemek açısından oldukça önemlidir (Medleau ve Hnilica, 2006; Mueller ve ark, 2020).

Demodikozis için çeşitli tedavi seçenekleri bulunmakta, etiyolojik amaçlı kullanıldığı bilinen ilaçlar; amitraz, benzoyl peroxide, ivermectin, milbemycin oxime, moxidectin, imidacloprid, doramectin şeklinde sayılabilmektedir. Amitraz ve benzoyl peroxide banyo veya sprey şeklinde uygulanabilirken, makrosiklik laktonlar olarak bilinen diğer ilaçlar enjeksiyon veya oral şekilde uygulanabilmektedir (Medleau ve ark, 1996; Mueller, 2004; Ihrke, 2005; Murayama ve ark, 2010; Mueller ve ark, 2012; Huang ve Lien, 2013). Ayrıca izoksazolinler (isoxsasolines) olarak bilinen diğer seçenekler de bulunmakta olup (Leinart, 2017), bunların son yıllarda yapılan pek çok çalışma sonucunda demodikozis tedavisinde diğer seçeneklere göre çok daha etkili olduğu ortaya konmuştur. Örneğin; Fourie ve ark. (2015), oral fluralaner uygulamasının, Chavez (2016) ile Beugnet ve ark. (2016) ise oral afoxolaner uygulamasının generalize demodikozis tedavisinde başarı sağladığını bildirmişlerdir. Yine aynı gruptan sarolaner (Koch, 2017) ve lotilaner (Snyder ve ark, 2017) de diğer etkili ve güncel etiyolojik tedavi seçenekleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Etiyolojik tedavinin yanı sıra etkili bir sağaltım için; ikincil bakteriyel enfeksiyonlara karşı antibiyotik kullanımı, endoparaziter tedavi, predispozisyon sebebi sistemik hastalıkların tedavisi ve destek tedavisi de önerilmektedir (Scott ve ark, 2001; Singh ve ark, 2011; Mueller, 2004; Mueller ve ark, 2012; Koch, 2017).

Kanın demodikozis vakalarında; hastalığın şiddetine, lokalize veya generalize oluşuna, gözlenen klinik tabloya, sekonder bakteriyel enfeksiyonlara, köpeğin yaşına, genel sağlık durumuna, yaşam şartlarına, predispoze faktörlerin bulunup bulunmayışına göre kullanılan ilaçlar ve

uygulanan tedavi protokolleri çeşitlilik gösterebilmekte olup etkili bir generalize kanin demodikozis tedavisi için kapsamlı bir yaklaşım gerekmektedir. (Scott ve ark, 2001; Singh ve ark, 2011; Mueller ve ark, 2012; Arsenovic ve ark, 2015). Amitrazın demodikozis için tavsiye edilen kullanımını çeşitli kaynaklarda (Scott ve ark, 2001; Singh ve ark, 2011; Mueller ve ark, 2012; Koch, 2017) haftada veya iki haftada bir kere %0,025-%0,06 konsantrasyonla banyo veya daldırma tarzında etken tamamen elimine edilene kadar şeklinde verilmekle birlikte farklı kullanım seçenekleri sunan yayınlar (Fourie ve ark, 2007; Tarallo ve ark, 2009; Fourie ve ark, 2013) da bulunmaktadır. Cevap alınamayan şiddetli vakalarda %0,125 konsantrasyon ile haftada iki kez uygulanabilmektedir (Scott ve ark, 2001). Bir diğer kaynakta; %2,3-3 konsantrasyondaki benzoyl peroxide içeren şampuanla haftada bir kez banyo uygulamasını takiben tüm vücuda %0,03-0,05 amitraz solüsyonu uygulamanın %50 ile 86 oranında etkili olduğu görülmektedir (Medleau ve Hnilica, 2006). Amitrazın banyo uygulamasına alternatif olarak, 20 kg'dan hafif köpeklerde amitraz emdirilmiş tasma kullanımı karşımıza çıkmakta, bunun tedavi süreci boyunca her iki haftada bir değiştirilmesi önerilmektedir. İlacın deriye etkili şekilde nüfuz edebilmesi için, boyun bölgesinin iyice tıraş edilmesi ve temizlenmesi gerekmektedir. Pododemodikozis vakalarında ise haftalık amitraz banyolarına ilaveten ayaklar %0,125'lik amitraz solüsyonu içerisinde her bir ile üç gün arasında bekletilmelidir (Medleau ve Hnilica, 2006).

İvermektin'in kullanımı ise; haftada bir kez 0,4 mg/kg dozunda deri altı enjeksiyon şeklinde olmasına karşın generalize kanin demodikozis için enjeksiyon şeklinde kullanımı tavsiye edilmemektedir (Mueller, 2012; Koch, 2017). Pek çok yayında ivermektinin önerilen kullanımı günlük bir kez 0,3-0,6 mg/kg dozunda oral uygulama şeklindedir (Ristic ve ark, 1995; Fondati, 1996; Scott ve ark, 2001; Chansiripornchai ve Chansiripornchai, 2008; Mueller, 2004; 2012; Mueller ve ark, 2012). Bir diğer kaynağa göre ise; başlangıçta, 1. gün 0,1 mg/kg PO (ağız yoluyla) uygulanır, ardından 2. gün 0,2 mg/kg PO uygulanır, toksisite belirtileri gelişmediği varsayılarak günde 0,1 mg/kg'lık ağız yoluyla artışlarla 0,2-0,6 mg/kg/gün uygulanana kadar devam edilir. Bu şekilde uygulanan ivermektinin tedavi etkinliği %85-90 dolaylarındadır (Medleau ve Hnilica, 2006).

Mueller (2012), tek bir terapötik ajana yanıt vermeyen vakalarda oral makrosiklik laktonların topikal amitraz ile kombine kullanımının tedavide başarılı olabileceğini belirtmektedir. Benzer şekilde oral ivermektin ve %9 amitraz içeren boyun tasmaının birlikte kullanımının, her iki uygulamanın da tek başına kullanımına göre daha etkili sonuç vereceği bildirilmektedir (Medleau ve Hnilica, 2006). Buradan yola çıkılarak hızlı ve etkili bir sonuç alınmak istenen bir generalize kanin demodikozis vakasında (Köse ve Okur, 2020); %0,2'lik amitraz solüsyonu haftada üç gün banyo, diğer

günler sprey şeklinde ve ivermektin tablet (0,4 mg/kg) haftada üç gün birlikte kullanılmıştır. Sekonder bakteriyel enfeksiyonlara karşı ilk 10 gün oral amoksisilin ve genel sağlığı destekleyici olarak vitamin/mineral takviyesi ile karaciğer koruyucu da kullanılan vakada 45 gün gibi kısa bir sürede hem klinik hem de etiyolojik olarak tam bir iyileşme sağlanmıştır. Bu vakada tercih edilen tedavi protokolünün yanı sıra dikkat çekici bir diğer konu da, predispoze faktörlerin tespit edilerek, elimine edilmiş olmalarıdır. Örneğin besin değeri düşük olduğu görülen mama yerine kaliteli mama vermeye başlanmış, köpek ısınma ve havalandırma açısından daha sağlıklı ve hijyenik bir barınağa nakledilmiş, ayrıca her gün birkaç saatliğine güneşlenmek ve sosyalleşmek için barınaktan dışarı çıkarılarak keyifli vakit geçirmesi sağlanmıştır. Bu vaka (Köse ve Okur, 2020), demodikozis sağaltımı için uygun tedavi protokolü seçimi ve predispoze faktörlerin ortadan kaldırılması tavsiyelerini destekler nitelikte olması bakımından önemli bir örnek teşkil etmektedir.

Tedavi etkinliği yüksek bir diğer ilaç olan milbemycin oxime; günlük 0,5-2 mg/kg dozunda oral yolla kullanıldığında %90'lara varan bir başarıya ulaştığı, bunun yanında hastalığın gidişatının genç köpeklerde yaşlılara göre daha olumlu seyrettiği bildirilmektedir. Yine haftada bir kez deri altı 0,6 mg/kg dozda uygulanan doramektinin %85 başarı sağladığı, buna karşın çok sık olmasa da gözbebeği genişlemesi, uyuşukluk, körlük ve koma gibi yan etkileri olabileceği dikkate alınmalıdır (Medleau ve Hnilica, 2006).

Uzun yıllardır kullanılan bu geleneksel ilaçların yanı sıra son yıllarda sıklıkla tedavi etkinliği üzerine araştırmalar yapılan ve pratikte de kullanılmakta olan yukarıda bahsi geçmiş diğer seçenekler de bulunmaktadır. İzoksazolin grubunda yer alan bu ilaçlardan biri olan fluralanerin, çiğneme tableti şeklinde 25 mg/kg tek doz oral yolla kullanıldığı bir çalışmada generalize demodikozisli köpeklerin deri kazıntılarındaki akar miktarlarınının 28. günde %98 ve 56 ve 84. günlerde ise %100 oranında azaldığı, klinik belirtilerde de belirgin bir iyileşme olduğu bildirilmiştir (Fourie ve ark, 2015). İki ve üç aylık iki yavru köpekte (juvenile) görülen bir diğer generalize demodikozis vakasında; yine tek doz oral fluralaner bu defa benzoyl peroxide içeren şampuan ile birlikte kullanılmıştır (Bezerra ve ark, 2017). Başarılı bir tedavi ile birlikte 30. günde tüylerin tamamen yenilediği ve 75. günde deri kazıntı örneklerinin etken yönünden negatif olduğu belirtilmiştir. Bir diğer çalışmada (Djuric ve ark, 2019), yine tek doz (25-56 mg/kg) oral fluralaner kullanımının *Demodex* spp. popülasyonunu azaltmada ve klinik belirtilerin ortadan kalmasında oldukça etkili olduğu tespit edilmiş, bununla birlikte gerçek zamanlı PCR (qPCR) yöntemi ile 112. günde akar DNA'sı tespit edilmiştir. Sonuç olarak tek doz fluralaner uygulamasının tedavi etkinliğinin oldukça yüksek olduğu ancak tüm akarları elimine

edemeyebileceği bildirilmiştir (Djuric ve ark, 2019). Diğer çalışmalardan farklı olarak burada etken DNA'sı çok hassas bir yöntem olan qPCR yöntemi ile araştırıldığı için bu sonuca ulaşıldığı görülmektedir. Benzer şekilde diğer çalışmalarda da etken DNA'sı bulunma ihtimali olduğu göz ardı edilmemeli, dolayısıyla hastalığın nüks edebilme riskine karşı, hayvanın yaşam standartları olabildiğince yüksek tutularak, predispoze faktörlerden kaçınılmalıdır. Benzer şekilde diğer bazı çeşitli güncel çalışmalarda da (Lopes ve ark, 2019; Hoshino ve ark, 2021; Nam ve ark, 2021; Krishna Nath ve ark, 2022; Sai ve ark, 2022) çoğunlukla tek olmak üzere bazılarında tekrarlı şekilde ortalama 25-56 mg/kg dozda oral fluralaner uygulamasının oldukça etkili bulunduğu bildirilmektedir. Farklı doz uygulamasının denendiği bir diğer çalışmada ise Rohdich ve ark. (2021); üç ay boyunca ayda bir kez 10-14,4 mg/kg dozda oral fluralaner uygulamasının generalize kanin demodikozis tedavisindeki başarısını ortaya koymuşlardır. Petersen ve ark. (2020) ise hem oral hem de dökme (spot-on) tarzındaki fluralaner uygulamasının hem genç hem de erişkin generalize kanin demodikozis vakalarındaki etkinliğini bildirmişlerdir. Bir diğer izoksazolin bileşiği olan afoxolaner de çeşitli çalışmalarda demodikozise karşı kullanılmış ve pratikte de kullanımı bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada (Beugnet ve ark, 2016) generalize demodikozis tanısı konmuş sekiz köpekte 0, 14, 28 ve 56. günlerde olmak üzere dört defa 2,5 mg/kg dozda oral çiğneme tableti şeklinde afoxolaner kullanılmıştır. İlacın akar sayılarındaki azalma yüzdesine etkisi 28, 56 ve 84. günlerde sırasıyla %99,2, %99,9 ve %100 olarak bildirilmiştir (Beugnet ve ark, 2016). Aynı yıl yayınlanan bir diğer makalede (Chavez, 2016); 0, 4 ve 8. haftalarda olmak üzere üç doz afoxolaner (2,5 mg/kg) çiğneme tabletinin generalize demodikozisli dört köpekte canlı akar sayısını azaltma ve klinik iyileşmede etkili olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde diğer bazı çalışmalarda da (Christian ve ark, 2013; Iijima ve ark, 2018; Lebon ve ark, 2018; Rehbein ve ark, 2018) üç defa 2,5-5,6 mg/kg dozda oral uygulanan afoxolanerin generalize demodikozis üzerindeki etkinliği bildirilmiştir. Bunun yanında afoxolanerin milbemycin oxime ile birlikte kullanımının etkili bulunduğu çalışmalar da (Lebon ve ark, 2018; Rehbein ve ark, 2018; Romero-Nunez ve ark, 2019) bulunmaktadır. Aynı grupta yer alan sarolanerin kanin demodikozis üzerine etkinliğinin araştırıldığı çalışmalarda da benzer sonuçların elde edildiği görülmektedir. Six ve ark. (2016); birer ay arayla üç defa oral olarak uyguladıkları 2 mg/kg sarolanerin generalize demodikozisli köpeklerdeki akar miktarının ilk dozdan 14 gün sonra %97,1 ve 29 gün sonra %99,8 oranında azaldığını, daha sonra hiçbir canlı akar tespit edilmediğini bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada; ayda bir kez 2-4 mg/kg dozda oral olarak uygulanan sarolaner ile üç ve en fazla beş aylık tedaviden sonra generalize demodikozisli köpeklerin sırasıyla %92,9'unda ve %100'ünde parazitolojik iyileşmenin elde edildiği bildirilmiştir (Becskei ve ark, 2018). Benzer şekilde Goulart

Carvalho ve ark. (2019); ayda bir kez olmak üzere dört defa 2 mg/kg dozda oral olarak kullandıkları sarolanerin, 30. günde köpeklerin %77,7'sinde, 60. günde ise tamamında parazitolojik olarak iyileşme sağladığını ortaya koymuşlardır. Bir diğer çalışmada ise, 2 mg/kg tek doz sarolanerin generalize demodikozisli altı köpekte bir ay sonunda tam iyileşme sağladığı bildirilmiştir (Prins ve ark, 2022). Sarolanerin generalize kanin demodikozis üzerindeki etkinliği üzerine yapılmış başka çalışmalar (Prosyanyi ve ark, 2022; Tanwar ve ark, 2022) da bulmak mümkündür. İzoksazolin grubunun diğer bir üyesi de lotilanerdir. İlacın etkinliğini araştıran Snyder ve ark. (2017); doğal enfeste generalize demodikozisli 10 köpekte ayda bir olmak üzere üç kez 20 mg/kg dozda oral uyguladıkları lotilaner sayesinde, akar miktarlarındaki azalmanın tedavi öncesine göre birinci ve ikinci dozlardan sonra 56. güne kadar %99'un üzerinde olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, klinik skorlama değerlendirilmesinde, lotilaner ile tedavi edilen tüm köpeklerin klinik durumunda başlangıçtan 84. güne kadar önemli iyileşmeler olduğu kaydedilmiş, sonuç olarak, lotilanerin generalize kanin demodikozis tedavisinde oldukça etkili olduğu vurgulanmıştır (Snyder ve ark, 2017).

Çeşitli yayınlarda (Garfield ve Lloyd, 1992; Miller ve ark, 1993; Duclos ve ark, 1994; Lemarie ve ark, 1996) hastalığın juvenil (genç) ve adult (erişkin) formlarının birbirinden ayrıldığı görülmektedir. Ancak Mueller ve ark. (2012; 2020), bireysel vakalar bazında bu ayrımı yapmanın çok da kolay olmayabileceğini ve yaştan bağımsız olarak etkili bir sonuç için predispoze faktörlerin tanımlanıp, ortadan kaldırılmasının çok daha önemli olduğunu belirtmektedirler. Benzer şekilde Scott ve ark. (2001) da lokalize demodikoziste hayvanın genel sağlık durumunun kontrol edilerek, beslenme, endoparazitizm ve aşılamaların özellikle dikkate alınması gerektiğini vurgulamaktadırlar.

Generalize demodikozis, bazı yazarlar tarafından (Scott ve ark, 2001; Singh ve ark, 2011) bir veteriner hekimin tedavi edebileceği en ciddi, sabır gerektiren ve sinir bozucu deri hastalığı olarak kabul edilmektedir. Tedavi başarısızlığındaki en önemli sebeplerden biri; klinik iyileşme sıklıkla, etkenlerin tamamen elimine edilmesinden önce gözlenmeye başladığı için hayvan sahipleri tarafından uzun ve sabırlı bir süreç olan tedavinin erken sonlandırılmak istenmesidir. Etkili bir sağaltım başarısı için tedavi protokolünü sonuna kadar sürdürme gerekliliğinin önemi anlaşılmalı ve açıkça anlatılmalıdır (Singh ve ark, 2011). Tedavi başarısı için çok önemli olan bir diğer konu da, hastalığın ortaya çıkışı ve şiddetlenmesinde etkili olan, bağışıklık sistemini baskılayıcı çeşitli etkenler ve stres faktörlerinin ortadan kaldırılmasıdır. Bu konuda pek çok yazarın (Lemarie ve ark, 1996; Scott ve ark, 2001; Wall ve Shearer, 2001; Medleau ve Hnilica, 2006; Plant ve ark, 2011; Mueller ve ark, 2012; Koch, 2017) görüş birliği içerisinde olduğu görülmektedir. Hayvanın öncelikle bakım ve beslenme şart-

larının iyileştirilmesi ve yaşam standartlarının yükseltilmesi tedavi sürecini ve hızını oldukça olumlu etkilemektedir. Yine Scott ve ark. (2011); bir yaşın altındaki generalize demodikozisli köpeklerin her zaman antimitotik (etiyojik) tedaviye ihtiyaç duymayabileceğini, bu vakaların %30-50'nin üzerindeki bir kısmının kendiliğinden iyileşebildiğini ancak bunun çoğunlukla aile ortamında yaşayan köpekler için geçerli olduğunu söylemektedirler. Pododemodikozis tablosunda ise hastalığın tekrar edebilme ihtimalinin yüksek olduğu unutulmamalı (Aydın, 2021), tedavi protokolü buna göre hazırlanarak, prognoz iyi takip edilmelidir. Bu amaçla, kanin demodikozis vakalarında tedavi başarısını objektif olarak ölçmek için akarın farklı yaşam evreleri (yumurtalar, larvalar, periler ve yetişkinler) ve bunların sayıları köpeğin kliniği her ziyaretinde aynı bölgelerden alınan kazıntılar incelenerek kaydedilmeli ve karşılaştırılmalıdır (Müeller ve ark, 2020).

Kanin demodikozisten korunmak için önerilen en etkili yöntemlerden biri de damızlıktan çıkarma yöntemidir. Demodikozis vakası görülmüş yavruların ve annelerinin tamamının kısırlaştırılarak, damızlık olarak kullanımından çıkarılmasının, hastalıktan etkilenen yavruların sayısında belirgin bir azalmaya yol açacağı öne sürülmektedir. Amerikan Veteriner Dermatoloji Akademisi, 1981 yılında, hastalığın görülme sıklığının azaltılması ve devam etmemesi için generalize demodikozis görülen tüm köpeklerin kısırlaştırılmasını öneren bir kararı kabul etmiş ve pek çok yazar da bu konuda görüş birliği içinde olduklarını ifade etmişlerdir (Meueller ve ark, 2020).

Özetle;

- Kanin demodikozis köpek sağlığını önemli derecede tehdit eden, paraziter kaynaklı bir deri hastalığıdır.

- Hastalık tablosu; klinik olarak lokalize, generalize ve pododemodikozis şeklinde, yaş gruplarına göre ise juvenil ve adult olarak sınıflandırılabilir.

- Hastalığın etkeni olan *Demodex* türleri Demodicidae ailesinde bulunan prostigmatik akarlar olup, en önemli tür *D. canis*'tir. Etken çoğunlukla kıl folikülü, yağ bezi ve kanallarında yerleşim göstermektedir.

- Çoğunlukla doğum sonrası anneden süt emme esnasında uzun süreli yakın temas ile anneden yavruya bulaşan *Demodex* türleri, pek çok sağlıklı köpeğin deri florasının doğal bir üyesi gibi kommensal olarak yaşayabilirler.

- Genç köpeklerde endoparaziter bir enfeksiyon veya beslenme bozukluğuna, yaşlı köpeklerde ise endokrin sistem bozuklukları, neoplazi ve glikokortikoidler, kemoterapikler gibi bazı ilaçların kullanımına bağlı ola-

rak bağışıklık sisteminin baskılanması demodikozis için hazırlayıcı (pre-dispoze) faktörlerdir. Böyle durumlarda etken hızla çoğalarak hastalık tablosu meydana getirmektedir. Hastalığın etkili şekilde tedavi edilebilmesi ve nükslerin önlenmesi için bu hazırlayıcı faktörlerin mutlaka ortadan kaldırılması gerekmektedir.

- Lokalize demodikoziste lezyonlar çoğunlukla yüzde göz ve ağız çevresinde başlar ve bazen de ön bacaklar gibi, birkaç küçük, sınırlı, eritemli, pullu ve kaşıntısız veya kaşıntılı kılların döküldüğü alanlar meydana gelir. Seyir iyi huylu olup, çoğu vaka tedavi gerektirmeden kendiliğinden iyileşir. Predispoze faktörlerin de değerlendirilmesi sonucu tedavi gerektiren durumlar da ortaya çıkabilir.

- Hastalığın generalize formu ise; genellikle stafilokokal piyoderma ile birlikte seyretmekte ve püstüler tarzda görülmektedir. Çoğu vakada multifokal eritematöz, kısmi tüy dökülme alanları bulunan (alopeci), kabuklu maküllerin yaygınlaşması ile karakterizedir. Daha şiddetli vakalarda; ıslak ve kabuklu plaklar, kepeklenme ve ileri derece tüy dökülmeleri görülebilmektedir. Kronikleşen vakalarda hiperpigmentasyon, deride kalınlaşma ve sertleşme ile yara izleri gelişebilir. Yaygın derin folikulitis, furunkulozis, nadiren selülit ve doku kayıplı ikincil bakteriyel enfeksiyonlar da hastalığın şiddeti, morbiditesi ve mortalitesine katkıda bulunmaktadır.

- Kesin ve ayırıcı tanı için, klinik belirtilerin gözlenmesine ilaveten, lezyonlu bölgeden alınacak derin (kapillar kanama olacak şekilde) deri kazıntı örneklerinin mikroskopik incelemesinde etkenin erişkin veya diğer gelişim formlarının mutlaka görülmesi önemlidir.

- Tedavide kullanılan geleneksel ilaçlar amitraz, benzoyl peroxide, ivermectin, milbemycin oxime, moxidectin, imidacloprid, doramectin iken, son yıllarda izoksazolin grubu ilaçlar (fluralaner, afoxolaner, sarolaner, lotilaner) daha etkili ve güvenli tedavi seçenekleri olarak karşımıza çıkmaktadır.

- Kanin demodikozis veteriner hekimlik açısından son derece önemli bir hastalık olup, köpeğin durumu detaylıca değerlendirilerek o vakaya özel bir tedavi protokolü oluşturmak ve hem klinik hem de parazitolojik iyileşme sağlanmadan tedaviye son verilmemeli, hasta sahibi sabırlı olması konusunda bilgilendirilmelidir.

- Hastalık görülen anne ve yavrular mutlaka kısırlaştırılmalı ve damızlık olarak kullanılmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Arsenovic, M., Pezo, L., Vasic, N., Ciric, R., Stefanovic, M. (2015). The main factors influencing canine demodicosis treatment outcome and determination of optimal therapy. *Parasitology Research*, 114(7), 2415-2426.
2. Aydın, L. (2021). Uyuz Enfestasyonları. In: Aydın, L., Girişgin, A.O. (eds). *Artropodoloji (Veteriner Hekimler İçin)*. Dora Basım-Yayın Dağıtım Ltd. Sti., Bursa.
3. Becskei, C., Cuppens, O., Mahabir, S.P. (2018). Efficacy and safety of sarolaner against generalized demodicosis in dogs in European countries: a non-inferiority study. *Veterinary Dermatology*, 29(3), 203–e72.
4. Beugnet, F., Halos, L., Larsen, D., de Vos, C. (2016). Efficacy of oral afoxolaner for the treatment of canine generalised demodicosis. *Parasite*, 23(14), 1-8.
5. Bezerra, J.A.B., Cardoso, I.R.S., Rodrigues, R.T.G.A., Filgueira, K.D. (2017). Use of fluralaner on canine generalized juvenile demodicosis treatment: case report. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 69(6), 1491-1495.
6. Bowman, D.D. (2014). Georgis' Parasitology for Veterinarians, 10th ed, *Elsevier Saunders*.
7. Chansiripornchai, P., Chansiripornchai, N. (2008). Treatment of generalized demodicosis in a dog using oral ivermectin. *The Indian Veterinary Journal*, 85, 315-316.
8. Chavez, F. (2016). Case Report of Afoxolaner Treatment for Canine Demodicosis in Four Dogs Naturally Infected with *Demodex canis*. *Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*, 14, 123-127.
9. Chen, C. (1995). A Short-tailed Demodectic Mite and *Demodex canis* Infestation in a Chihuahua Dog. *Veterinary Dermatology*, 6(4), 227-229.
10. Christian, J., Jayanti, P.D., Widyastuti, S.K. (2023). Afoxolaner efficacy against general demodocosis in dogs based on skin histopathology. *Buletin Veteriner Udayana*, 1, 747-756.
11. de Rojas, M., Riazzo, C., Callejón, R., Guevara, D., Cutillas, C. (2012). Molecular study on three morphotypes of *Demodex* mites (Acarina: Demodicidae) from dogs. *Parasitology Research*, 111(5), 2165-2172.
12. Djuric, M., Milcic Matic, N., Davitkov, D., Glavinic, U., Davitkov, D., Vejnovic, B., Stanimirovic, Z. (2019). Efficacy of oral fluralaner for the treatment of canine generalized demodicosis: a molecular-level confirmation. *Parasites and Vectors*, 12(1), 270.
13. Duclos, D.D., Jeffers, J.G., Shanley, K.J. (1994). Prognosis for treatment of adult-onset demodicosis in dogs: 34 cases (1979-1990). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 204, 616-619.
14. Fiorucci, G., Fogel, F., Paradis, M. (2015). *Demodex cornei*: could these be

- transformed, dying or dead *Demodex canis* mites? *Revista Veterinaria Argentina*, 32(322), 1-14.
15. Fondati, A. (1996). Efficacy of daily oral ivermectin in the treatment of 10 cases of generalized demodicosis. *Veterinary Dermatology*, 7, 99-104.
 16. Forsythe, P.J., Auxilia, S.T., Jackson, H.A. (2009). Intense facial pruritus associated with *Demodex injai* infestation: a report of ten cases. *Proc 24th N American Veterinary Dermatology Forum*, 20, 248.
 17. Fourie, J., Dumont, P., Halos, L., Beugnet, F., Pollmeier, M. (2013). Efficacy of a topical application of Certifect® (fipronil 6.26% w/v, amitraz 7.48% w/v, (S)-methoprene 5.63% w/v) for the treatment of canine generalized demodicosis. *Parasite*, 20, 46.
 18. Fourie, L.J., Kok, D.J., Du Plessis, A., Rugg, D. (2007). Efficacy of a novel formulation of metaflumizone plus amitraz for the treatment of demodectic mange in dogs. *Veterinary Parasitology*, 150, 268-274.
 19. Fourie, J.J., Liebenberg, J.E., Horak, I.G., Taenzler, J., Heckerroth, A.R., Frénais, R. (2015). Efficacy of orally administered fluralaner (Bravecto™) or topically applied imidacloprid/moxidectin (Advocate®) against generalized demodicosis in dogs. *Parasites and Vectors*, 8, 187.
 20. Garfield, R.A., Lloyd, R. (1992). The use of oral milbemycin oxime (Interceptor) in the treatment of chronic generalized canine demodicosis. *Veterinary Dermatology*, 3, 231-235.
 21. Goulart Carvalho, F.C., Lopes, N.L., Machado, M.A., Merlo, A., Fernandes, J.I. (2019). Efficacy of oral sarolaner for the treatment of generalized demodicosis in dogs. *Brazilian Journal of Veterinary Medicine*, 41(1), e102219.
 22. Hillier, A., Desch, C.E. (2002). Large-bodied *Demodex* mite infestation in 4 dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 220(5), 623-613.
 23. Hoshino, T., Akita, T., Sugeno, A., Okamura, T., Machida, Y., Nagata, M. (2021). Long-term follow-up of a single dose of fluralaner in nine dogs with demodicosis. *Veterinary Dermatology*, 32(4), 368–e102.
 24. Huang, H.P., Lien, Y.H. (2013). Treatment of canine generalized demodicosis associated with hyperadrenocorticism with spot-on moxidectin and imidacloprid. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 55(40), 2-6.
 25. Ihrke, P.J. (2005). Canine and Feline Demodicosis. *Proceeding of the NAVC North American Veterinary Conference Jan. 8-12, 2005, Orlando, Florida*, 279-280.
 26. Iijima, Y., Itoh, N., Kimura, Y. (2018). Efficacy of Afoxolaner in Six Cases of Canine Demodicosis. *The Japanese Journal of Veterinary Dermatology*, 24(2), 83-87.
 27. Izdebska, J.N., Rolbiecki, L. (2018). The status of *Demodex cornei*: description of the species and developmental stages, and data on demodecid mites in

- the domestic dog *Canis lupus familiaris*. *Medical and Veterinary Entomology*, 32(3), 346-357.
28. Koch, S.N. (2017). Dermatology Details, Updates on the Management of Canine Demodicosis. *Today's Veterinary Practice Journal*, January/February 2017, 77-85.
 29. Köse, O., Okur, O. (2020). Rapid and successful treatment of a dog with severe generalized demodicosis. *Journal of the Turkish Veterinary Medical Society*, 91(2), 176-181.
 30. Krishna Nath, M.R., Madhavan Unny, N., Pillai, U.N. (2022). Successful management of demodicosis in a doberman pup using fluralaner. *The Pharma Innovation Journal*, 11(7S): 785-787.
 31. Lebon, W., Beccati, M., Bourdeau, P., Brement, T., Bruet, V., Cekiera, A., Crosaz, O., Darmon, C., Guillot, J., Mosca, M., Pin, D., Popiel, J., Pomorska Handwerker, D., Larsen, D., Tielemans, E., Beugnet, F., Halos, L. (2018). Efficacy of two formulations of afoxolaner (NexGard® and NexGard Spectra®) for the treatment of generalised demodicosis in dogs, in veterinary dermatology referral centers in Europe. *Parasites and Vectors*, 11(1), 506.
 32. Leinart, L.B. (2017). Comparison of Efficacy, Side Effects, and Cost of Isoxazolines and Ivermectin Against Generalized Canine Demodicosis (Bachelor's thesis, University of Arizona, Tucson, USA).
 33. Lemarie, S., Hosgood, G., Foil, C.S. (1996). A retrospective study of juvenile- and adult-onset generalized demodicosis in dogs (1986-1991). *Veterinary Dermatology*, 7, 3-10.
 34. Lopes, N.L., Carvalho, F.C.G., Berman, R., Machado, M.A., Trivisol-Medeiros, C.M.B., Fernandes, J.I. (2019). Efficacy of fluralaner against canine generalized demodicosis. *Brazilian Journal of Veterinary Medicine*, 41, e101719.
 35. Medleau, L., Hnilica, K.A. (2006). *Small Animal Dermatology, A Colour Atlas and Therapeutic Guide*, 2nd edition. Saunders Elsevier, Missouri.
 36. Medleau, L., Ristic, Z., McElveen, D.R. (1996). Daily ivermectin for the treatment of generalized demodicosis in dogs. *Veterinary Dermatology*, 7, 209-212.
 37. Miller, W.H. Jr., Scott, D.W., Wellington, J.R., Panic, R. (1993). Clinical efficacy of milbemycin oxime in the treatment of generalized demodicosis in adult dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 203, 1426-1429.
 38. Miller, W.H., Griffin, C.E., Campbell, K.L. (2012). Parasitic skin diseases. *Muller & Kirk's Small Animal Dermatology*, 7th ed. Elsevier Health Sciences.
 39. Milosevic, M.A., Frank, L.A., Brahmabhatt, R.A., Kania, S.A. (2013). PCR amplification and DNA sequencing of *Demodex injai* from otic secretions

- of a dog. *Veterinary Dermatology*, 24(2), 286-e66.
40. Mueller, R.S. (2012). An update on the therapy of canine demodicosis. *Applied Dermatology*, April, 34, E1-4.
41. Mueller, R.S. (2004). Treatment protocols for demodicosis: An evidence based review. *Veterinary Dermatology*, 15(2), 75-89.
42. Mueller, R.S., Bensignor, E., Ferrer, L., Holm, B., Lemarie, S., Paradis, M., Shipstone, M.A. (2012). Treatment of demodicosis in dogs: 2011 clinical practice guidelines. *Veterinary Dermatology*, 23, 86-e21.
43. Mueller, R.S., Bettenay, S.V. (2010). Skin scrapings and skin biopsies. In: Ettinger, S.J., Feldman, E.C. (eds). *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Philadelphia, PA:WB Saunders.
44. Mueller, R.S., Rosenkrantz, W., Bensignor, E., Karaş-Tęcza, J., Paterson, T., Shipstone, M.A. (2020). Diagnosis and treatment of demodicosis in dogs and cats: Clinical consensus guidelines of the World Association for Veterinary Dermatology. *Veterinary Dermatology*, 31(1), 5-27.
45. Mullen, G.R., Oconnor, B.M. (2002). Mites (*Acari*). In: *Medical and Veterinary Entomology*. Mullen, G.R., Durden, L.A. (eds.), Academic Press, Amsterdam.
46. Murayama, N., Shibata, K., Nagata, M. (2010). Efficacy of weekly oral doramectin treatment in canine demodicosis. *Veterinary Record*, 167, 63-64.
47. Nam, H., Yun, T., Koo, Y., Chae, Y., Lee, D., Park, J., Choi, Y., Kim, H., Yang, M., Kang, B. (2021). Oral Fluralaner Treatment in a Dog with Desperate Demodicosis: A Case Report. *Journal of Veterinary Clinics*, 38, 169-173.
48. Petersen, I., Chiummo, R., Zschiesche, E., Karas-Tecza, J., Rapti, D., Roepke, R., Thomas, E. (2020). A European field assessment of the efficacy of fluralaner (Bravecto®) chewable and spot-on formulations for treatment of dogs with generalized demodicosis. *Parasites and Vectors*, 13(1), 304.
49. Plant, J.D., Lund, E.M., Yang, M. (2011). A case-control study of the risk factors for canine juvenile-onset generalized demodicosis in the USA. *Veterinary Dermatology*, 22, 95-99.
50. Prins, C., Devadevi, N., Vijayalakshmi, P., Rajkumar, K., Abiramy Prabavathy, A. (2022). Efficacy of Sarolaner in the treatment of generalised demodicosis in dogs. *Journal of Research in Chemistry*, 3(1), 17-19.
51. Prosyanyi, S., Borshuliak, A., Horiuk, Y. (2022). Therapeutic efficacy of the drug Simparica® for demodicosis in dogs in the Kamianets-Podilskyi, Ukraine. *World Journal of Advanced Research and Reviews*, 13(01), 012-018.
52. Rehbein, S., de Vos, C., Beugnet, F., Carithers, D., Fourie, J. (2018). Efficacy of Once-Monthly Doses of Oral Afoxolaner and Afoxolaner/Milbemycin Oxime in a Well-Controlled Study for the Treatment of Canine Generalized Demodicosis. *Open Journal of Veterinary Medicine*, 8, 250-265.
53. Ristic, Z., Medleau, L., Paradis, M., White-Weithers, N.E. (1995). Ivermectin

- for treatment of generalized demodicosis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 207, 1308-1310.
54. Robson, D.C., Burton, G.G., Bassett, R., Shipstone, M., Mueller, R. (2003). Eight cases of demodicosis caused by a long-bodied *Demodex* species (1997-2002). *Australian Veterinary Practitioner*, 33(2), 64-74.
55. Rohdich, N., Meyer, L. Guerino, F. (2022). Fluralaner 5.46% (w/w) flavored chewable tablet (Bravecto® 1-Month) is effective for treatment of canine generalized demodicosis. *Parasites and Vectors*, 15, 83.
56. Romero-Núñez, C., Bautista-Gómez, L.G., Sheinberg, G., Martinc, A., Romerod, A., Flores, A., Heredia, R., Mirandaa, L. (2019). Efficacy of Afoxolaner Plus Milbemycin Oxime in the Treatment of Canine Demodicosis. *International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*, 17(1), 35-41.
57. Sai, P.S.K., Devadevi, N., Rajkumar, K., Abiramy Prabavathy, A., Vijayalakshmi, P., Vijayalakshmi, V. (2022). Efficacy of oral fluralaner in the treatment of canine generalized demodicosis. *Journal of Research in Chemistry*, 3(1), 24-26.
58. Sastre, N., Ravera, I., Ferreira, D., Altet, L., Sánchez, A., Bardagí, M., Francino, O., Ferrer, L. (2013). Development of a PCR technique specific for *Demodex injai* in biological specimens. *Parasitology Research*, 112(9), 3369-3372.
59. Scott, D.W., Miller, W.H., Griffin, C.E. (2001). *Muller & Kirk's Small Animal Dermatology*, 6th edn, W.B. Saunders, Philadelphia.
60. Singh, S.K., Kumar, M., Jadhav, R.K., Saxena, S.K. (2011). An Update on Therapeutic Management of Canine Demodicosis. *Veterinary World*, 4(1), 41-44.
61. Six, R.H., Becskei, C., Mazaleski, M.M., Fourie, J.J., Mahabir, S.P., Myers, M.R., Sloodmans, N. (2016). Efficacy of sarolaner, a novel oral isoxazoline, against two common mite infestations in dogs: *Demodex* spp. and *Otodectes cynotis*. *Veterinary Parasitology*, 222, 62-66.
62. Snyder, D.E., Wiseman, S., Liebenberg, J.E. (2017). Efficacy of lotilaner (Credelio™), a novel oral isoxazoline against naturally occurring mange mite infestations in dogs caused by *Demodex* spp. *Parasites and Vectors*, 10(1), 532.
63. Tamura, Y., Kawamura, Y., Inoue, I., Ishino, S. (2001). Scanning electron microscopy description of a new species of *Demodex canis* spp. *Veterinary Dermatology*, 12(5), 275-278.
64. Tanwar, J., Solanki, P., Marwaha, S., Choudhary, S. (2022). Sarolaner a drug use for therapeutic treatment of canine demodicosis. *The Pharma Innovation Journal*, 11(7), 1304-1307.
65. Tarallo, V.D., Lia, R.P., Sasanelli, M., Cafarchia, C., Otranto, D. (2009). Efficacy

- cy of amitraz plus metaflumizone for the treatment of canine demodicosis associated with malassezia pachydermatis. *Parasites and Vectors*, 2, 13.
66. Taylor, M.A., Coop, R.L., Wall, R.L. (2016). *Veterinary Parasitology*, 4th ed. Wiley Blackwell.
67. Urquhart, G.M., Armour, J., Duncan, J.L., Dunn, A.M., Jennings, F.W. (2007). *Veterinary Parasitology* 2nd edition. Blackwell Publishing.
68. Ütük, A.E., Dumanlı, N. (2015). Prostigmata. In: Karaer, K.Z, Dumanlı, N. (eds). *Arthropodoloji*. Medisan Yayın Serisi: 81, Ankara.
69. Wall, R., Shearer, D. (2001). *Veterinary Ectoparasites: Biology, Pathology and Control*. Second Edition, Blackwell Science Ltd., USA, Canada, Australia.
70. Williams, R.E. (2010). *Veterinary Entomology, Livestock and Companion Animals*. CRC Press.
71. Yukarı, B.A., Eren, H. (2004). *Entomoloji*. Akdeniz Üniversitesi Burdur Veteriner Fakültesi Yayını, Ders Notu No: 8, Burdur.



BÖLÜM 6

HASTA KAYITLARINDA KULLANILAN MİNİMUM SAĞLIK VERİ SETLERİNİN İNCELENMESİ

Semra SİNİK BERKTAŞ¹, Deniz TANIR²

1 Bilim Uzmanı; Kafkas Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Sağlık Yönetimi Tezsiz Yüksek Lisans Anabilim Dalı, semra89_11@hotmail.com

2 Dr. Öğr. Üyesi.; Kafkas Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi, Yönetim Bilişim Sistemleri Bölümü. tanirdeniz35@gmail.com, ORCID ID: 0000-0001-6593-6625

GİRİŞ

Yaşadığımız çağda gelişme gösteren sağlık sistemi içerisindeki en önemli özelliklerden biri de sağlık hizmetlerinde erişilen sürekliliğin sağlanmasıdır. Hasta malumatlarının tüm paydaşlarla güvenli, doğru ve standart biçimde paylaşılması bu sürekliliğin olmazsa olmazıdır. Bu nedenle sağlık sisteminde sunulan hizmetlere dair kayıtlar tutmak, arşivlemek ve belge oluşturmak nitelikli bir sağlık hizmeti sunmaya vesile olduğu gibi gerek hasta gerekse sağlık personeline de önemli derecede katkılar sunmaktadır (Yalçın, 2014: 4).

Tıbbi kayıt; hastanın hayatı, sağlık mazisi ve en son olduğu tedavi bilgilerinin tam, doğru ve yeterli olarak kaydedildiği kayıtlardır. Tanımda da belirtildiği üzere hasta kayıt sistemi yani tıbbi kayıt sistemi aynı zamanda sağlık kurumlarına hastanın sağlık ve tedavi bilgilerinin kaydedilmesi, belgelenmesi, elektronik sistemlere işlenmesi ve arşivlenmesi gibi birtakım sorumluluklar da yüklemektedir (Kaplan vd., 2006: 3).

Kime, niçin, nerede, ne zaman ve nasıl bir sağlık hizmeti sunulduğunun tespit edilmesini sağlamak hasta kayıt sisteminin en önemli amaçlarından biridir. Zira çağımızdaki sağlık müesseselerindeki çağdaş tıbbi ve operasyonel yöntemlerin oldukça girift hale gelmesi hastalara sunulan hizmetlerin bütün detaylarıyla belgelenmesi mecburiyetini meydana çıkarmıştır (Özbabalık, 2012: 2-10).

Hasta kayıt işleminin aslında hastaya verilen ilaçlar kadar önemli ve değerli olduğunu Kabirzadeh ve Saravi “Tıp Tarihi ve Tıbbi Kayıtlarla İlgisi” adlı derlemede dile getirmiştir. Hasta kayıt işleminin sağlık kurumları ve hastalar için ehemmiyetli olmasının yanında sağlık personeli, adli tıp, halk sağlığı, sağlıksal incelemeler açısından da çok büyük önem arz etmektedir. Hasta kayıtlarında kullanılan çok sayıda belgeler ve evraklar mevcuttur. Her sağlık kuruluşunun kayıt altına aldığı belgeler de şekil açısından farklılık gösterebilir içerik olarak benzer bilgiler içerir (Kabirzadeh ve Saravi, 2005: 199-202).

Doğruluk, kısa ve öz olma, dikkatlilik, aktüellik, faaliyet, mahremiyet ve güvenilirlik hasta kayıtlarının niteliğini etkileyen faktörlerdendir. Hastanelerde yapılan hasta kayıtları zamanında ve doğru bir biçimde yapılırsa hem sağlık hizmetinin hem de kayıtların kalitesi de artacaktır. Bunun yanında sağlık müesseselerinde tıbbi kayıtlar yapılırken bazı zorluklar da yaşanmaktadır. Yaşanan bu zorluklara sağlık personelinin eğitim durumları, demografik yapıları, internet ve bilgisayar kullanım donanımı örnek olarak verilebilir. Hasta kayıtlarının hasta hukuku perspektifinden bakıldığında, şahsi kayıtların muhafaza edilmesini teminatı, hasta kayıtların ehemmiyet sunması sebebiyle bu meselelerde anket uygulanarak değerlendirme yapılması bilim dünyasına katkı sağlayacağı da aşikârdır (Yalçın, 2014: 5).

Bu çalışmada da hasta kayıtlarında kullanılan minimum sağlık veri setlerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

1.1. Araştırmanın Amacı ve Önemi

Sağlık kurumlarında veya hastanelerde farklı türlerde tutulan hasta kayıtları esnasında bazı problemler de ortaya çıkmaktadır. Sağlık kurumlarında tutulan hasta kayıtları hem hastaları hem de sağlık personellerini hukuki açıdan da korumaktadır. Bu sebeple artık günümüzde teknolojiyle de birleşen hasta kayıt sistemi sağlık hizmetlerine yardımcı olan önemli bir faktör haline gelmiştir. Sağlık çalışanları için hasta kayıtlarının sorumluluğuyla sağlanan malumatlar sade, anlaşılır, nitelik ve akreditasyon ölçülerine uygun olarak bilinçli bir biçimde arz edilmelidir. Hastaneler ve sağlık çalışanları perspektifinden değerli bir etkiye sahip olan belge hazırlama vetiresinin açık, hatasız, emin, sistematik, idrak edilebilir olması ve itinayla gizlenmesi ve gizlenirken de gizlilik kaidelerine uygun bir biçimde arşivlenmelidir (Yalçın, 2014: 5-6).

Hasta kayıtlarında kullanılan minimum sağlık veri setlerinin incelenmesi araştırmamızın amacını oluştururken bu alanda daha önceden böylesi bir özgün çalışma yapılmamış olması araştırmamızı daha önemli hale getirmiştir.

1.2. Araştırmanın Kapsam ve Sınırlılıkları

Her bilimsel araştırma vetire isteyen bir olgudur. Bir varlık ancak belli bir zaman vetiresinde yapılaşır. Bu sebeple araştırma; araştırmadaki konunun, amacın ve yöntemin tespit edilmesinden başlayıp, araştırma ile ilgili her türlü problem ve çözüm yollarının belirlenmesi, sonuç olarak bir karara bağlanması veya değerlendirme yapılmasına kadar geçen süreçteki faaliyetlerin bütünüdür. Her araştırmacı, araştırma süresince faaliyetleri yerine getirirken birtakım zorluklarla karşılaşabilir. İşte araştırmacının bu zorlukları aşma durumu, araştırmanın belli sınırlar içerisine çekilmesine ve sınırlandırılmasına sebep olacaktır (Öztürk, 2017: 21). Bu nedenle Hasta Kayıtlarında Kullanılan Minimum Sağlık Veri Setleri” çok geniş olduğu için bu çalışmada en çok kullanılan formlar üzerinde değerlendirme yapılarak bir sınırlılığa gidilmiştir.

1.3. Araştırmanın Metodolojisi

İlmi bir çalışma ve inceleme yapabilmek için öncelikle “Nasıl Araştıracam” sualine verilecek yanıtta yola çıkarak elde edilen bilgi sayesinde araştırmanın yöntemi belirlenmelidir. Beşerî (sosyal) ilimlerde umumi olarak “Genel Metotlar” ve “Özel Metotlar” olmak üzere iki çeşit metot söz konusudur. Araştırmada kullandığımız yöntem, ele alınan konunun niteliğinden ve kapsamından ötürü bir özel metot türü olan Dokümantasyon

(Belge Tarama) metodudur (Berktaş, 2022: 5). Öncelikle seçilen konu ile ilgili basılı kitaplar taranmış olup sonrasında bu konuyla alakalı daha önceden yazılmış yüksek lisans ve doktora tezleri araştırılmıştır. Ayrıca yapılan bu çalışmada konu hakkında farklı dergilerde ve internet sitelerinde ele alınmış makalelerden de yararlanmıştır.

2. HASTA KAYIT SİSTEMİ

2.1. Hasta Kayıt Tanımı

Kesif bir enformasyon vetiresi kapsamında vuku bulan sağlık hizmetleri sunumu aynı zamanda yüksek nitelikli hasta hizmeti, her hastanın sağlık arşivinin, verilen sağlık hizmetinin ve hastanın sağlığına kavuşma durumunun özenli bir biçimde belgelendirilmesini zorunlu hale getirmektedir (Işık ve Akbolat, 2010: 365-389).

İleri seviyede hasta tedavisine yardımcı olan ve hasta kişilere uygulanan sağlık hizmetlerinin bulunmasında büyük kolaylık sağlayan belgelerden biri de hasta kayıt belgeleridir. Tıbbi kayıtların tutulma başlangıcı aynı zamanda hekimlik tarihinin de başlangıcı kabul edilmektedir. İlaç veya tedaviler hasta olan bireyler tarafından ne kadar önemliyse hasta kayıtları da bir o kadar önem arz etmektedir. Bununla birlikte hasta kayıt sistemi salt hastalar için değil sağlık personelleri içinde çok önemlidir. Bu bağlamda doktorlar, araştırmalarının neticelerini kayıt altına alarak salt ilmi uğraşısını ortaya koymakla kalmayarak hekimlik tarihini de inkişaf ettirebilir. Nitelikli sağlık faaliyetinin uygulanması için vazgeçilmez bir yasal zorunluluk olan hasta kayıt sistemi hem hastaları hem de sağlık faaliyeti sunan çalışanları yakından ilgilendirmektedir (Kabirzadeh ve Saravi, 2005: 199-202).

Hasta kayıt sistemiyle alakalı yapılan incelemeler ve literatür kaynakları araştırıldığında hasta kayıt sisteminde birçok kavramın yer aldığı görülmektedir. Yer alan bu kavramlardan bazıları sağlık hizmetlerindeki en temel kavramları oluşturur. Şöyle ki; veri, sağlık, hizmet, sistem, kayıt, belge vb. kavramlar. Her ne kadar terimler değişik yönlerden ele alınıp izah edilse de mana perspektifinden aynı açılardan araştırıldığı görülmektedir (Yalçın, 2014: 33).

Hastalıkların teşhisi ve iyileştirilmesiyle alakalı değerlendirmelerin yapılmasına yardımcı olan önemli bir vasıta olarak tanımlanan hasta kayıt, teşhis ve iyileştirme hizmetlerini destekleyen, doktorların klinik değerlendirme kararlarını daha tesirli şekilde almalarını sağlayan malumatları üreten bilgi sistemleridir (Kavuncubaşı ve Yıldırım, 2010: 29-39).

Hasta kayıtlarının oluşturulması, işlevsel hale getirilmesi, kaydedilmesi, arşivlenmesi ve istenildiği zaman tekrar geri getirilme faaliyetini yerine getiren bileşenler grubu olan hasta kayıt sistemi diğer adıyla tıbbi

kayıt sistemi, çoğunlukla sağlık hizmeti uygulayan sağlık kuruluşlarının işlemleri arasında yer alır ve bireyler, kaideler, yorumlama, doneyi işleme, arşivleme ve etkileşim gibi bileşenler bu sistemin önemli bileşenleridir (Yalçın, 2014: 33).

Türk Standartları Enstitüsü (TSE)'nün 1996 yılında yayınladığı “Hastane Akreditasyon Tasarısı”nda Tıbbi Kayıt; “Hastanın hastalığının gidişatını tanımlayan devresel ilerleme kayıtları dâhil olmak üzere hastanın tedavisiyle alakalı tüm sağlık kuruluşları tarafından yapılan tanı ve iyileştirme etkinliklerinin düzenlenmiş raporudur.” şeklinde tanımlanmıştır.” (Yalçın, 2014: 33).

Hasta kayıt başka bir tanımdaysa; “Hastanın hayatı, sağlık tarihi ve en son uygulanan iyileştirmeyle alakalı malumatları doğru ve ehliyetli olarak içeren kayıtlardır.” biçimde ifade edilmektedir. Başka bir ifadeyle, hastanın sağlıksal ve yönetsel tüm muamelelerini içeren kayıtlara hasta kaydı denir. Dolayısıyla hasta kaydı, bir hastayla alakalı hayatı süresince elde edilen esas malumatların tutulduğu bir depo gibidir. Bu esas bilgiler ya direkt hastanın kendisinden ya da dolaylı olarak hasta yakınlarından sadece sağlık çalışanlarından alınabilir. Ananevi manada hasta kayıtları kâğıt üzerinde yapılır, gizlenir, arşivlenir ve hasta olan kişilere ait doneleri kapsar (Yalçın, 2014: 33-34).

Hasta kaydı ifadesi genellikle tıbbi kayıt sistemiyle aynı anlama gelecek şekilde kullanılsa da esasen hasta kaydı tıbbi kayıt kavramından daha geniş bir anlamı ifade eder. Hasta kayıtları, birincil hasta kaydı ve ikincil hasta kaydı olarak iki gruba ayrılır;

➤ Birincil Hasta Kaydı: Profesyonel sağlık çalışanları tarafından hastaya hasta bakımı faaliyeti uygulanırken hasta doneleri ya da dokümanların çalışanın kendi müşahedesi, davranışları ve tahsilini araştırmak için kullanılan kayıtlardır.

➤ İkincil Hasta Kaydı: Birincil hasta kaydından zuhur eder ve muayenehane harici işlemcilerle hasta bakımı hakkında hüküm verilmesi, yardımcı olunması ya da tedavi araştırmalarında uygulanmak üzere belirlenmiş done unsurlarını kapsamaktadır. Ücret tahsilatları, nitelik teminatı, işlemci araştırılması, sağlıksal ve hukuki kontroller için meydana getirilen kayıtlara bu gruba örnek olarak verilebilir. Adı geçen bu kayıt çoğunlukla done tabanı olarak isimlendirilen bir sistemde inşa edilir (Yalçın, 2014: 34).

Kişilerin şahsi sağlık geçmişini, fizik yoklama semptomlarını, uygulanan testleri, iyileştirme ve bunun neticelerini de kapsayan belgeler hasta (tıbbi) kayıtların içeriğini oluşturmaktadır. Sağlık kuruluşu gerek özel gerekse kamu olsun kendisine sağlık ve tedavi için başvuran herkesin tıbbi kaydını tutması gerekmektedir. Diğer bir ifadeyle, sağlık kuruluşuna baş-

vuru yapan kişinin ücretli veya ücretsiz sağlık hizmetinden yararlanmasında bile o kuruluş hasta için hasta kaydı tutmak zorundadır. Kuruluşların veya bireylerin bu sorumlulukları ilgili mevzuatlarda ayrıntılı bir biçimde belirtilmiş ve rehber mahiyetinde ifadeler bu mevzuatlarda yer almıştır (Somer, 2010: 527-540).

2.2. Hasta Kayıtlarının Tarihçesi

Hasta kayıtlarının geçmişi, hekimlik tarihiyle alakalı malumat be dokümanların elde edildiği ilk çağlara kadar gider. Yazının bulunmasından önceki dönemlerde tıpla ilgili az ama önemli bilgilere ulaşılmaktadır. Eski dönemlere ait hastalıklara ise daha çok ilk insanların ve hayvanların iskelet fosillerinden ulaşılmaktadır. Ayrıca sağlık ve hastalıkla ilgili alınan bilgilere o dönemlere ait efsanelerden, çizimlerden ve inanç sistemlerinden de ulaşılmaktadır. Örneğin; kimi mağara görselleri uzuv ya da farklı beden kısımlarının yerlerinden çıkarılması konusunda malumat vermektedir. Elde edilen bu malumatlar ilerleyen süreçte ilk yazılı malzemelere çevrilmiştir (Özbalık, 2012: 2-12).

Sağlıkla alakalı ilk tarihsel kayıtlardan biri olarak kabul edilen Sümer dönemindeki kil tabletler günümüze kadar gelebilmiştir. Ünlü Babil kralı Hammurabi Kanunları'nda hekimlik tabikiyle alakalı cezalara yer verildiği de görülmektedir. Daha sonra ortaya çıkan Asur Krallığı döneminde rastlanılan sağlıkla alakalı kil tabletlerdeki malumatların kendilerinden önceki devirlere ait malumatların bire bir aynısı olduğu düşünülmektedir. Süryanice kaleme alınmış olan Asur dokümanlarında Asurlu doktorların, Sümer formüllerinden ve reçetelerinden faydalandıkları görülmektedir (Esatoğlu ve Artukoğlu, 2000: 13-19). Bununla birlikte Mısırlılar döneminin papirüslerinin de günümüzde hasta kayıt geçmişi için çok değerli dokümanlar olduğu kabul edilmektedir (Martyn Shuttleworth, Erişim Tarihi: 15.05.2023; <https://explorable.com/ancient-medicine>).

Eski Yunan uygarlığında hastalara iyileştirme uygulaması yapıldığı Aesculapia isimli tapınakların kolonları, bu yerlerde ikamet eden hastalara tatbik edilen tanı ve iyileştirme çabaları konusunda malumat alınan mekânlar olduğu farz edilmektedir. Günümüzde doktorlara ettiren yeminin de adı olan ve tıbbin babası kabul edilen Hipokrat'ın sağlık ve hastalık konusunda gözlemediği sonuçları yazılı metinlere döktüğü ortadadır. Bu bağlamda gözlemler neticesinde hastalara ve hastalıklara ilişkin tutulan ilk yazılı belgeler aynı zamanda ilk hasta kayıtları olarak kabul edilmektedir. İslam dünyasında Razi, tanı esnasında bilhassa ten rengi, sıcaklık dolayısıyla terleme, nabız gibi belirtkeleri dikkate alırken, sağlıkla ilgili görüşlerini yazdığı ve bütün dünyada tıpla ilgili başeser kabul edilen Kanun isimli kitabında yazarı olan İbn-i Sina da hastalıkları tasniflemiş ve hastalık sistemlerinin sebeplerini sorgulamıştır. Hint medeniyetinde çağımıza gelen

ve çok sayıda sağlık malumatları ve hastalıklarla alakalı himaye edici tedbirler kapsayan dokümanlar vardır (Yalçın, 2014: 35-36).

Pennsylvania Hastanesi, Amerika kıtasında tıbbi kayıtları tutan ilk hastanedir. Bu hastane kendisine sağlık tedavi için başvuru yapan insanlara numara vermekle kalmamış bu hastalara ait birçok kişisel bilgileri kaydetmiştir (Işık, 2013: 2-24). Ancak Amerika'da ilk defa hastane kayıtlarının sistemi ve tekdüzeliğiyle alakalı bir toplantı 1920 yılında Amerika Hastaneler Birliği (American Hospital Association-AHA) tarafından yapılabilmektedir. Bu toplantının gayesi, hasta bakımının geliştirilmesi ve niteliğin yükseltilmesi olarak açıklanmıştır. Bundan sonraki süreçte artık çoğu hastanede her hasta için özel dosya tutma devri başlamıştır (Esatoğlu ve Artukoğlu, 2000: 13-19).

2.3. Hasta Kayıtlarının Temel Özellikleri

Yoğun bir enformasyon vetiresi kapsamında vuku bulan sağlık hizmetleri sunumu aynı zamanda yüksek nitelikli hasta hizmeti, her hastanın sağlık arşivinin, verilen sağlık hizmetinin ve hastanın sağlığına kavuşma durumunun özenli bir biçimde belgelendirilmesini zorunlu hale getirmektedir (Ceylan, 2012: 4).

Temel amacı hasta tedavisi, sağlık incelemeleri, ilmi araştırmalar, sağlık kuruluşlarının yönetimi, maliyet idaresi, toplum sağlığı perspektifinden faydalı malumatlara ulaşmak olan hasta kayıtlarının sağlık çalışanlarının birbiri arasındaki iletişimi ve etkileşimin de büyük önem taşımaktadır. Zira bir sağlık çalışanı bir hastaya müdahale yapmadan önce hasta kaydına bakarak daha önceden bu hastaya hangi tedaviler uygulanmış, hangi müdahaleler yapılmış gibi sorulara rahatlıkla cevap bulur. Hatta kendisinden sonra gelen çalışana da hangi yöntemlerin uygulanacağı konusunda bilgi ve tavsiyede bulunabilir. Sonuç olarak sağlık hizmetlerindeki her alanda hasta kayıtlarının hedefleri çok geniş olabilir (Yalçın, 2014: 36).

Bilhassa hastaya sunulan sağlık bakım ve iyileştirme hizmetlerinin nasıl olduğu konusunda önemli ipuçları veren ve bu konuda önemli bir kaynağı teşkil eden hasta kayıtlarının ve dosyalarının bilimsel çalışmalardaki, sağlık kurumları yönetimindeki, adli tıp, finansal yönetim ve halk sağlığı perspektifinden önemi ve değeri tartışılmaz bir realitedir.

Hasta (tıbbi) kayıtlarının esas özellikleri şu şekilde özetlenebilir;

- Hasta (tıbbi) kayıt belgeleri eksiksiz bir biçimde hazırlanmalı
- Gerçek malumatları kapsamalı
- Zamanında düzenlenmiş olmalı
- Kullanılabilir özelliği taşımalı

- İnceleme ve ilmi araştırmalara kaynak teşkil edebilmeli
- Kanuni zorunluluklara yanıt verecek biçimde hazırlanmalı
- Hususi malumatlar içerdüğinden gizlilik ve güvenlik hususlarına dikkat edilmelidir (Yalçın, 2014: 37).

2.4. Hasta Kayıtlarının Hasta Açısından Önemi

Kişinin sağlık kuruluşuna başvuru yaptığı andan itibaren süreci başlamış olan hasta kaydı o kişinin tedavisinin veya aldığı sağlık hizmetinin tamamlanmasına kadar geçen süredeki tüm bilgileri kapsar. Dolayısıyla hasta başvuru yaptığı andan itibaren sağlık kuruluşu ister kâğıda ister elektronik sisteme bilgileri işlemeye başlar. Hasta kayıtlarında bilgilerin ilk kaynağı yine hastanın kendisidir fakat bazı hususi durumlarda hasta yerine yakınlarından bilgi almak mecburi olabilir (Yalçın, 2014: 37).

Hasta kayıtlarının hastanın vaziyetinin bütün hakikatleriyle değerlendirilebilmesine yardımcı olmasının yanında bazı durumlarda diğer sağlık personellerinin de faydalanabileceği belgeleri sunması ve kanuni belgeler oluşturması açısından da büyük önem taşımaktadır. Ayrıca hasta kayıtları hasta hakları yönüyle de ehemmiyetlidir (Somer, 2010: 527-540).

Hasta (tıbbi) kayıtları;

- Hastanın hastalığıyla alakalı sağlık sürecini gösterir.
- Hastanın şu anki durumu ile geçmişteki durumu hakkında net ve doğru bilgiler verdiği için hastaya gelecekte uygulanacak işlemler içinde fikirler verir.
- Hastaya daha önceden yapılan işlemlerin aynısının yapılmasını önlediğinden hem gereksiz hem de yeni harcamaların önüne geçilmiş olur.
- Hastaya kısa süre içerisinde net ve doğru teşhis konabilmesine yardımcı olur.
- Hastaya etkili ve doğru olabilecek en iyi tedavinin uygulanabilmesini sağlar (Özbabalık, 2012: 2-12).

2.5. Hasta Kayıtlarının Hastane Açısından Önemi

Bilgi teminatının temin edilmesi sağlık kuruluşlarının en temel unsurudur. Bu bağlamda çağımızda sağlık idaresinde yaratıcılık, nitelik, belli kalıpların ileri seviyelere ulaşımı için yöntem, bilimsel klasik, bilimsel gözlem ve iletişim, uyum ve eşleme odaklı izah daha da ön sıralara yerleşmiştir. Bu bağlamda sağlık kuruluşlarında malumat teminatı maarif düzeyekleriyle inkişafı, sağlık inşa edicisinin emin bilgi yönetim sistemlerine yönelik araştırmalarında önem arz etmektedir. İnsan kaynakları, bilgi teminatı, eğitim ve danışmalık neticelerinin yorumlanması sağlık yönetim ve

faaliyetlerinde önemli olan süreçlerdir. İleri nitelik, katılımcılık ve etkililik çağdaş sağlık modellerinin esasında yer almaktadır (Marşap vd., 2010: 31-40).

Sağlık kuruluşları, sağlık faaliyetlerinin esas mahiyeti sebebiyle tanı, tetkik ve iyileştirme ilk önce olmak şartıyla fonksiyonel vetirelerin her anında ileri bir güven unsurunun önemli olduğu yerlerdir. Sağlık kuruluşlarında verilen sağlık hizmeti sonucunda elde edilen tüm veriler hastaya ait dosyada arşivlenmektedir. Bir manada tutulan bu dosyalar tedavinin gidişatı hakkında tam ve doğru bilgi veren evraklardır. Bu kayıtlar o sağlık kuruluşunun kalitesi hakkında da insanlara ipucu sunar. Belli olan kuralara göre oluşturulmuş hasta kayıtları sağlık kuruluşlarının işleyişi, hastaya verdiği önemi ve daha sonra yapılacak olan çalışmalar içinde sağlık kuruluşlarına yardımcı olmaktadır. Yani hasta kayıtları sağlık kuruluşlarının izleyeceği yolu gösteren bir pusula görevi görür (Sunay, 2006: 7-20).

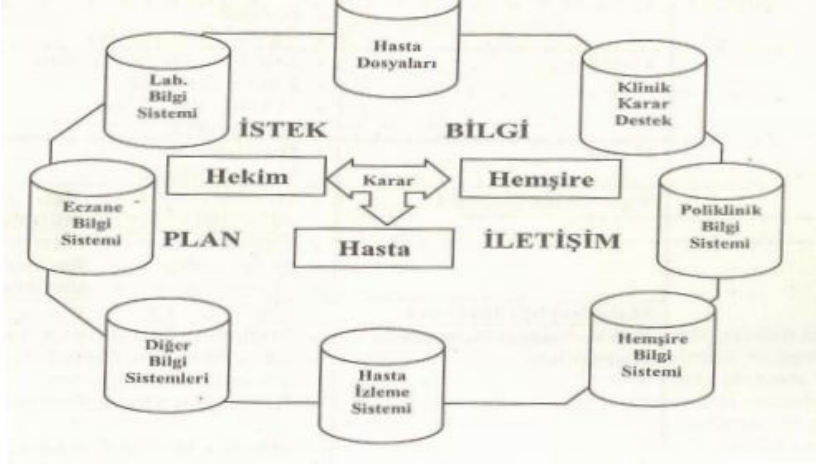
Hasta kayıtlarının hastane ve sağlık kuruluşları için önemi şu şekilde özetlenebilir;

- Bu kayıt sistemiyle hasta için yararsız tanı ve iyileştirme uygulamaları önleendiğinden hastaya vakit kazandırılmış olur. Bu vakit süreci hastane için değerli olup bir başka hasta için gereken bir zamana dönüştürülebilir.
- Hastaneler ve sağlık kuruluşları vefat eden bireylerin vefat nedenini bu kayıtlardan araştırabilir.
- İyileştirme süreçlerindeki üstün başarıların çoğu kayıt altına alınan bu bilgilerden ötürü sağlanmaktadır.
- Hasta kayıt sistemiyle kaynaklar etkili kullandığından iktisadi planlama ve doğru ücretlendirme yöntemleri belirlenebilir (Haux, 2006: 270).

2.6. Hasta Kayıt Çeşitleri

Sağlık kuruluşlarında yer alan kayıt sistemleri kapsamında birçok sayıda değişik bilgi sistemleri mevcuttur. Bu bilgi sistemlerinin müşterek gayesi, teşhis ve iyileştirme kararlarının alınması ve uygulamaya konulması etkinliklerinde doktor ve diğer sağlık çalışanlarını desteklemek; böylelikle verimli ve nitelikli sağlık hizmetinin verilmesini kolaylaştırmaktır (Yalçın, 2014: 54).

Şekil 2.1: Kurumsal bilgi sisteminin yapısı



Kaynak: (Kavuncubaşı ve Yıldırım, 2010: 238)

Literatürde değişik şekillerde ve sayıda kabul edilen hasta kayıt sistemleri bulunmaktadır. Bilhassa metoduna ve kullanılan malzemeye göre olmak üzere iki yaklaşım daha çok benimsenmiştir. Her iki yaklaşımda kendi içerisinde iki gruba ayrılmaktadır; metoda göre tutulan kayıtlar “kaynağa dayalı” ve “probleme dayalı” kayıtlar; kullanılan malzemeye göre kayıtlar “kâğıda dayalı” veya “elektronik ortam kayıtları” olarak sınıflandırılmaktadır (Aktürk, 2002).

Hasta kayıtlarının sağlık hizmeti veren alanlara göre düzenlenmesine ve işlenmesine kaynağa yönelik tıbbi kayıt denir. Hastanın iyileştirme sürecini yöneten doktor hakkında hüküm vermeyi sağlayacak, akli düşünmeyi aktaran düzenli bir belge yöntemiye probleme yönelik tıbbi kayıt yöntemidir. Probleme yönelik tıbbi kayıt yönteminde doktor her meseleyi ayrı ayrı ele alarak teşhis edip, gözlemleyerek çözüm yolları bulmaktadır. Sistem doktor, ebe, hemşire, sağlık memuru vb. gibi bütün sağlık personellerinin hastayla alakalı eylemlerinde hakikatlere dayanan sağlam bir akıl, tahlil ve idrak tarzı kullanmalarını öngörmektedir (Işık, 2013: 2-24).

Hasta kayıtları yapılırken ister kâğıda yazılırken ister elektronik ortama işlenirken olsun uyulması gereken kaidelere dikkat ederek yapılması gerekir. Bu bağlamda her iki sistemde sağlık hizmetinin verimliliğinde ve arşivlenmesinde büyük önem taşımaktadır.

2.6.1. Form Olarak Hasta Kayıtları

Hastanın hayatı, sağlık geçmişiyle alakalı olan malumatlar, en son geçirdiği hastalığı ve iyileştirme biçimiyle alakalı donelerin bir bütün halinde ve doğru olarak tutularak kaydedilmesi işlemi olan tıbbi kayıt başka bir

ifadeyle hastanın sağliksal ve yönetimsel tüm işlemlerinin kayıt altına alınması ve arşivlenmesidir. Sağlık çalışanları tarafından yazılan veya doldurulan hasta kartları ve bilgi notları da sağlık kurumlarındaki tıbbi kayıtların oluşmasında önemli bir yere sahiptir. Bununla birlikte form olarak tıbbi kayıt türlerinin adları veya form biçimleri kullanıldığı kuruluşa, birime, hastalığın türüne, yapılan müdahale çeşidine ve sağlıkla ilgili mevzuatlara göre değişkenlik göstermektedir (Yalçın, 2014: 56).

Sağlık kuruluşlarında hastalar için tutulan ve yaptığımız bu çalışma gereği ele alıp değerlendirdiğimiz bazı formlar şunlardır;

- Yenidoğan kayıt MSVS
- Hasta kabul MSVS
- Yatan hasta kabul MSVS
- Reçete MSVS
- 15-49 yaş kadın izlem MSVS
- Gebe izlem MSVS
- Aşı MSVS
- Kuduz şüpheli temas bildirim MSVS
- Kanser MSVS
- Ölüm MSVS (Yalçın, 2014: 56).

2.6.2. Elektronik Hasta Kayıt Sistemi

Teknolojinin inkişafına bağlı olarak sağlık hizmetleri ve bu hizmetlerdeki bilgi gereksinimi artarak devam etmektedir. Günümüzde ihtiyaç duyulan bilgiyi en hızlı ve yaygın biçimde sağlayan mekanizma bir teknolojik ürün olan bilgisayarlar ve internetlerdir. Sağlık faaliyetlerinde maliyetli teknolojilerin kullanılması hem ücretleri yükseltmekte hem de artan ücrete paralel olarak sağlık hizmeti idarecilerini en uygun bir şekilde çalışmalarını gerektiği konusuna itmektedir (Tekin, 2003: 11-15).

Sağlık hizmeti aslında bir sağlık kuruluşuna yapılan ilk başvurudan itibaren başlar ve birçok aşamadan geçerek bu sürecin sonlanmasına kadar devam eder. Bu süreçlerin verimli idare edilebilmesi için gereksinim hissedilen malumatın uygun vakitte, uygun yerde, uygun insanın kullanabilmesi için rahatlıkla ulaşabilir olması gerekir. Sağlık müesseselerinin etkili bir biçimde hizmet verebilmesi için kaliteli sağliksal, ekonomik, yönetimsel manada personele ihtiyaç duymasının yanında gerekli teknolojik sağlık malzemelerine ve cihazlarına da ihtiyaç duymaktadır. Bu tür uygulamalara

yönelik planlamaların yapılması ve gidişatlarının denetimi sadece bilgi düzeneklerinin desteğiyle kabil olabilmektedir (Odacıoğlu, 2013: 140).

Çağımızda sunulan sağlık hizmetlerinde artık bilgisayar temelli sistemler büyük önem kazanmıştır. Bilhassa muayenehane malumat düzenlerinin, haberleşme ve internet irtibatının inkişaf edilmesi sağlık alanında bu teknolojilerin geniş bir biçimde yer almasına zemin hazırlamıştır. Hasta kayıtlarının tesis edilmesi, ilerletilmesi veya niteliğinin yükseltilmesi sağlık faaliyetlerinin yeniden inşa edilmesi sürecinde dikkatle üzerinde durulması gereken konuların başında gelmektedir (Ömürbek ve Altın, 2009: 211-232).

Sağlık hizmetlerinde önemli bir potansiyel uygulama şekli olan elektronik tıbbi kayıtlar hastanın güvenliği, hastanın memnuniyeti ve örgütsel etkililiği geliştirmede oldukça önemlidir. Son yıllarda Türkiye’de sağlık hizmetlerinde ve kuruluşlarında yoğun bir şekilde elektronik tıbbi kayıtların kullanımının büyük ölçüde arttığı görülmektedir. Sağlık bakımında nitelik ve etkililiği inkişaf ettirmek için elektronik tıbbi kayıtlar önemli bir yönetsel vasıta (Yalçın, 2014: 64).

Müessese dahilinde istihsal edilen tüm malumatların bütünsel olarak kullanıldığı, faaliyeti gerçekleştirenlerin internet ve teknolojiyle etkileşimli olarak bağlantının var olduğu ve müessese dahilindeki bütün sağlık çalışanlarının done girişine imkân veren bir kayıt sistemi olan elektronik kayıt sisteminde ulaşım denetimi, yetkilendirme düzeneği ve done bütünselliği önemli olan hususlardır (Işık, 2013: 2-24).

Hasta (tıbbi) kayıt sistemi sağlık kurumunda ne kadar iyi derecede benimsenir ve önemsenirse elektronik kayıt sistemi de o kurumda aynı derecede ilgi görecektir. Yeniden kullanılabilir done üretmek entegre bir hasta kayıt sisteminin en önemli amacıdır (Yalçın, 2014: 64).

3. HASTA KAYITLARINDA KULLANILAN MİNİMUM SAĞLIK VERİ SETLERİ

3.1. Yenidoğan Kayıt Minimum Sağlık Veri Seti Değerlendirmesi

Yenidoğan kayıt sağlık veri sistemi; T.C. vatandaşı olarak veya yabancı ülkelerden yasal yollarla gelen ve kimlik numarası almış olan kişilerin yaptıkları doğumda dünyaya gelen canlı bebekleri kapsayan sistemdir. Bu veri setinde anne T.C. no, doğum tarihi, doğum sırası (kaçıncı bebek olduğu) ve cinsiyet zorunlu olarak bulunması gereken bilgilerdir. Ulusal Sağlık Bilgi Sistemine “Yenidoğan Gönderim Paketi” olarak tanımlanıp bilgiler gönderilir.

Sağlık Bakanlığı
KARS İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
KARS SELİM 05 NOLU AHB

DOĞUM FİŞİ

CANLI (X)
ÖLÜ ()

1- DOĞAN ÇOCUĞUN
Adı Soyadı :
Doğum Tarihi :
Cinsiyeti :

2- İKAMET ADRESİ
İli :
İlçesi :
Mahalle veya Köyü :
Sokak ve Ev No :

3- AİLE SAĞLIĞI MERKEZİ
KARS SELİM ASM

4- ANNENİN
T.C. Kimlik No :
Adı Soyadı :
Doğum Tarihi :

5- BABANIN
Adı Soyadı :
Doğum Tarihi :
Mesleği :

6- DOĞUMUN YAPTIRILDIĞI YER VE YAPTIRAN
Hastane ()
Aile Sağlığı Merkezinin Doktor () Hemşire (X) Ebe (X)
Evde Sağ.Pers.Yard Doktor () Hemşire () Ebe ()
Evde Ehliyetsiz Kişilerin yardımı ile ()

NOT : Ölü doğumlar için sadece doğum fişi doldurulacak.Ölüm fişi doldurulmayacaktır.İkiz doğumlar için ayrı ayrı doğum fişi doldurulacaktır.

Fişin Doldurulduğu Tarih: _____ Fişi dolduranın Adı Soyadı: _____
İmzası: _____


Şekil 3.1: Yenidoğan kayıt MSVS

Kaynak: (Sağlık Bakanlığı-Kars Selim 5 Nolu Aile Hekimliği Birimi, Erişim Tarihi: 15.05.2023)

3.2. Hasta Kabul Minimum Sağlık Veri Seti Değerlendirmesi

Hasta Kabul; Hastanın başvurduğu sağlık kurum ve kuruluşlarında sağlık personeli tarafından uygulanan tedavi ve bakım sorumluluğunu ifade eder. Kabul işleminden sonra hastanın ihtiyaç duyduğu sağlık hizmetleri hastane ya da aile hekimliği tarafından verilir. Bu veri setinde hastanın sağlık hizmeti almaya başlaması sırasında alınan bilgiler, verilen sağlık hizmetinin, kurumlar arası ve kurum içi sevklerin analizinde ve hizmet planlamasında kullanılan önemli veriler içermektedir. Hastanın kabul zamanı, kabul şekli ve vaka türü zorunlu olarak bulunması gereken bilgilerdir.

Şekil 3.2: Hasta kabul (muayene) MSVS


	HASTA MUAYENE FORMU		Dokuman No:	POL.FR.01
			Yayın Tarihi:	20.10.2010
			Rev.No:	00
			Rev.Tarihi:	
			Sayfa No:	1/1
ADI SOYADI :		SICIL NO :		
ADRES :		KARNE NO :		
TELEFON NO :		MUYAYENE TARİHİ VE GÜNÜ :/...../20.....		
MUYAYENE SAATI:		PROTOKOL NO:		
HASTANIN ŞİKAYETİ :				
YAPILAN İŞLEMLER :				
TEŞHİS :				
ÖN TANI :				
TANI :				
İSTENİLEN TETKİKLER:				
ICD.10				
MUYAYENE EDEN DR. KAŞE VE İMZASI		BAŞ HEKİM KAŞE VE İMZA		
..... İLGİLİ ÖDEMENİN ÇEVRE HASTANESİNE YAPILMASINI RİCA EDERİM.				
İMZA				

Kaynak: (Erişim Tarihi: 15.05.2023; <https://www.cevrehastanesi.com.tr/dokumanlar>)

3.3. Yatan Hasta Kabul Minimum Sağlık Veri Seti Değerlendirmesi

Bu veri seti, hastanın sağlık kurumuna yatış işlemlerine ait kayıt verilerini içerir. Hastanın sağlık hizmeti almaya başlaması sırasında alınan bilgiler, verilen sağlık hizmetinin kurumlar arası ve kurum içi sevklerin analizinde ve hizmet planlamasında kullanılan önemli bilgiler içermektedir. 2. ve 3. basamak yataklı tedavi kurumları tarafından bildirilir. Yatan hasta

gönderim paketi ile birlikte gönderilir. Yatış talebinde bulunan hekim, geldiği poliklinik, kabul zamanı, ana tanı, yatışın ivediliği, ödeme şekli, vaka türü zorunlu olarak bulunması gereken bilgilerdendir.

	HASTA YATIŞ FORMU	Doküman Kodu	KLN.FR.021
		Yayın Tarihi	04.01.2016
		Revizyon No	1
		Revizyon Tarihi	01.08.2018
		Sayfa No	1/1

Adı Soyadı Bay Bayan

TC Kimlik No Dosya
 Baba Adı Yatış Tarihi

Doğum Yeri ve Tarihi

Meslek:

Medeni Durum:

Eğitim Durumu:

Telefon Numarası:

(En Az iki Tlf. Numarası alınız) Doktorun Adı Soyadı İmza ve Kaşesi:

Adres (İş ve Ev)

Sorumlu Yakının Adı-Soyadı

Tlf. Numarası:

Yakınlık Derecesi

Tanı/Ön Tanı

ICD-10

Yatan Araştırma Görevlisinin Adı-Soyadı ve İmzası

Yatan Doktorun Adı-Soyadı ve İmza-Kaşesi

Yatacağı Bölüm, Oda No

Ücretli: Refakatçi Var

Resmi: Refakatçi Yok

Adli Vaka → Acil

Trafik Kazası

İş Kazası

Diğer Adli Vakalar

Meslek Hastalıkları

Adli Raporu Hastanemiz Dışında Tutuldu ise Hastanenin Adı ve Adresi

KAHRAMANMARAS SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA HASTANESİ BAŞHEKİMLİĞİNE

1-Hastanemizde kaldığım (veya hastamın hastanemizde kaldığı) süre içinde ödemem (veya hastamın ödemesi) gereken bütün ücretleri ödeyeceğimi beyan ederim.

2-İlgili doktorun gerekli göreceği bütün cerrahi ve tıbbi işlemlerde anestezi uygulamasına ve tüm invaziv girişimlere münasafе ederim.

3- Kişisel eşyalarımı koruma hakkında gerekli bilgilendirme tarafıma yapıldı.

Hastanın (veya Sorumlu Yakınının)
Adı Soyadı
Tarih / İmza

Şekil 3.3: Yatan hasta kabul MSVS

Kaynak: (Erişim Tarihi: 15.05.2023; <https://hastane.ksu.edu.tr/Default.aspx?Sid=19183>)

3.4. Reçete Minimum Sağlık Veri Seti Değerlendirmesi

Tüm sağlık kurum, kuruluş ve aile hekimi tarafından hastaya verilen reçete bilgilerini kapsayan veri setidir. Bu veri seti, ilaç ile ilgili kullanım analizlerinin yapılabilmesi ve özellikle tanı-ilaç ilişkilerinin tespit edilmesi amacıyla kullanılır. Reçete MSVS, tüm sağlık kurum, kuruluş ve aile hekimi tarafından bildirilir. Hekimin diploma tescil numarası, ana tanı, reçete türü, reçete tarihi, hastanın sosyal güvencesi, ilaç, ilacın kullanım periyodu zorunlu olarak bulunması gereken bilgilerdir.

e-Reçete No : **SU7LEMDG / 1S03HD8** 

REÇETE (KARS SELİM ASM)

Tesis Kodu : 11369904 

T.C. Kimlik Numarası : 37432717442 	Tarih : 29.12.2022
Adı Soyadı : SEMRA SİNİK BERKTAŞ Cinsiyet / Doğum Tarihi : Kadın / 11.11.1989 Sosyal Güvenlik Kurumu : SSK	Protokol No : 7MMVNSGFQPIEMJW9N1T2 
Tanımlar :  L08.8 - Deri ve subkütan dokunun diğer tanımlanmış lokal enfeksiyonları	Uzm.Dr. ONUR ESMERAY KARS SELİM ASM Dip.Tes.No:194250  ÇKY5 Kodu:432263 Aile Hekimliği Uzmanı
İlaçlar :	
<p>Rx</p> <p>I. MONODOKS 100 MG 14 KAPSUL</p> <p style="text-align: right;">1(Bir) Adet S : Günde 2X1 (Oral)</p> <p>5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu 5. Maddesi gereğince elektronik imza ile imzalanmıştır.</p> <p style="text-align: center;">Uzm.Dr. ONUR ESMERAY KARS SELİM ASM Dip.Tes.No:194250 / ÇKY5 Kodu:432263 Aile Hekimliği Uzmanı </p>	

Şekil 3.4: Reçete MSVS

Kaynak: (Sağlık Bakanlığı-Kars Selim 5 Nolu Aile Hekimliği Birimi, Erişim Tarihi: 15.05.2023)

3.5. 15-49 Yaş Kadın İzlem Minimum Sağlık Veri Seti Değerlendirmesi

Bu veri seti 15 ile 49 yaş arasında olan tüm kadınların izlemine kapsar. Ülkemizde kadın sağlığı, önem verilen konulardan biridir. Yılda iki kez (altı ayda bir) yapılan 15-49 Yaş Kadın İzlem MSVS ile toplanan bilgiler, verilen sağlık hizmetinin analiz edilmesi ve hizmetin planlanmasında kul-

3.7. Aşı Minimum Sağlık Veri Seti Değerlendirmesi

Bu veri seti bebek, çocuk ve yetişkinlere uygulanan tüm aşuları kapsar. Bulaşıcı ve salgın hastalıkların kontrolü, bağışıklık sisteminin güçlenmesi ve toplum sağlığının korunması için kullanılır. 1. 2. ve 3. basamak sağlık kuruluşları tarafından bildirilir. Aşı adı, dozu, uygulama yeri, uygulama şekli, aşının sağlandığı kaynak, aşı karekodu, aşının son kullanma tarihi bulunması gereken zorunlu bilgiler arasındadır.

AŞI TAKVİMİ	TAHA BERKATAS - 27.05.2023 TARİHLİ BEBEK / ÇOCUK AŞI TAKVİMİ										
	Doğumda	1. Ayın Sonunda	2. Ayın Sonunda	4. Ayın Sonunda	6. Ayın Sonunda	12. Ayın Sonunda	18. Ayın Sonunda	24. Ayın Sonunda	48. Ay	53 Yaş	
Hepatit B	P 10.07.2018 G 08.08.2018	P 09.08.2018 G 07.09.2018			P 15.01.2019 G 29.01.19 G 04.02.2019						
BCG		P 08.09.2018 G 07.10.2018									
DaBT-İPA		P 08.09.2018 G 07.10.2018	P 07.11.2018 G 05.12.2018	P 15.01.2019 G 29.01.19 G 04.02.2019	P 17.01.2020 G 05.02.20 G 06.02.2020						
Hib		P 08.09.2018 G 07.10.2018	P 07.11.2018 G 05.12.2018	P 15.01.2019 G 29.01.19 G 04.02.2019	P 19.07.2019 G 26.07.19 G 08.08.2019						
KPA		P 08.09.2018 G 07.10.2018	P 07.11.2018 G 05.12.2018	P 15.01.2019 G 29.01.19 G 04.02.2019	P 15.09.2019 G 04.10.19 G 05.10.2019						
KKK									P 09.07.2022 G 27.03.23 G 07.08.2022		
OPA					P 15.01.2019 G 29.01.19 G 04.02.2019	P 17.01.2020 G 05.02.20 G 06.02.2020					
Hepatit A						P 17.01.2020 G 05.02.20 G 06.02.2020	P 09.07.2020 G 05.08.20 G 07.08.2020				
Su Çeçeli					P 19.07.2019 G 26.07.19 G 08.08.2019						
DaBT-İPA									P 09.07.2022 G 27.03.23 G 07.08.2022		
Yd											

Şekil 3.7: Aşı MSVS

Kaynak: (Sağlık Bakanlığı-Kars Selim 5 Nolu Aile Hekimliği Birimi, Erişim Tarihi: 15.05.2023)

3.8. Kuduz Şüpheli Temas Bildirim Minimum Sağlık Veri Seti Değerlendirmesi

Ülkemiz sınırları içerisinde kuduz şüpheli temas vakalarına (ICD10 Z20.3 tanı kodu) ilişkin bilgileri ve planlanan profilaksi uygulamalarını kapsar. Kuduz şüpheli temas vakalarının epidemiyolojik özelliklerinin değerlendirilmesi, lojistik ve diğer hizmet planlamalarının yapılmasında, vaka takiplerinde ve müdahalesinde kullanılır. 1. 2. ve 3. basamak sağlık kurumları tarafından muayene ya da yatan hasta paketi ile birlikte bildirilir. Önce “Kuduz Şüpheli Temas Bildirim MSVS” ile bildirim yapılır, sonrasında yapılan işlemler “Kuduz Profilaksi İzlem MSVS” ile gönderilir. Kişinin adres tipi, adres kodu, telefon numarası, kuduz şüpheli temas değerlendirme durumu bilgileri zorunlu olarak bulunması gereken bilgilerdir.

Şekil 3.8: Kuduz şüpheli temas bildirim MSVS

EK-4

KUDUZ RİSKLİ TEMAS VAKA İNCELEME FORMU

Tarih:/...../.....	Saat:	Protokol No:
HASTA KİMLİK BİLGİLERİ		
Ad Soyad:	Doğum Tarihi:/...../.....	
TC Kimlik No:	Cinsiyet:	<input type="checkbox"/> Erkek <input type="checkbox"/> Kadın
Kilo:u:	Mesleği:	
İkamet (Ev) Adresi:	Tel (Ev):	
	Tel (Cep):	
İl ve İlçe:	Pasaport No:	
Hasta Yabancı Uyuştu İse	Ülke:	
KUDUZ RİSKLİ TEMASA AIT BİLGİLER		
Riskli Temas Tarihi:/...../.....		
<ul style="list-style-type: none"> • Hayvana dokunma veya besleme <input type="checkbox"/> • Sağlam derinin yalanması <input type="checkbox"/> • Çıplak derinin hafifçe sıyrılması (deri altına geçmeyen yaralanmalar) <input type="checkbox"/> • Kanama olmadan küçük tırmalama veya zedeleme <input type="checkbox"/> • Provokasyon ile gerçekleşen küçük kanamasız kedi tırmalaması <input type="checkbox"/> • Derini zedeleyen tek veya çok sayıda ısırma ve tırmalamalar <input type="checkbox"/> • Mukozaların, açık cilt yaralanımın hayvanın salyası ile temas etmesi <input type="checkbox"/> • Lezyonun kafa, boyun, parmak uçları gibi sinir uçlarının yoğun olduğu bölgelerde olması <input type="checkbox"/> • Kuduzca yakalanma ihtimali olan yabancı hayvan türleri ile riskli temas <input type="checkbox"/> 		
Riskli Temasa neden olan hayvan türü <input type="checkbox"/> Kedi <input type="checkbox"/> Köpek <input type="checkbox"/> Yabancı Hayvan <input type="checkbox"/> Diğer:		
<input type="checkbox"/> Kaçtı, tanınmıyor <input type="checkbox"/> Sahipli, aşısız, gözlem altında <input type="checkbox"/> Öldü veya öldürüldü <input type="checkbox"/> Sahipsiz, aşılı gözlem altında <input type="checkbox"/> Sahipli, aşılı, gözlem altında <input type="checkbox"/> Sahipsiz, aşısız, gözlem altında		
Kişiyi daha önce tam doz kuduz profilaksisi uygulandı mı? <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Temas Öncesi <input type="checkbox"/> Temas sonrası		
Daha önce uygulanan profilaksiyi resmi olarak belgeleyebiliyor mu? <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır		
Kişinin devamlı kullandığı ilaç veya kronik hastalığı var mı? <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır		
Devamlı Kullandığı ilacın adı:		
<p><i>Tukarda verdiğim bilgilerin doğruluğunu kabul ediyorum.</i></p> <p>HASTANIN VEYA SORUMLU YAKININ</p> <p>Adı Soyadı: _____ Tarih:/...../.....</p> <p>TC Kimlik No: _____ İmza</p>		

Kaynak: (Sağlık Bakanlığı-Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Erişim Tarihi: 15.05.2023; https://hsgmdestek.saglik.gov.tr/depo/birimler/zoontik-vektorel-hastaliklar-db/zoontik-hastaliklar/2-Kuduz/2-Formlar/Kuduz_Riskli_Temas_Vaka_Inceleme_Formu-15.04.2019.pdf)

3.9. Kanser Minimum Sağlık Veri Seti Değerlendirmesi

Bu veri seti, tüm kanser hastalarına yapılan tespit ve izlem işlemlerini kapsar. Kanser, ülkemizde özel olarak takibi yapılan hastalıklar arasındadır. Bu veri seti ile verilerin nitelik ve nicelik olarak en kaliteli biçimde toplanması sağlanarak insidans, prevalans ve sağ kalımlar hesaplanabilecek ve hizmet planlaması yapılabilecektir. 1. basamak (KETEM), 2. ve 3. basamak sağlık kurumları tarafından bildirim yapılabilir. Muayene ve yatan hasta gönderim paketi ile bildirilir. Muayenede gönderim paketinde ana tanı olarak kanser tanısı konulduğunda, ya da yatan hastada çıkış tanısı olarak kanser konuldu ise, kanser MSVS'nin gönderilmesi gerekmektedir. İlk tanı tarihi, tümörün yeri, histolojik tip, palyatif bakım (bir kişinin kendisi ve ailesi için yaşam kalitesine odaklanarak mevcut bakımını iyileştirmeyi amaçlama) olması gereken zorunlu bilgilerdir.

Şekil 3.9: Kanser MSVS

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI HALK SAĞLIĞI GENEL MÜDÜRLÜĞÜ		TANI YONTEMLERİ		TANI TARİHİ	
BİRİM		Kanser Kayıtlığı ve Epidemiyoloji Birimi		Güncelleme Tarihi: 01.03.2019 Sayfa No 1 / 1	
Hastane Adı :		Kodu :		BİRİM :	
T.C. Kimlik No :		TANI YONTEMLERİ		TANI TARİHİ	
Geyik Adı :		Mikroskop optik		Topografi :	
Baba Adı :		[00] Mikros. BBT		C :	
Doğum Tarihi :		[01] Hist. Primer		Histolojik	
Gözetim Tarihi :		[02] Hist. Metast.		M :	
Sikloil Oturduğu Adres :		[03] Sitolojik		Laboratuvar	
Telefon :		Mikroskop optik olmayan		[0] Çekimsiz	
Mesleği :		[05] Spekt. Tm. Mak.		[1] Sağ	
TANI AŞAMALARI		[06] Tanısal Cerrahi		[2] Sol	
Folik Bakime öykü :		[07] Kirik. Arzıt*		[3] Tek taraf (Sağ* / Sol*)	
Radyoloji Bulguları :		[08] Kirik. Muayene		[4] Sağ + Sol	
Endoskopik Bulguları :		[09] Osm. Biyopsi		[5] Bilinmiyor	
Cerrahi Girişim Bulguları :		[10] Bilinmiyor		[6] Diğer Primer	
Patoloji / Sitoloji :		[11] In situ		[7] Emet	
Laboratuvar Bulguları :		[12] Lokalize Tm.		Tümör Sıra No :	
Tümör Markeri :		[13] Lokal Yayılı Tm.		YEDAVI	
Kayıt Bilgileri :		[14] Halk Sağlığı Kanser		[0] Tedavisi Yok	
		[15] Metastatik		[1] İlk Tedavi	
		[16] Bilinmiyor		[2] İkinci Tedavi	
		[17] Diğer		[3] Üçüncü Tedavi	
		[18] Diğer		[4] Diğer Tedavi	
		[19] Diğer		[5] Diğer Tedavi	
		[20] Diğer		[6] Diğer Tedavi	
		[21] Diğer		[7] Diğer Tedavi	
		[22] Diğer		[8] Diğer Tedavi	
		[23] Diğer		[9] Diğer Tedavi	
		[24] Diğer		[10] Diğer Tedavi	
		[25] Diğer		[11] Diğer Tedavi	
		[26] Diğer		[12] Diğer Tedavi	
		[27] Diğer		[13] Diğer Tedavi	
		[28] Diğer		[14] Diğer Tedavi	
		[29] Diğer		[15] Diğer Tedavi	
		[30] Diğer		[16] Diğer Tedavi	
		[31] Diğer		[17] Diğer Tedavi	
		[32] Diğer		[18] Diğer Tedavi	
		[33] Diğer		[19] Diğer Tedavi	
		[34] Diğer		[20] Diğer Tedavi	
		[35] Diğer		[21] Diğer Tedavi	
		[36] Diğer		[22] Diğer Tedavi	
		[37] Diğer		[23] Diğer Tedavi	
		[38] Diğer		[24] Diğer Tedavi	
		[39] Diğer		[25] Diğer Tedavi	
		[40] Diğer		[26] Diğer Tedavi	
		[41] Diğer		[27] Diğer Tedavi	
		[42] Diğer		[28] Diğer Tedavi	
		[43] Diğer		[29] Diğer Tedavi	
		[44] Diğer		[30] Diğer Tedavi	
		[45] Diğer		[31] Diğer Tedavi	
		[46] Diğer		[32] Diğer Tedavi	
		[47] Diğer		[33] Diğer Tedavi	
		[48] Diğer		[34] Diğer Tedavi	
		[49] Diğer		[35] Diğer Tedavi	
		[50] Diğer		[36] Diğer Tedavi	
		[51] Diğer		[37] Diğer Tedavi	
		[52] Diğer		[38] Diğer Tedavi	
		[53] Diğer		[39] Diğer Tedavi	
		[54] Diğer		[40] Diğer Tedavi	
		[55] Diğer		[41] Diğer Tedavi	
		[56] Diğer		[42] Diğer Tedavi	
		[57] Diğer		[43] Diğer Tedavi	
		[58] Diğer		[44] Diğer Tedavi	
		[59] Diğer		[45] Diğer Tedavi	
		[60] Diğer		[46] Diğer Tedavi	
		[61] Diğer		[47] Diğer Tedavi	
		[62] Diğer		[48] Diğer Tedavi	
		[63] Diğer		[49] Diğer Tedavi	
		[64] Diğer		[50] Diğer Tedavi	
		[65] Diğer		[51] Diğer Tedavi	
		[66] Diğer		[52] Diğer Tedavi	
		[67] Diğer		[53] Diğer Tedavi	
		[68] Diğer		[54] Diğer Tedavi	
		[69] Diğer		[55] Diğer Tedavi	
		[70] Diğer		[56] Diğer Tedavi	
		[71] Diğer		[57] Diğer Tedavi	
		[72] Diğer		[58] Diğer Tedavi	
		[73] Diğer		[59] Diğer Tedavi	
		[74] Diğer		[60] Diğer Tedavi	
		[75] Diğer		[61] Diğer Tedavi	
		[76] Diğer		[62] Diğer Tedavi	
		[77] Diğer		[63] Diğer Tedavi	
		[78] Diğer		[64] Diğer Tedavi	
		[79] Diğer		[65] Diğer Tedavi	
		[80] Diğer		[66] Diğer Tedavi	
		[81] Diğer		[67] Diğer Tedavi	
		[82] Diğer		[68] Diğer Tedavi	
		[83] Diğer		[69] Diğer Tedavi	
		[84] Diğer		[70] Diğer Tedavi	
		[85] Diğer		[71] Diğer Tedavi	
		[86] Diğer		[72] Diğer Tedavi	
		[87] Diğer		[73] Diğer Tedavi	
		[88] Diğer		[74] Diğer Tedavi	
		[89] Diğer		[75] Diğer Tedavi	
		[90] Diğer		[76] Diğer Tedavi	
		[91] Diğer		[77] Diğer Tedavi	
		[92] Diğer		[78] Diğer Tedavi	
		[93] Diğer		[79] Diğer Tedavi	
		[94] Diğer		[80] Diğer Tedavi	
		[95] Diğer		[81] Diğer Tedavi	
		[96] Diğer		[82] Diğer Tedavi	
		[97] Diğer		[83] Diğer Tedavi	
		[98] Diğer		[84] Diğer Tedavi	
		[99] Diğer		[85] Diğer Tedavi	
		[100] Diğer		[86] Diğer Tedavi	
		[101] Diğer		[87] Diğer Tedavi	
		[102] Diğer		[88] Diğer Tedavi	
		[103] Diğer		[89] Diğer Tedavi	
		[104] Diğer		[90] Diğer Tedavi	
		[105] Diğer		[91] Diğer Tedavi	
		[106] Diğer		[92] Diğer Tedavi	
		[107] Diğer		[93] Diğer Tedavi	
		[108] Diğer		[94] Diğer Tedavi	
		[109] Diğer		[95] Diğer Tedavi	
		[110] Diğer		[96] Diğer Tedavi	
		[111] Diğer		[97] Diğer Tedavi	
		[112] Diğer		[98] Diğer Tedavi	
		[113] Diğer		[99] Diğer Tedavi	
		[114] Diğer		[100] Diğer Tedavi	
		[115] Diğer		[101] Diğer Tedavi	
		[116] Diğer		[102] Diğer Tedavi	
		[117] Diğer		[103] Diğer Tedavi	
		[118] Diğer		[104] Diğer Tedavi	
		[119] Diğer		[105] Diğer Tedavi	
		[120] Diğer		[106] Diğer Tedavi	
		[121] Diğer		[107] Diğer Tedavi	
		[122] Diğer		[108] Diğer Tedavi	
		[123] Diğer		[109] Diğer Tedavi	
		[124] Diğer		[110] Diğer Tedavi	
		[125] Diğer		[111] Diğer Tedavi	
		[126] Diğer		[112] Diğer Tedavi	
		[127] Diğer		[113] Diğer Tedavi	
		[128] Diğer		[114] Diğer Tedavi	
		[129] Diğer		[115] Diğer Tedavi	
		[130] Diğer		[116] Diğer Tedavi	
		[131] Diğer		[117] Diğer Tedavi	
		[132] Diğer		[118] Diğer Tedavi	
		[133] Diğer		[119] Diğer Tedavi	
		[134] Diğer		[120] Diğer Tedavi	
		[135] Diğer		[121] Diğer Tedavi	
		[136] Diğer		[122] Diğer Tedavi	
		[137] Diğer		[123] Diğer Tedavi	
		[138] Diğer		[124] Diğer Tedavi	
		[139] Diğer		[125] Diğer Tedavi	
		[140] Diğer		[126] Diğer Tedavi	
		[141] Diğer		[127] Diğer Tedavi	
		[142] Diğer		[128] Diğer Tedavi	
		[143] Diğer		[129] Diğer Tedavi	
		[144] Diğer		[130] Diğer Tedavi	
		[145] Diğer		[131] Diğer Tedavi	
		[146] Diğer		[132] Diğer Tedavi	
		[147] Diğer		[133] Diğer Tedavi	
		[148] Diğer		[134] Diğer Tedavi	
		[149] Diğer		[135] Diğer Tedavi	
		[150] Diğer		[136] Diğer Tedavi	
		[151] Diğer		[137] Diğer Tedavi	
		[152] Diğer		[138] Diğer Tedavi	
		[153] Diğer		[139] Diğer Tedavi	
		[154] Diğer		[140] Diğer Tedavi	
		[155] Diğer		[141] Diğer Tedavi	
		[156] Diğer		[142] Diğer Tedavi	
		[157] Diğer		[143] Diğer Tedavi	
		[158] Diğer		[144] Diğer Tedavi	
		[159] Diğer		[145] Diğer Tedavi	
		[160] Diğer		[146] Diğer Tedavi	
		[161] Diğer		[147] Diğer Tedavi	
		[162] Diğer		[148] Diğer Tedavi	
		[163] Diğer		[149] Diğer Tedavi	
		[164] Diğer		[150] Diğer Tedavi	
		[165] Diğer		[151] Diğer Tedavi	
		[166] Diğer		[152] Diğer Tedavi	
		[167] Diğer		[153] Diğer Tedavi	
		[168] Diğer		[154] Diğer Tedavi	
		[169] Diğer		[155] Diğer Tedavi	
		[170] Diğer		[156] Diğer Tedavi	
		[171] Diğer		[157] Diğer Tedavi	
		[172] Diğer		[158] Diğer Tedavi	
		[173] Diğer		[159] Diğer Tedavi	
		[174] Diğer		[160] Diğer Tedavi	
		[175] Diğer		[161] Diğer Tedavi	
		[176] Diğer		[162] Diğer Tedavi	
		[177] Diğer		[163] Diğer Tedavi	
		[178] Diğer		[164] Diğer Tedavi	
		[179] Diğer		[165] Diğer Tedavi	
		[180] Diğer		[166] Diğer Tedavi	
		[181] Diğer		[167] Diğer Tedavi	
		[182] Diğer		[168] Diğer Tedavi	
		[183] Diğer		[169] Diğer Tedavi	
		[184] Diğer		[170] Diğer Tedavi	
		[185] Diğer		[171] Diğer Tedavi	
		[186] Diğer		[172] Diğer Tedavi	
		[187] Diğer		[173] Diğer Tedavi	
		[188] Diğer		[174] Diğer Tedavi	
		[189] Diğer		[175] Diğer Tedavi	
		[190] Diğer		[176] Diğer Tedavi	
		[191] Diğer		[177] Diğer Tedavi	
		[192] Diğer		[178] Diğer Tedavi	
		[193] Diğer		[179] Diğer Tedavi	
		[194] Diğer		[180] Diğer Tedavi	
		[195] Diğer		[181] Diğer Tedavi	
		[196] Diğer		[182] Diğer Tedavi	
		[197] Diğer		[183] Diğer Tedavi	
		[198] Diğer		[184] Diğer Tedavi	
		[199] Diğer		[185] Diğer Tedavi	
		[200] Diğer		[186] Diğer Tedavi	
		[201] Diğer		[187] Diğer Tedavi	
		[202] Diğer		[188] Diğer Tedavi	
		[203] Diğer		[189] Diğer Tedavi	
		[204] Diğer		[190] Diğer Tedavi	
		[205] Diğer		[191] Diğer Tedavi	
		[206] Diğer		[192] Diğer Tedavi	
		[207] Diğer		[193] Diğer Tedavi	
		[208] Diğer		[194] Diğer Tedavi	
		[209] Diğer		[195] Diğer Tedavi	
		[210] Diğer		[196] Diğer Tedavi	
		[211] Diğer		[197] Diğer Tedavi	
		[212] Diğer		[198] Diğer Tedavi	
		[213] Diğer		[199] Diğer Tedavi	
		[214] Diğer		[200] Diğer Tedavi	
		[215] Diğer		[201] Diğer Tedavi	
		[216] Diğer		[202] Diğer Tedavi	
		[217] Diğer		[203] Diğer Tedavi	
		[218] Diğer		[204] Diğer Tedavi	
		[219] Diğer		[205] Diğer Tedavi	
		[220] Diğer		[206] Diğer Tedavi	
		[221] Diğer		[207] Diğer Tedavi	
		[222] Diğer		[208] Diğer Tedavi	
		[223] Diğer		[209] Diğer Tedavi	
		[224] Diğer		[210] Diğer Tedavi	
		[225] Diğer		[211] Diğer Tedavi	
		[226] Diğer		[212] Diğer Tedavi	
		[227] Diğer		[213] Diğer Tedavi	
		[228] Diğer		[214] Diğer Tedavi	
		[229] Diğer		[215] Diğer Tedavi	
		[230] Diğer		[216] Diğer Tedavi	
		[231] Diğer		[217] Diğer Tedavi	
		[232] Diğer		[218] Diğer Tedavi	
		[233] Diğer		[219] Diğer Tedavi	
		[234] Diğer		[220] Diğer Tedavi	
		[235] Diğer		[221] Diğer Tedavi	
		[236] Diğer		[222] Diğer Tedavi	
		[237] Diğer		[223] Diğer Tedavi	
		[238] Diğer		[224] Diğer Tedavi	
		[239] Diğer		[225] Diğer Tedavi	
		[240] Diğer		[226] Diğer Tedavi	
		[241] Diğer		[227] Diğer Tedavi	
		[242] Diğer		[228] Diğer Tedavi	
		[243] Diğer		[229] Diğer Tedavi	
		[244] Diğer		[230] Diğer Tedavi	
		[245] Diğer		[231] Diğer Tedavi	
		[246] Diğer		[232] Diğer Tedavi	
		[247] Diğer		[233] Diğer	

3.10. Ölüm Belgesi Minimum Sağlık Veri Seti Değerlendirmesi

Bu veri sistemi, meydana gelen tüm ölüm olaylarını kapsar. Ölüm bildirimini başta Başbakanlık Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK), Sağlık Bakanlığı, Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı ve İçişleri Bakanlığı olmak üzere pek çok kurumu ilgilendiren bir bildirimdir. Ölüm bildirimini, meydana gelen tüm ölümler için söz konusu olduğundan, vatandaş olup olmadığına bakmaksızın tüm ölüm vakalarını kapsar. 1. 2. ve 3. basamak sağlık kurumları tarafından bildirilir. Ölüm bildirim gönderim paketi vatandaş, vatansız, yabancı ya da yenidoğan MSVS ile bildirilebilmektedir. Defin iznini veren kişinin kimlik numarası, adres tipi, adres kodu seviyesi, adres kodu, ölüm tarihi, ölüm nedeni türü, ölüm nedeni tanı kodu, ölüm yeri, ölüm şekli bilinmesi gereken zorunlu bilgilerdir.

Şekil 3.10: Ölüm belgesi MSVS



ÖLÜM BELGESİ

(Sadece Defin ve Nakil İçin)*



Ek-2

Ölümin Meydana Geldiği Yer İl : İlçe : Köy/Mah :	
Ölümi Tespit Eden Kurum Adı :	
ÖLEN KİŞİ BİLGİLERİ	
A T.C. Kimlik No : Pasaport No : Cinsiyet : Uyrak : Adı : Soyadı : Baba Adı : Ana Adı : Doğum Yeri : Doğum Tarihi : Nüfusa Kayıtlı Olduğu İl/İlçe : Nüfusa Kayıtlı Olduğu Mh/Köy : Çift No : Aile Sıra No : Birey Sıra No : Medeni Hali : Geri Alman Nüfus Cürdan Biletlere Seri No : Kayıt No : Verildiği Yer : Veriliş Tarihi : Açıklama :	
B Ölüm Tarihi : Ölüm Saati : Ölüm Yeri :	
Ölümün Sebebi	
C Bulgucu Olmayan Hastalık (Doğal Ölüm) Bulgucu Olmayan Hastalık (Adli Olay) Bulgucu Hastalık (Doğal Ölüm) Bulgucu Hastalık (Adli Olay)	
D Ölüm yaralanma sonucu mu gerçekleşti? : İş yerinde yaralanma : Yaralanma Tarihi : Yaralanma Yeri :	
E Otopsi yapıldı mı? : Ölüm nedeni, otopsi bulgularından mı elde edildi? : Sorun daha fazla bilgi elde edilebilir mi? :	
A1] TESCİL EDEN NÜFUS MÜDÜRLÜĞÜ	
Kayıt Tarihi :	
Tescil Tarihi :	Tescil Eden Memur
Kayıt No :	Onaylayan Yetkili
Özel Küçük Sıra No :	
Daimi İkametgah	
Yurtdışı (Ülke/Şehir) :	İl : İlçe :
Bulvar/Cad./Sok :	Köy/Mah : Kapı No : Site-Blok :
F	
Ölü Doğum :	Bebek Ölümü :
Anne T.C. No :	Anne Yaşı : Doğum Sırası :
Doğum Saati :	Gebelik Süresi : Doğum Ağırlığı :
G Kadın ise? Anne Ölüm Zamanı	
.....	
H Bölüm I Ölüm Nedeni	
(Doğrudan ölüme neden olan hastalık veya durum, Önceki Nedenler, Eğer yukarıda verilen nedene yol açan ölüm ile sonuçlanan durumlar varsa, altına yatan durum en son belirtilecek)	
Hastalığın başlangıcından ölüme kadar geçen yaklaşık süre	
a)
b)
c)
d)
Bölüm II (Ölümin gerçekleşmesinde etkili olan fakat ölüme neden olan hastalık veya duruma ilgili olmayan ve diğer önemli durumlar yazılacaktır.)	
a)
b)
BİLGİYİ VEREN	
T.C. Kimlik No :	Ad Soyad : Doğum Tarihi :
Yak. Derecesi :	Telefon : Bildirim Tarihi : İmza :
Adresi :	
OLUMU BİLDİREN VE DEFIN İZİNİ VEREN YETKİLİ	
Tarih : İmza :	
OLUM BELGESİNİ ONAYLAYAN YETKİLİ	
İmza :	

* Bu belge, zaruri hallerde defin ve nakil işlemlerinde kullanılmak üzere düzenlenir. Ölüm tescilinde kullanılmaz. En kısa sürede Ölüm Bildirim Sistemi (ÖBS)'ye kayıt edilmesi zorunludur.

Kaynak: (Sağlık Bakanlığı-Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Erişim Tarihi: 15.05.2023; <https://obs.saglik.gov.tr/Content/OlumBelgesi.pdf>)

4. SONUÇ

Yapılan bu çalışmada Yenidoğan kayıt MSVS, Hasta kabul MSVS, Yatan hasta kabul MSVS, Reçete MSVS, 15-49 yaş kadın izlem MSVS, Gebe izlem MSVS, Aşı MSVS, Kuduz şüpheli temas bildirim MSVS, Kanser MSVS ve Ölüm MSVS gibi hasta kayıtlarında en çok tutulan ve kullanılan Minimum sağlık veri setlerine üzerine genel bir değerlendirme yapılmıştır. Sağlık kuruluşlarında kullanılan bu veri setleri form olarak kullanılmakla birlikte elektronik ortamlarda daha çok kullanılmaya başlanmıştır. Bu formlar Türkiye'deki sınıflandırma olarak en alt düzeyde yer alan sağlık kuruluşundan en üst düzeyde yer alan sağlık kuruluşuna kadar etkili ve yoğun bir biçimde kullanılmaktadır. Bu formlarda şekil farklılığı olsa da içerik genellikle aynı olmaktadır. Diğer bir ifadeyle, bu setler sağlık hizmetlerinde önemli işlevleri yerine getirmektedir. Bu veri setleri sayesinde hasta ile ilgili bilgilere daha hızlı ulaşılrken aynı zamanda hastaya yapılacak doğru müdahalenin ne olacağı/olması konusunda da sağlık personellerine yol göstermektedir. Sağlık alanının gerek kişilerin gerekse toplumların yaşamlarında bu kadar önemli derece var olmaya devam edecek olması bu setlerinde sağlık hizmetlerinde aynı derecede ve her geçen gün ilerleme kaydederek var olmaya devam edeceği anlamına gelmektedir.

KAYNAKÇA

- Aktürk, Zekeriya (2002). “Aile Hekimliğinde Kayıtlar”. V. Ulusal Aile Hekimliği Kongre Kitapçığı, Adana.
- Berktaş, Mehmet (2022). *Erol Güngör 'ün Toplum ve Din Görüşleri*. Ankara: Sonçağ Yayınları.
- Ceylan, Fikret (2012). *Hastane Bilgi Yönetim Sistemleri*. Bursa: Uludağ Üniversitesi Sağlık Meslek Yüksekokulu Ders Notları.
- Esatoğlu, Afsun Ezel ve Artukoğlu, Adil (2000). “Tıbbi Dokümantasyon Tarihi ve Tıbbi Dokümantasyon ile İlgili Meslekleşmenin Gelişimi”. *Ankara Sağlık Hizmetleri Dergisi*, 1 (1): 13–19.
- Haux, Reinhold (2006). “Health Information Systems; Past, Present, Future”. *International Journal of Medical Informatics*, 3-4: 268-281.
- Işık, Oğuz ve Akbolat, Mahmut (2010). “Bilgi Teknolojileri ve Hastane Bilgi Sistemleri Kullanımı: Sağlık Çalışanları Üzerine Bir Araştırma”. *Bilgi Dünyası Dergisi*, 11 (2): 365–389.
- Işık, Oğuz (2013). “Sağlık Bilgi Sistemlerinin Gelişimi”. Ali Yılmaz (Ed.). *Sağlık Kurumlarında Bilgi Sistemleri* (s.2-24). Eskişehir: Anadolu Üniversitesi Açık Öğretim Fakültesi Yayınları.
- Kabirzadeh, Azar ve Saravi, Benjamin Mohseni (2005). “The History Of Medicine And Its Relationship With Medical Records”. *Türkiye Klinikler J Med Ethics*, 13: 199–202.
- Kaplan, Aslan-Yılmaz, Ali ve Demir, Özlem (2006). “Sağlık Bakanlığına Bağlı Pilot Hastanelerdeki Tıbbi Kayıt ve Hasta Dosyaları Arşiv Sistemlerinin ICD 10 AM Kodlamaları Açısından Değerlendirme” Raporu. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları.
- Kavuncubaşı, Şahin ve Yıldırım, Selami (2010). *Hastane ve Sağlık Kurumları Yönetimi*. Ankara: Siyasal Kitabevi.
- Kısa, Adnan (2002). *Sağlık Kurumları Yönetimi*. Nuray Uzkesici (Ed.). Eskişehir: Anadolu Üniversitesi Açık Öğretim Fakültesi Yayınları.
- Kısa, Adnan ve Kavuncubaşı, Şahin (2011). “Sağlık Kurumlarında Kalite Yönetimi”. Nuray Tokgöz (Ed.). *Sağlık Kurumları Yönetimi* (s.211-232). Eskişehir: Anadolu Üniversitesi Açık Öğretim Fakültesi Yayınları.
- Marşap, Akın-Akalp, Gizem ve Yeniman, Ebru (2010). “Sağlık İşletmelerinde İnsan Kaynağının Kurumsal Bilgi Güvenliği Kültürü Gelişimi”. *Bilgi Teknolojileri Dergisi*, 1: 31-40.
- Odacıoğlu, Yaşar (2013). “Hastane Bilgi Sistemleri Kurulum Süreci”. Ali Yılmaz (Ed.). *Sağlık Kurumlarında Bilgi Sistemleri* (s.136-158). Eskişehir: Anadolu Üniversitesi Açık Öğretim Fakültesi Yayınları.
- Ömürbek, Nuri ve Altın, Fatma Gül (2009). “Sağlık Bilişim Sistemlerinin Uygulanmasına İlişkin Bir Araştırma: İzmir Örneği”. *SDÜ Fen-Edebiyat Fakül-*

tesi Sosyal Bilimler Dergisi, 19: 211–232.

Özbabalık, Demet (2012). “Tıbbi Döküman ve Dokümantasyon Tanımı ve Tarihçesi”. Demet Özbabalık (Ed.). *Tıbbi Dökümantasyon* (s.2-10). Eskişehir: Anadolu Üniversitesi Açık öğretim Fakültesi Yayınları.

Öztürk, Emine (2017). *Türkiye’de Aile İçi Şiddet*. Ankara: Gece Kitaplığı Yayınevi.

Sağlık Bakanlığı-Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Erişim Tarihi: 15.05.2023; <https://obs.saglik.gov.tr/Content/OlumBelgesi.pdf>

Sağlık Bakanlığı-Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Erişim Tarihi: 15.05.2023; https://hsgmdestek.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/yayinlar/Formlar/kanser_kayit_formlari/F15_KDB_Kanser_Kayit_Bilgi_Formu_2019.doc

Sağlık Bakanlığı-Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Erişim Tarihi: 15.05.2023; https://hsgmdestek.saglik.gov.tr/depo/birimler/zoonotik-vektorel-hastaliklar-db/zoonotik-hastaliklar/2-Kuduz/2-Formlar/Kuduz_Riskli_Temas_Vaka_Inceleme_Formu-15.04.2019.pdf

Sağlık Bakanlığı-Kars Selim 5 Nolu Aile Hekimliği Birimi, Erişim Tarihi: 15.05.2023.

Shuttleworth, Martyn Erişim Tarihi: 15.05.2023; <https://explorable.com/ancient-medicine>

Somer, Pervin (2010) “Tıbbi Kayıtlar”. III. Sağlık Hukuku Kurultayı (s.526-554). Ankara: Ankara Barosu Yayınları.

Sunay, Yavuz M. (2006). “Tıbbi Kayıtların Düzenlenmesi ve Saklanması Eksiklikleri ve Hukuki Sonuçları”. *Türkiye Klinikleri Cerrahi Tıp Bilimleri Dergisi*, 2 (50): 20–7.

Tekin, Perihan Şenel (2003). “Zonguldak İlindeki Bazı Hastanelerde Çalışan Doktorların Elektronik Tıbbi Kayıtlara Hazırlık Durumunun Değerlendirilmesi”. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bilim Uzmanlığı Tezi, Ankara.

Yalçın, Nurcan Doğan (2014). *Sağlık Kuruluşlarında Kalite ve Akreditasyon Açısından Tıbbi Kayıt Sistemine Yaklaşımlar*. Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi, İzmir.

İnternet Kaynakları

Erişim Tarihi: 15.05.2023; <http://www.merih.net/m1/wosmhay12.htm>

Erişim Tarihi: 15.05.2023; <https://hastane.ksu.edu.tr/Default.aspx?SID=19183>

Erişim Tarihi: 15.05.2023; <https://kahramanmarasism.saglik.gov.tr/Eklen-ti/130959/0/gebe-lohusa-izleme-formupdf.pdf>

Erişim Tarihi: 15.05.2023; <https://kahramanmarasism.saglik.gov.tr> > Eklenti

Erişim Tarihi: 15.05.2023; <https://www.cevrehastanesi.com.tr/dokumanlar>



BÖLÜM 7

İMLANT DESTEKLİ HAREKETLİ PROTEZLERDE KULLANILAN TUTUCU SİSTEMLER

Mehmet Fatih GÜVEN¹

¹ Dr. Dt., Kurumu: Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Dişçilik Hizmetleri Bölümü, Ağız ve Diş Sağlığı Programı, ORCID: 0000-0001-6777-2572

GÜVEN MF, AKMAN S, 2023. İmplant Destekli Bar Tutucularda Bar Kalınlığının Optimizasyonu. Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya.

İmplant destekli hareketli protez uygulamalarında, farklı tutucu tiplerinin başarı ile kullanılmakta olduğu bildirilmiştir. Bu tedavi uygulamaları için tutuculuk ve stabilite sağlanabilmesi için, biyomekanik özellikleri ve sağ kalım oranları farklılık gösteren tutucu sistemler geliştirilmiştir (Takahashi ve ark 2018). Mandibular implant destekli hareketli protezlerde hasta memnuniyeti bire bir tutuculuk ile ilişkili olduğundan, tutucu seçiminde klinisyenler sistemin tutuculuk kapasitesini dikkate alması gerektiği söylenmiştir. (Sadig 2009, Rutkunas ve ark 2011).

Tutucu sistemlerin kendine özgü avantaj ve dezavantajları vardır, ancak bazı genel özellikleri bulundurması gerekmektedir. Bunlar:

- 1- Yeterli tutuculuğa sahip olmalı,
- 2- Korozyona dirençli olmalı,
- 3- Hasta tarafından protezin rahat takıp çıkarılabilmesine izin vermemeli,
- 4- Klinik uygulaması ve tamir edilmesi kolay olmalı,
- 5- Maliyeti düşük olmalı,
- 6- Kolay temizlenebilir olmalıdır (Misch 2005).

1. İmplant Destekli Hareketli Protezlerde Kullanılan Tutucular İçin Sınıflandırmalar

İmplant destekli hareketli protezlerde kullanılan tutucular için farklı sınıflandırmalar mevcuttur. Bunlar:

- 1- Matriks ve patriks arasındaki hareketliliğe bağlı sınıflama (Vere ve ark 2012a).
- 2- Proteze destek olacak implantların birbirlerine bağlanıp bağlanmamalarına göre sınıflama (Trakas ve ark 2006).

1. 1. Matriks ve Patriks Arasındaki Hareketliliğe Bağlı Sınıflama

İmplant destekli hareketli protezlerde kullanılan sistemler matriks ve patriks arasında hareketliliğe bağlı olarak esnek bağlantı (resilient tutucu) ve rijit bağlantı (rijit tutucu) olarak sınıflandırılabilir. İmplant destekli hareketli protez bağlantılarında, implantlara daha sınırlı yük gelmesi sağlanması adına esnek bağlantı tipleri önerilmektedir (Vere ve ark 2012a).

1. 1. 1. Rijit tutuculu sistemler

İmplant ve tutucu sistem arasında herhangi bir hareketin bulunmadığı, esnek olmayan tutucu sistemlerdir. Gelen bütün çiğneme kuvvetleri implantlara iletileceğinden ancak yeterli sayıda implant uygulandığı zaman tercih edilebilir. Vida tutuculu hibrit protez uygulamaları buna örneklerdir (Shafie 2013).

1. 1. 2. Kısıtlı dikey esnekliğe sahip tutucu sistemler

Protezin sadece aşağı-yukarı yönlü hareket edebildiği sistemlerdir. Üzerlerine gelen kuvvetlerin %5-10 kadarı destek dokular tarafından karşılanır. Tutucu sistem lateral yöndeki kuvvetlerin oluşturduğu devrilme ve dönme gibi kuvvetlerine karşı koyar (Shafie 2013).

1. 1. 3. Menteşe esnekliğine sahip tutucu sistemler

Üzerlerine gelen kuvvetlerin %30-35'i kadarı destek dokular tarafından karşılanır, kalan kısmı ise destek implantlar tarafından karşılanır. Hader bar ve yuvarlak kesitli bar tutucular bunlara örnek olarak verilebilir (Shafie 2013).

1. 1. 4. Kombinasyon esnekliğe sahip tutucu sistemler

Bu tip tutucular sınırsız menteşe ve dikey harekete izin verdiklerinden üzerlerine gelen kuvvetin %40-45'i destek dokulardan, kalan kuvvet ise implantlar tarafından karşılanır. Yumurta kesitli Dolder bar tutucu bu sistemlere örnektir (Shafie 2013).

1. 1. 5. Rotasyon esnekliğe sahip tutucu sistemler

Bu tip tutucular oklüzal kuvvet uygulandığında rotasyon hareketlerine izin verirler. Rotasyon hareketinin şiddetine göre implantlara iletilen kuvvetler %75-85 oranında azalır (Shafie 2013).

1. 1. 6. Universal esnekliğe sahip tutucu sistemler

Bu tip tutucularda sistem sadece protezin dokudan uzaklaşmasına karşı direnç gösterir, bunların haricinde her yönde hareket gösterebilirler. Magnet tutucular bu tip tutuculara örnek gösterilebilir (Shafie 2013).

1. 2. Proteze Destek Olacak İmplantların Birbirlerine Bağlanıp Bağlanmamalarına Göre Sınıflama

Trakas ve arkadaşlarına göre; tutucu sistemlerde, kemiğe yerleştirilmiş olan implantların birbirlerine splintlenmeleri ya da splintlenmemelerine göre sınıflandırma yapılır (Trakas ve ark 2006).

1. 2. 1. Splintlenen tutucu sistemler

Bir bar yardımıyla birbirine bağlanan en az iki implanttan oluşan splintlenen tutucu sistemler, yaygın olarak kullanılan bir tür tutucudur. Bu sistem, implantları birbirine bağlayan bir bar ve protezin içine yerleştirilen klipslerden oluşur (Anas El-Wegoud ve ark 2017). Bu klipsler esnek ya da rijit olabilirler. Dolder bar ve altın klips rijit tutuculara örnek verilebilirken, Hader bar ve plastik klips ise esnek tutuculara örnek verilebilir (Warreth ve ark 2015). Bar tutucular farklı üretim tekniklerine sahiptir. Önceden hazırlanmış (premilled) plastik kalıplardan üretilir, prefabrik

olarak üretilmiş olabilir ya da bilgisayar destekli tasarım ve üretim yöntemleri kullanılarak üretilebilirler (Warreth ve ark 2015).

1. 2. 2. Splintlenmeyen tutucu sistemler

Splintlenmeyen tutucu sistemlerde implantlar birbirlerine bağlanmaz. Tutucu dayanaklar (abutment) implantlara vidalanarak uygulanırlar. Splintlenen tutucu sistemlere karşı bazı avantajları bulunmaktadır:

- Maliyetlerinin uygun olması
- Hijyen sağlanmasının nispeten kolay olması
- Yüksek teknik hassasiyet gerektirmemeleri
- Komplikasyon görülme sıklığının, bar tutuculu sistemlerden daha düşük olması
- Kretler arasındaki mesafenin yetersiz olduğu durumlarda bile rahatlıkla kullanılabilmeleri bu sistemlerin avantajlarından (Kobayashi ve ark 2014, Choi ve ark 2017, Sultana ve ark 2017).

Günümüzde piyasada hekimlerin kullandıklarına sunulmuş çok sayıda tutucu sistem mevcuttur. Bunlar:

1. Topuz tutucu sistem (Ball Attachment)
2. O-ring tutucu sistem
3. Mıknatıs tutucu sistem
4. Extracoronral Resilient Attachment (ERA) tutucu sistem
5. Zest Anchor Advanced Generation (ZAAG) tutucu sistem
6. Teleskop tutucu sistem
7. Silindirik tutucu sistemler
8. Locator tutucu sistem
9. Locator R-Tx tutucu sistem
10. Equator tutucu sistem
11. CM-LOC/CM-LOC FLEX tutucu sistem
12. Novaloc tutucu sistem

1. 2. 2. 1. Topuz tutuculu sistem (Ball attachment)

Topuz tutuculu sistemler 1960'lı yıllardan beri kullanılan, splintlenmeyen, en basit tip tutuculardır (Shastry ve ark 2016, Salehi ve ark 2019). Bu tip tutucu sistemler farklı çaplardaki genellikle metalden üretilmiş küre şeklindeki dayanaklardan ve hareketli protezlerdeki matrikslerden oluşur.

Matriksler sadece metal yuvalardan ya da metal yuva içerisinde yer alan plastiklerden oluşur (Warreth ve ark 2015). Firmalar arasında değişkenlik gösteren dayanak çapları ve dişeti yükseklikleri ile üretilirler.

Yeterli miktarda tutuculuk ve stabilizasyon sağlayabilirler, bunun yanı sıra paralel olmayan implantlarda kullanılabilirler (Zou ve ark 2013). Bir diğer avantajları ise ucuz olmaları, laboratuvar aşamalarının kolay olmasıdır. Kullanıma bağlı olarak dişi parçada oluşan aşınmalar sonucunda, bu parçaların belirli aralıklarla değiştirilmesi gerekliliği dezavantajlarından birisidir (Awad ve ark 2003).

1. 2. 2. 2. O-ring tutucu sistem

O-ring tutucu sistemler, lastik halkalar ve lastiğin içine oturduğu metal yüzeylerden oluşan tutucular olarak tanımlanabilir. O-ring dayanakları baş, boyun ve gövde olmak üzere üç kısımdan oluşur. Baş kısmı, boyun kısmından daha geniştir ve altında boyun kısmının oluşturduğu andırkat alanı bulunur. O-ring'in iç yüzeyi bu boyun bölgesine oturur. (Misch, 2005).

O-ring tutucu sistemler basit, ucuz, kullanımı ve bakımı kolay sistemlerdir. Farklı tutuculuğa sahip, farklı renklerle kodlanmış polimer matriksler sayesinde istenen düzeyde tutuculuk sağlanabilir (Choi ve ark 2017). Esnek tutucu türlerinden olduğu için gelen stresler azaltılarak implantlara aktarılır (Barao ve ark 2013). Ancak polimer matriksler kullanıma bağlı aşındığından 6 ile 9 aylık süre zarfında tutuculuk kayıpları meydana gelir (Choi ve ark 2017).

1. 2. 2. 3. Mıknatıs tutucu sistem

Mıknatıs tutucu sistemler, protez içerisinde mıknatıs bulduran bir parça ile implant üzerine yerleştirilen ve mıknatıs tarafından çekilen bir parça olmak üzere iki parçadan oluşur (Trakas ve ark 2006). Mıknatıslar, bulundukları manyetik kutuplar sayesinde demir, nikel, kobalt gibi ferromanyetik metallere etki ederler (Preiskel 2004).

Topuz ve bar tutuculu sistemler ile karşılaştırıldığı çalışmalarda tutuculuğun ve hasta memnuniyetinin mıknatıs tutuculu sistemlerde daha az olduğu görülmüştür (Chung ve ark 2004, Naert ve ark 2004b, Cune ve ark 2005). El manipülasyonun daha düşük olduğu hasta gruplarında takılıp çıkarılması kolay olduğu için tercih edilir.

1. 2. 2. 4. ERA tutucu sistem

ERA tutucular, 1986 yılında kullanıma sunulmuş ve ekstraradiküler, esnek (dikey ve menteşe esnekliği) tutucu sistemlerdir. Kullanılmalarının en önemli sebeplerinden biri, ekonomik olmalarıdır (Landa ve ark 2001). Bu tutucu sistemin sabit bileşenleri titanyumdan üretilir ve dişi parçası

daha dayanıklı titanyum nitrid ile kaplanır. Bu sayede aşınmaya karşı daha dirençlidir (Shafie 2013). Önceleri tutuculuklarına göre beyaz, turuncu, mavi ve gri renkler kodlarına sahip lastik tutucular varken sonrasında sarı ve kırmızı olarak iki renk kodu daha eklenmiştir. Renk kodlarına göre farklı miktarlarda tutuculuk özelliği gösterirler (Petropoulos ve Mante 2011).

Birbirlerine paralel olmayan implantların açılı farklılıklarının tolere edilebilmesi için 5, 11 ve 17 derecelik açılı dayanaklar ile düz dayanaklara sahiptir. Yapılan 2 yıllık bir klinik çalışmada bu sistemin hasta memnuniyetini arttırdığı ve periimplant dokuların sağlığı açısından diğer tutucu sistemler ile benzer olduğu bildirilmiştir (Landa ve ark 2001).

1. 2. 2. 5. ZAAG tutucu sistem

ZAAG tutucu sistemler, Zest tutucusunun benzeri bir tutucu türüdür ve kısaca ZAAG olarak adlandırılır. Bu tutucu sistem intraradiküler olarak tanımlanır ve kuvvetlere karşı daha dayanıklıdır. ZAAG tutucuların benzerlerine göre daha dirençli olduğu söylenebilir (Petropoulos ve Mante 2011).

ERA, topuz tutucu ve ZAAG sistemlerin karşılaştırıldığı bir çalışmada en fazla tutuculuk ZAAG sisteminde görülmüştür. Bu durum sistem tasarımının diğer tutuculardan farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Protez üzerinde bulunan patriks kısmın, dayanak içinde bulunan matriks kısma yerleştiği intraradiküler tipte bir tasarıma sahiptir (Petropoulos ve Mante 2011).

1. 2. 2. 6. Teleskop tutucu sistem

Teleskopik tutucu sistemler, destek diş ya da implanta vidalanan alt yapı (primer koping) ve hareketli proteze rijit şekilde bağlanan bir üst yapıdan oluşan çift kron sistemini temel alan tutucu sistemlerdir. Teleskopik sistemin implant destekli hareketli protezlerde kullanılması 1989 yılına dayanır, günümüzde ise kullanımı önem kazanmış bir sistemdir (Heckmann ve ark 2004). İmplantla vidalanan patriks ve protezin ölçü yüzeyinde bulunan matriks yapıdan oluşan sistemde tutuculuk, matriks ve patriks arasındaki sürtünme kuvvetiyle sağlanır (Warreth ve ark 2015).

Kişiyeye özel üretim ya da prefabrik olarak üretilmiş olanları vardır. Prefabrik olan sistemler sayesinde hemen yükleme yapılmasına olanak sağlanmaktadır (Romanos ve ark 2011).

Protezin tutuculuğu; sistemdeki dayanak sayısı, dayanakların açılması ve dayanakların arktaki dağılımlarından etkilenir. Titanyum, altın, krom-kobalt (Cr-Co) gibi farklı metal alaşımlardan üretilebilirler. Diğer tutucu sistemlerden farklı olarak tutuculuk miktarı kullanımla beraber artmaktadır. Bu durum matriks ve patriks arasındaki mekanik uyumun artması ile açıklanır. Üretimde kullanılan farklı alaşımlara bağlı olarak tutucu kuvvette farklılıklar gözlenebilir (Daou 2015).

1. 2. 2. 7. Silindirik tutucu sistemler

a. Locator tutucu sistem

Locator tutucu sistemi, 2000 yılında Zest Anchors tarafından geliştirilen (Liu ve ark 2020), 2001 yılında tanıtılan ve implant destekli over-denture uygulamalarında geniş kullanım alanı bulunan splintlenmeyen bir silindirik tutucu sistemidir (Shastry ve ark 2016). 20 yılı aşkın süredir implant destekli hareketli protez uygulamalarında yaygın olarak tercih edilen esnek bir tutucu sistemidir (Daou 2015). Locator tutucu sistemi, boyut, retansiyon kapasitesi ve paralel olmayan implantlar arasındaki açı farkının toleransı açısından in vivo ve in vitro diğer tutucu sistemleriyle karşılaştırılan, geniş çapta araştırılmış bir tutucu sistemidir (Chung ve ark 2004, Rutkunas ve ark 2011, Minguez-Thomas ve ark 2018).

Naylon tutucular aşınmalar sonrasında değiştirilebilir. Farklı tutuculuk seviyeleri farklı renklerle ifade edilmektedir. Farklı renklerdeki renk kodlarındaki lastikler yardımıyla implantlar arasındaki açı farklılıklarının düzeltilebilmesi mümkündür. 40 dereceye kadar olan açı farkları bu sistemde tolere edilebilir. Arklar arası mesafenin olması gerekenden az olduğu vakalarda rahatlıkla kullanılabilir. Mavi, pembe ve şeffaf lastikler düz dayanaklarda; kırmızı, gri, yeşil ve turuncu olan lastikler ise açılı dayanaklarda kullanılmaktadır (Zest Anchors LLC 2022a)

1-6 mm dişeti yüksekliği ile Locator Tutucu Sistemi diğer tutucu sistemlerine kıyasla daha alçak bir profile sahiptir ve tutucu sistemine ait erkek parça, kep ve akrilik arasında 3 mm dikey boşluk gerektirir (Laverty ve ark 2017). Locator tutucu sistemin kullanımının çok kolay olduğu ve protezle ilgili herhangi bir sorunun genellikle pratik bir şekilde çözüldüğü bildirilmektedir (Vere ve ark 2012b). Locator tutucu sistemlerinde naylon tutucu bileşenleriyle ilgili en yaygın sorunlar aşınma ve tutuculuk kaybıdır. Locator tutucu sisteminin tutuculuk kuvveti değeri, metal kep ve içerisine yerleştirilmiş bir naylon tutucudan oluşan patriks yapıya ve çift tutuculuk özelliklerine (internal ve eksternal) bağlıdır. İnternal tutuculuk, naylon erkek bileşenin dişi internal boşluktan biraz daha büyük olmasıyla sağlanırken, eksternal tutuculuk naylon erkek bileşenin dayanağın dış kenarının düz alanına tamamen oturması ile sağlanır (Miler ve ark 2017).

b. Locator R-Tx tutucu sistem

Locator R-Tx tutucu sistemi, tasarımı farklı yeni bir Locator tutucu formudur. Locator tutucu sisteminden farklı olarak, R-Tx locator sistemi titanyum nitrür ile kaplanmış, konik bir tasarıma sahiptir. İnternal tutuculuk sağlamayıp, sadece eksternal tutuculuk sağlamaktadırlar (Zest Dental 2022). Bu sistemde dayanaklar, 1 ile 6 mm arasında farklı diş eti yüksek-

liklerine sahiptir. Üretici firma, dayanağın daralan konik tasarımı sayesinde hastanın protezini daha doğru bir şekilde konumlandırması ve yerine oturtmasının mümkün olduğunu savunmaktadır. (Lavery ve ark 2017).

İnternal boşluklarının daha dar olması sebebiyle standart Locator tutucu sistemine oranla gıda artığı ve plak birikimi daha azdır. Titanyum başlık, üzerindeki yatay ve dikey oluklar sayesinde dikey yöndeki ve rotasyon hareketlerine daha dayanıklıdır. Tutucu parçalar, tutuculuk kuvvetlerine göre dört farklı sınıfa ayrılır: sıfır, düşük, orta ve yüksek. Bu parçalar tutuculuk kuvvetlerinin artışına göre gri, mavi, pembe ve şeffaf olarak sıralanmıştır (Zest Anchors LLC 2022b).

c. Equator tutucu sistem

Rhein'83 firmasının 2007 yılında geliştirdiği bir tutucu sistemdir. Topuz tutucu sistemdekine benzer yarım küre şeklindeki bir dayanak ve paslanmaz çelikten üretilmiş bir kep içerisine yerleştirilen naylon tutucu parçalardan oluşmaktadır. Locator tutucu sisteme benzer şekilde 4 farklı renk kodunda 5 ile 27 N arasında değişen tutuculuk kuvvetleri gösteren naylon tutucuları bulunmaktadır. Nispeten düşük boyutu nedeniyle arklar arası mesafesi yetersiz hastalarda kolaylıkla kullanılabilir. 0.5 mm'den 7 mm'ye kadar farklı diş eti yüksekliklerine sahip dayanakları bulunmaktadır (Rhein'83 2022).

d. CM-LOC/CM-LOC FLEX tutucu sistem

CM-LOC tutucu sistem ile CM-LOC FLEX tutucu sistem arasındaki fark, paralel olmayan implantlar arasındaki açılar farklı derecelerde tolere edebilmeleridir. CM-LOC tutucu sistemde 40 dereceye kadar olan farklılıklar tolere edilebilirken, CM-LOC FLEX tutucu sistemde 60 dereceye kadar tolere edilebilir (Maniewicz ve ark 2020). Her iki sistemde 1 mm ile 5 mm arasında değişen farklı boyutlarda dayanaklar ve tutucu keplerden oluşmaktadır. İnternal boşluk içermediklerinden daha kolay temizlenebilirler ve plak birikimini önleyebilirler. Polieter keton (PEKK) veya titanyumdan yapılan kepler ile farklı tutuculuk kuvvetlerinde ve dört farklı renk kodunda, "ekstra düşük" (600 g, sarı), "düşük" (1200 g, kırmızı), "orta" (1800 g, yeşil) veya "güçlü" (2400 g, mavi) PEKTON olarak isimlendirilen tutucu parçalara sahiptir (Cendres+Metaux Medtech 2022).

e. Novaloc tutucu sistem

Dental implantoloji alanındaki araştırmaların artmasıyla birlikte yeni tutucu sistemleri geliştirilmektedir. Tutucu sistemlerinin patriks ve matriks kısmında kullanılan malzemelerin daha da geliştirilmesi ve güçlendirilmesi, önceki sistemlerin eksikliklerinin önüne geçilmesi amaçlanmalıdır. No-

valoc Tutucu Sistemde, amorf elmas benzeri karbonla (ADLC) kaplanmış, aşınmaya karşı yüksek dirençli düz ve açılı dayanaklar mevcuttur (Straumann 2022).

Novaloc tutucu sistemi, implantlar arasında 60°'ye kadar açısız sarmalara izin verir. Çok çeşitli klinik durumları kapsayacak şekilde çeşitli dişeti yüksekliklerinde hem düz hem de 15° açılı dayanaklar mevcuttur (Straumann 2022).

Düz dayanaklar 1 mm'den 6 mm'ye kadar 6 farklı diş eti yüksekliğinde, açılı dayanaklar 2 mm'den 6 mm'ye kadar 5 farklı diş eti yüksekliğinde mevcuttur. Düz dayanaklar, implantlar arasında 40 dereceye kadar olan açı farklılıklarının, 15 derece açılı dayanaklar implantlar arası 60 dereceye kadar olan açı farklılıklarının düzenlenebilmesini sağlar. Tutucu parçalar PEEK materyalden üretilmiştir. Tutucu parçalar, uyguladıkları tutucu kuvvet miktarına göre renk kodlarıyla kodlanmıştır. PEEK tutucular, protez içerisinde titanyum veya PEEK malzemeden üretilmiş kepin içerisine oturabilecek şekilde tasarlanmıştır. Protez içerisinde PEEK kepin kullanılması metal görünümünü engeller ve estetiğin önemli olduğu durumlarda alternatif bir tedavi seçeneği sunar. PEEK ve ADLC yüzeyin beraber kullanımları; yüksek aşınma direnci, dayanak ve matriks arasında daha düşük sürtünme kuvveti, 60 dereceye kadar olan açılarının tolere edilebilmesi gibi avantajlar sağlamaktadır (Straumann 2022).

2. İmplant Destekli Hareketli Protez Uygulamalarında Tutucu Sistem Seçimini Etkileyen Faktörler

İmplant destekli hareketli protez uygulamalarının başarısı, tercih edilen tutucu sistemin tutuculuk kapasitesine ve bu kapasitenin uzun vadeli olarak korunabilmesine bağlıdır (Rutkunas ve ark 2011). Klinik uygulamalarda en iyi tutucu sisteminin hangisi olduğu konusunda henüz bir konsensüs yoktur ve farklı tasarımlarda farklı tutucu türlerinin farklı faydaları gösterilmektedir. Bu nedenle implant destekli hareketli protez uygulamalarında tutucu sistem seçimi oldukça önemlidir. Trakas ve arkadaşlarına (2006) göre tutucu sistem seçimi yapılırken değerlendirilmesi gereken kriterler şunlardır:

1. Rezidüel kemik miktarı,
2. Yerleştirilen implantlar arasındaki açı farklılıkları,
3. Yerleştirilen implantlar arasındaki mesafe,
4. Çene arklarının şekli,
5. Kretler arası mesafe,
6. Sağlanmak istenen tutuculuk kuvveti miktarı,

7. Ağız hijyeni,

8. Hastanın protezden beklentileri, sosyal statüsü ve tedaviye ayırabileceği maddi kaynak değerlendirilerek tutucu seçimi yapılmalıdır (Trakas ve ark 2006).

3. İmplant Destekli Hareketli Protez Uygulamalarında Kullanılan Tutucu Sistemlerin Karşılaştırılması

Kullanılan tutucu sistemlerin karşılaştırıldığı yayınlar incelendiğinde, karşılaştırmanın yapıldığı kategoriler şunlardır:

- İmplant ve desteklediği protezlerdeki sağ kalım oranı,
- İmplantları çevreleyen kemik dokusunda meydana gelen değişimler (marjinal kemik kaybı),
- Yumuşak doku değişiklikleri,
- Protezin bakım gereksinimleri, gelişebilecek komplikasyonlar,
- Tutuculuk miktarı,
- Stres emilimi,
- Çiğneme etkinliği,
- Hasta memnuniyeti,
- Maliyet (Goodacre ve Goodacre 2017)

3. 1. İmplant Sağ Kalım Oranı

Araştırmacılar splintlenen tutucu tiplerinden olan bar tutuculu sistemlerde implantların sağ kalım oranlarının daha yüksek olup olmadığını değerlendirmişlerdir. Trakas ve arkadaşları (2006), implant destekli hareketli protez uygulanan 89 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada, implant başarısızlığında tutucu tipinin belirleyici rol oynadığı sonucuna ulaşamışlardır. Aynı derlemeye dahil edilen prospektif bir çalışmada 13 hastada implant destekli maksiller protezlerde 4 yıllık başarı oranı %88,6'dır. 49 hastaya splintli ve splintsiz tutucu sistemlerinin uygulandığı bir başka çalışmada, tutucu sistem ile implant sağ kalımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmada, maksiller ve mandibular implant destekli hareketli protez uygulamalarında minimum sayıda implant (2-5) dahil edilmiş ve sağkalım oranı sırasıyla %100 ve %75,4 'tür (Trakas ve ark 2006).

Gotfredsen ve Holm (2000) tarafından yapılmış olan 5 yıllık prospektif bir çalışmada, iki implant tarafından desteklenen hareketli protezlerde kullanılan tutucu sistemin splintlenmiş ya da splintlenmemiş olmasından bağımsız olarak başarı oranı %100 olarak bulunmuştur.

Yapılan 7 çalışmada toplamda 460 splintlenen implant değerlendirilmiş ve 2 adet implantta başarısızlık (%0.43) gözlenmiştir. 289 adet splintlenmemiş implantın olduğu grupta ise 7 adet implantta başarısızlık (%1,7) bildirilmiştir. Yakın zamanda yapılan bir meta-analizin sonuçlarına göre, splintlenen ve splintlenmeyen tutucu sistemler arasında implantın hayatta kalması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir (Leao ve ark 2018).

Çalışmalar, tutucu sisteminin implantların klinik başarısını etkilemediğini, kemik miktarı ve kalitesi, ark morfolojisi ve implant uzunluğu gibi diğer faktörlerin implantın hayatta kalmasında daha önemli faktörler olduğunu göstermiştir (Trakas ve ark 2006).

3. 2. Marjinal Kemik Kaybı

Leao ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı sistematik derlemeye göre splintlenen ve splintlenmeyen tutucuların kullanıldığı vakalarda marjinal kemik kaybının değerlendirildiği 9 farklı çalışmada, splintlenmeyen tutucular kullanıldığında marjinal kemik kaybında az miktarda da olsa bir artış gözlenmiştir. Fakat iki grup arasında marjinal kemik kaybında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yine bu derlemede incelenen 2 çalışmaya göre ise splintlenen tutucular kullanıldıklarında 5 aylık takip periyodu sonucunda marjinal kemik kaybının istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha az olduğu bildirilmiştir (Jofre ve ark 2010, Krennmair ve ark 2012b).

Marjinal kemik kaybının incelendiği 6 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde splintlenen ve splintlenmeyen tutucu sistemlerin kullanımının marjinal kemik kaybı miktarında anlamlı bir fark oluşturmadığı görülmüştür (Gotfredsen ve Holm 2000, Jofre ve ark 2010, Krennmair ve ark 2012b, Stoker ve ark 2012, Elsyad ve Khirallah 2016).

3. 3. Yumuşak Doku Değişiklikleri

Birçok araştırmacı, farklı tutucu sistemlerine karşı yumuşak doku reaksiyonlarını da değerlendirmiştir. Hastalarda genellikle maksiller bölgede mukozit bulunduğu ve implantların çevresinde hiperplaziler gözlemlendiği bildirilmiştir (Trakas ve ark 2006, Buttel ve ark 2009).

Bu komplikasyonlar, implant destekli protezlerin yüksek miktarda tutuculuk sağlaması ve bu sebeple protezin altına yeterince tükürük sıvısının girememesi ile ilişkilendirilebilir. Tükürük sıvısının girememesi bölgedeki protez stomatitine neden olan mikroorganizmaların artışına sebep olmaktadır. Bu durum aynı zamanda hastalara protezlerini geceleri çıkarmaları açık ve net bir şekilde önerilmesine rağmen yarısı kadarının bu tavsiyeye uymamaları ile de ilişkilendirilebilir (Trakas ve ark 2006).

İmplant destekli hareketli protezlerde periimplant doku sağlığı, plak indeksinin, kanama indeksinin, dişeti indeksinin ve periodontal sond ile sulkus derinliğinin ölçülmesiyle incelenir (Keshk ve ark 2017). Manyetik tutucularda plak birikimi topuz tutuculara göre önemli ölçüde daha yüksektir (Trakas ve ark 2006). Fakat topuz tutucunun bar ile beraber kullanıldığı ve magnet tutucunun bar ile beraber kullanıldığı durumlarda herhangi bir farklılık gözlenmemiştir. Bu durum oluşturulan manyetik alan ile ilişkilendirilebilir.

Topuz tutucu ve bar tutucu her iki tasarımın da periimplant durumunda herhangi bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Ancak başka bir çalışma; topuz tutucu sistemlerde, iki implantın desteklediği tek bar tutucu ve dört implantın desteklediği üç bar tutucuya göre implant çevresinde daha az kanama olduğunu göstermiştir (Wismeijer ve ark 1999).

2011'de yayınlanan bir derleme, plak birikimi, yumuşak doku kanama eğilimi ve sulkus derinliği açısından topuz tutucu sistemi ile bar tutucu sistemi arasında önemli bir fark olmadığını bildirmiştir (Stoumpis ve Kohal 2011).

İmplant destekli hareketli protez kullanan hastalarda splintlenen ve splintlenmeyen tutucu sistemleri karşılaştırarak, hastaların 4, 12, 60 ve 120. ay sonunda periimplant dokuları değerlendirildiği; plak birikim indeksi, kanama eğilimi indeksi, sulkus derinliği ve vertikal kemik kayıplarının kaydedildiği çalışmada, süreç boyunca gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmediği bildirilmiştir (Naert ve ark 2004a).

Yapılan bir diğer çalışma, topuz tutucu sistemlerin uygulandığı durumlarda periimplant kemik kaybı daha fazla ve sondlama derinliği daha fazla görülmüştür. Bu çalışmada, bar tutucu sistemlerin uygulandığı implant destekli hareketli protezlerde inflamatuvar reaksiyonların sıklıkla görüldüğü bildirilmiştir. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı için implantı çevreleyen dokularda plak oluşumu ve kanamanın tutucu tipiyle ilgili olmadığı belirtilmiştir (Narhi ve ark 2008).

Bar tutucu sistemler ve topuz tutucu sistemlerin karşılaştırıldığı bir başka çalışmaya göre bar tutucu sistemlerin kullanıldığı durumlarda protezi destekleyen mukozada problem görülme sıklığı artmaktadır. Bar tutucu sistemlerde, implantı çevreleyen yumuşak dokuların temizlenebilirliğinin daha zor olması nedeniyle çevre dokularda perimukozit ve hiperplaziler gelişebildiği bildirilmiştir (Karabuda ve ark 2008).

3. 4. Protezin Bakım Gereksinimleri (İdame) ve Komplikasyonlar

Protezin bakım sıklıkları ve bakım gereksinimleri tutucu sistemin türü, tutucu sistemin bağlantı türü, implantların sayısı ve implantların pozisyonu

gibi birçok faktörden etkilenir (Assaf ve ark 2018). Kim ve arkadaşlarının 2012 yılında yayınladıkları bir derlemeye göre implant destekli hareketli protezlerde bakım gereksinimi sıklıkla matriks ya da klips yapılarının yeniden aktive edilmesi ile ilgilidir.

İmplant destekli hareketli protezlerde komplikasyon oluşma olasılığı implant destekli diğer protez tiplerine göre daha yüksektir (Goodacre ve ark 2003). İmplant destekli hareketli protezlerde görülen komplikasyonlar mekanik, protetik, biyolojik olmak üzere üç farklı grupta incelenebilir (Goodacre ve ark 2018). Mekanik komplikasyonlar; tutucu parçalarda tutuculuk kaybı (tutucunun aktiflenmesi ya da yenilenmesi), protez kaidesinin yenilenmesi ya da besleme yapılması, yapay dişlerde meydana gelen kırıklar, vida kırıkları ya da gevşemeleri olabilir.

2003 yılında yayınlanan bir çalışmaya göre implant destekli hareketli protezlerde görülen komplikasyonların, diğer protez tiplerine göre daha yüksek oranlarda olduğu tespit edilmiştir. Yine bu çalışmaya göre %30'luk bir insidansla tutuculuk kaybı, %19'luk bir insidansla besleme ihtiyacı, %17'lik insidansla tutucu parça hattı kırığı, %12'lik bir insidansla protez kırığı olduğu bildirilmiştir (Goodacre ve ark 2003).

2018 yılında Leao ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir derlemede, taranan literatürde belirlenen 39 komplikasyonun 21'i yani %54'ü splintlenen tutucu sistemlerde, 18'i yani %46'sı splintlenmeyen tutucu sistemlerde olduğu bildirilmiştir. İmplantların splintlendiği grupta en sık karşılaşılan komplikasyon tutucu klipsin kırılması ve astarlama yapılmasına ihtiyaç duyulması olduğu bildirilmiştir. İmplantların splintlenmediği durumda en sık karşılaşılan komplikasyon yapay dişlerde kırıkların oluşması olduğu bildirilmiştir. Bu meta-analizin sonuçlarına göre, splintli ve splintsiz gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (Leao ve ark 2018).

3. 4. 1. Tutuculuk/Retansiyon

İmplant destekli hareketli protez uygulamalarında seçilen tutucu sistem, proteze yeterli stabiliteyi kazandırabilecek kadar tutucu olmalı, ayrıca protezin hasta tarafından rahatça takıp çıkarılmasına imkân verebilmelidir. İmplant destekli hareketli protez uygulamalarında protezin idame gereksinimleri ve gelişebilecek komplikasyon oranları, tutucu sistemde meydana gelen tutuculuk kaybıyla orantılı şekilde artmaktadır (Goncalves ve ark 2020).

İmplant destekli hareketli protezlerde tutuculuk, tedavinin başarılı sayılabilmesi için en önemli faktörlerden biridir. İmplant destekli hareketli protezlerde en fazla karşılaşılan komplikasyon tutuculuk kaybıdır. Bu nedenle protezin uzun dönemde başarısı, tutucu sistemin uzun süre tutuculuk

gösterebilmesine bağlıdır (Choi ve ark 2017, Choi ve ark 2018). Trakas'a göre alt çene implant destekli hareketli protezlerde 20 N tutucu kuvvet yeterli retansiyonu sağlamaktadır (Trakas ve ark 2006). Fakat yapılan çalışmalarda tutucu kuvvetlerin, 3 N ile 85 N arasında çok geniş bir aralıkta değiştiği gösterilmiştir. Fonksiyon esnasında, protezin stabil kalabilmesi için tutucu kuvvetin en az 5-7 N değerlerinde olması gerektiği bildirilmiştir (Salehi ve ark 2019).

Tutucu sistemlerdeki tutuculuk kaybı ve aşınmalar sadece fonksiyon esnasında değil, protezin hasta tarafından takılıp çıkarılması esnasında da görülebilir (Alsabeeha ve ark 2009, Branchi ve ark 2010). Protezin hastaya tesliminden sonraki ilk yıl bakım ihtiyacı fazladır (Trakas ve ark 2006) ve ilk yılın sonunda tutucu sistemin tutuculuk miktarının değerlendirilmesi büyük önem taşır (Choi ve ark 2017).

Goncalves ve arkadaşları tarafından 2020 yılında yayınlanan; bar, o-ring ve topuz tutucu sistemlerin tutuculuk, marjinal kemik kaybı, çiğneme etkinliği ve hasta memnuniyeti açısından karşılaştırdığı derlemede taranan 3 çalışmada tutucu sistemlerin retansiyon kuvvetleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaların birisinde bar tutucuların diğerlerinden daha yüksek tutuculuk gösterdiği, diğer bir çalışmada topuz ve o-ring sistemin daha yüksek tutuculuk gösterdiği, diğer çalışmada ise bu üç sistemin benzer tutuculuk kuvvetleri gösterdiği bildirilmiştir (Goncalves ve ark 2020).

Tutuculuk miktarındaki kaybın etiyojisine bakıldığında birincil faktörün tutucu sistemlerdeki aşınmaya bağlı değişiklikler olduğu bildirilmiştir (Doukas ve ark 2008). Tutucu sistemlerin aşınması birçok faktörden etkilenir. İmplantların açılanmaları, implantlar arası mesafe ve uygulanan yer değiştirme kuvvetleri bu faktörlerdendir. Bunların yanı sıra tutucu sistemin tasarımı, tutucu sistemin boyutu ve üretildiği materyal de aşınma miktarını etkileyen önemli faktörlerdendir (Alsabeeha ve ark 2009).

3. 4. 2. İmplantlar arası mesafe

İmplantlar arasındaki mesafenin tutucu sistemlerin tutuculuğuna etkisini değerlendiren sınırlı sayıda çalışmada, tutucu sistemin bileşenlerinin aşınma miktarını ve sistemin tutuculuk kaybı miktarını etkilediği bildirilmiştir (Michelinakis ve ark 2006, Doukas ve ark 2008, Shayegh ve ark 2017).

Doukas ve arkadaşlarının 2008 yılında yayınladığı çalışmada; implantlar arasında üç farklı mesafede (19 mm, 23 mm, 29 mm) bar tutucu sistem, topuz tutucu ve miknatıs tutucu sistem değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya göre Hader bar/kırmızı klips ve Hader bar/sarı klips tutucu sistemler arasında, implantlar arasındaki mesafenin tutuculuğa olan etkisi anlamlı bulunmuştur (Doukas ve ark 2008). Michelinakis ve arkadaşlarının 2006 yılında yayınladığı benzer bir çalışmada yine implantlar arasında 19 mm,

23 mm ve 29 mm mesafe olduğu durumlarda değerlendirme yapılmıştır ve çalışmanın sonuçları, Doukas ve arkadaşlarının 2008 yılında yayınladığı çalışma ile benzer bulunmuştur (Michelinakis ve ark 2006).

Salehi ve arkadaşları (2019) ise 19 mm, 23 mm ve 29 mm gibi farklı mesafelerde yerleştirilen Locator ve topuz tutucu sistemlerin in vitro şartlarda 1 yıllık kullanımını simüle ettiği bir çalışma yapmışlardır. Çalışmadan elde edilen bulgulara göre implantlar arasındaki mesafenin tutuculuğa etkisinin anlamlı olduğu, her iki sistemdeki ortalama tutuculuk kuvvetlerinin bir yıllık simülasyon sonucunda her üç farklı mesafe için de yeterli olduğu görülmüştür (Salehi ve ark 2019).

İmplantlar arası mesafenin tutuculuk kuvvetleri üzerine potansiyel etkileri nadiren değerlendirilmiştir. Bu nedenle implantlar arasındaki mesafenin değerlendirildiği çalışmalara daha çok ihtiyaç vardır (Salehi ve ark 2019).

3. 4. 3. Tutucu sistemin üretildiği malzemenin türü

Tutucu sistem bileşenlerinin üretildiği malzemeler, uzun süreli fonksiyon altında yeterli tutuculuk sağlanmasına izin veren yapıda olmalıdır. Literatüre göre, ideal malzeme konusunda fikir birliği henüz yoktur. Tutucu sistemlerin aşınmalarının üretildikleri malzemeye göre karşılaştırıldığı bir çalışmada metal tutucu bileşenlerinin; plastik, lastik ve naylon gibi polimerik malzemelerden üretilenlere göre aşınmaya karşı daha dirençli oldukları ortaya konmuştur (Alsabeeha ve ark 2009).

Tutucu sistemlerin bileşenlerinin birleştirilip ayrılması esnasında mekanik stresler oluşur. Mekanik streslerin yanı sıra sıcaklık değişimleri ve kimyasal reaksiyonlar sonucu polimer malzemelerin yüzeylerinde değişiklikler meydana gelebilir (Passia ve ark 2016).

Splintlenmeyen tutucu sistemlerden olan CM-LOC sistemin tutucu bileşenlerinde, poli aril eter keton (PAEK) grubundan olan PEKK kullanılmaktadır (Passia ve ark 2016). PAEK grubundan olan materyaller kimyasal ve mekanik aşınmaya karşı yüksek direnç gösterirler. Bu özelliklerin yanı sıra gerilme, yorgunluk ve eğilme dayanımlarının yüksek olduğu bilinmektedir (Fuhrmann ve ark 2014). PEKK ve naylon tutucular arasında önemli derecede esneklik farkı bulunmaktadır. PEKK malzemesi sertliğini arttıran keto grubundan daha yüksek oranda içerdiğinden, daha az esneme özelliği gösterirler (Naguib ve ark 2019).

Naylon gibi poliamidler, PAEK grubu malzemelerle benzer fiziksel ve kimyasal özellikler göstermektedir (McKeen 2012, Fuhrmann ve ark 2014, Maniewicz ve ark 2020). Bütün bu benzerliklerine rağmen boyutsal stabiliteelerini ve esnekliklerini etkileyebilen su absorpsiyonlarında farklılık vardır (Maniewicz ve ark 2020). PAEK grubu malzemeler, naylonlardan

daha az su absorbe ederler (McKeen 2012, Fuhrmann ve ark 2014).

Novaloc sistemlerde PEEK matriksler kullanılmaktadır. Novaloc sistemlerde dayanaklar, ADLC yüzeylerle kaplıdır. Bu kaplamadaki amaç yüzey pürüzlülüğünün azaltılması ve tutucu bileşenlerin dayanımlarını arttırmaktır (de Souza ve ark 2018).

PEEK biyolojik uyumluluk, düşük plak afinitesi, diş yapılarına benzer özellikler ve görece estetik olmaları nedeniyle kullanılmaya başlanmış yeni malzemelerdendir. Fiziksel, kimyasal ve biyolojik özelliklerinin uygun olması nedeniyle implant destekli sabit ve hareketli protezlerde kullanılmaktadır (Bathala ve ark 2019).

Tutucu sistemlerin üretildiği malzemelerle ilgili çalışma sayısı henüz sınırlıdır. Novaloc sistemin sahip olduğu düşünülen avantajlarına rağmen, sistemin performansını değerlendiren daha fazla klinik çalışma yapılması gerekmektedir (de Souza ve ark 2018).

3. 4. 4. Tutucu sistem tasarımı

Gulizio ve arkadaşların 2005 yılında yayınladığı çalışmalarına göre; implant destekli hareketli protez uygulamalarında tutuculuğun devamlı sağlanabilmesi ve karşılaşılan komplikasyonların daha az sayıda tutulabilmesi için, tutucu sistem tasarımı daha basit ve daha az sayıda parçadan oluşmalıdır.

Topuz tutuculu sistemlerde matriksin patriks üzerinde yapabildiği rotasyon hareketi, paralel olmayan implantların açılarının tolere edilebilmesine olanak sağlar. Paralel duvarlı patriks yapısına sahip tutucular ve derin andırkat yapılarına sahip tutucular ise daha kısıtlı bir esneklik sağlar (Wiemeyer ve ark 2001, Alsabeeha ve ark 2009).

Locator tutucu sisteminde tutuculuk, hem dayanağın dış yüzündeki çıkıntıdan eksternal olarak hem de dayanağın oklüzalindeki girintiden internal olarak sağlanmaktadır (Lavery ve ark 2017). Ancak oklüzaldeki girintili yapının iyi temizlenemediği durumlarda bu bölgede biriken gıda artıkları ve plak, tutucu matriksin patrikse tam olarak oturamamasına neden olur ve tutuculuk kaybına yol açar. Bu sebeple geliştirilen alternatif sistemlerden Locator-Rtx sisteminde oklüzaldeki internal boşluk çok daha küçükken, CM-LOC tutucu sistemde bu boşluk hiç bulunmamaktadır (Zest Dental 2022).

3. 4. 5. Tutucu sistemin boyutu

Literatüre göre patriks yapının daha büyük olduğu tutucu sistemlerde tutuculuk kuvvetlerinin daha fazla olduğu bildirilmiştir. Bu durum büyük patriksli tutucularda, patriks ve matriksin sürtünme kuvveti oluşturdukları

yüzey alanının daha geniş olmasından kaynaklanmaktadır (Botega ve ark 2004). ERA ve Locator tutucu sistemlerde artan boyutlarda patriksler bulunmaktadır. Sistemde kullanılan naylon patriksler boyutlarındaki değişikliğe bağlı olarak farklı tutuculuk sergilemektedir ve farklı renk kodlarıyla kodlanırlar.

Bar tutuculu sistemlerde artan yüzey teması hem tutuculuk kuvvetlerini arttırır hem de splintlenmeyen tutucu sistemlere göre komplikasyon riskini azaltır (Nedir ve ark 2005).

KAYNAKÇA

- Takahashi T, Gonda T, Tomita A, Maeda Y, 2018. Effect of attachment type on implant strain in maxillary implant overdentures: comparison of ball, locator and magnet attachments. Part 2: palateless dentures. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 33(2): 357-364.
- Sadig W, 2009. A comparative in vitro study on the retention and stability of implant-supported overdentures. *Quintessence Int*, 40(4): 313-319.
- Rutkunas V, Mizutani H, Takahashi H, Iwasaki N, 2011. Wear simulation effects on overdenture stud attachments. *Dent Mater J*, 30(6): 845-853.
- Misch CE, 2005. *Dental Implant Prosthetics*. 1st Ed. St. Louis: Mosby Inc.
- Vere J, Bhakta S, Patel R, 2012a. Implant-retained overdentures: a review. *Dent Update*. 39:370-375.
- Trakas T, Michalakakis K, Kang K, Hirayama H, 2006. Attachment systems for implant retained overdentures: A literature review. *Implant Dent*, 15(1): 24-34.
- Shafie HR, 2013. *Clinical and laboratory manual of implant overdentures*, John Wiley & Sons.
- Anas El-Wegoud M, Fayyad A, Kaddah A, Nabhan A, 2017. Bar versus ball attachments for implant-supported overdentures in complete edentulism: A systematic review. *Clin Implant Dent Relat Res*, 20(2): 243-250.
- Warreth A, Alkadhimi AF, Sultan A, Byrne C, Woods E, 2015. Mandibular implant-supported overdentures: attachment systems, and number and locations of implants Part II. *J Ir Dent Assoc*, 61(3): 93-97.
- Kobayashi M, Srinivasan M, Ammann P, Perriard J, Ohkubo C, Muller F, 2014. Effects of in vitro cyclic dislodging on retentive force and removal torque of three overdenture attachment systems. *Clin Oral Implants Res*, 25(4): 426-434.
- Choi JW, Bae JH, Jeong CM, Huh JB, 2017. Retention and wear behaviors of two implant overdenture stud-type attachments at different implant angulations. *J Prosthet Dent*, 117(5): 628-635.
- Sultana N, Bartlett DW, Suleiman M, 2017. Retention of implant-supported overdentures at different implant angulations: Comparing Locator and ball attachments. *Clin Oral Implants Res*, 28(11): 1406-1410.
- Shastry T, Anupama NM, Shetty S, Nalinakshamma M, 2016. An in vitro comparative study to evaluate the retention of different attachment systems used in implant-retained overdentures. *J Indian Prosthodont Soc*, 16(2): 159-66.
- Salehi R, Shayegh SS, Johnston WM, Hakımaneh SMR, 2019. Effects of interimplant distance and cyclic dislodgement on retention of Locator and ball attachments: An in vitro study. *J Prosthet Dent*, 122(6): 550-556.

- Zou D, Wu Y, Huang W, Wang F, Wang S, Zhang Z, 2013. A 3-year prospective clinical study of telescopic crown, bar, and Locator attachments for removable four implant-supported maxillary overdentures. *Int J Prosthodont*, 26(6): 566-573.
- Awad MA, Lund JP, Shapiro SH, Locker D, Klemetti E, Chegade A, 2003. Oral health status and treatment satisfaction with mandibular implant overdentures and conventional dentures: A randomized clinical trial in a senior population. *Int J Prosthodont*, 16(4): 390-396.
- Barao VAR, Delbena JA, Lima J, Cabral T, Assuncao WG, 2013. Comparison of different designs of implant-retained overdentures and fixed full-arch implant-supported prosthesis on stress distribution in edentulous mandible-a computed tomography-based three-dimensional finite element analysis. *J Biomech*, 46(7): 1312-1320.
- Preiskel HW, 2004. *Magnetic Applications in Clinical Dentistry*, In: *New Magnetic Applications in Clinical Dentistry*, Chicago, Quintessence Pub Co.
- Chung KH, Chung CY, Cagna DR, Cronin RJ, 2004. Retention characteristics of attachment systems for implant overdentures. *J Prosthodont*, 13(4): 221-226.
- Naert I, Alsaadig, Quirynen M, 2004b. Prosthetic aspects and patient satisfaction with two -implant-retained mandibular overdentures: A 10-year randomized clinical study. *Int J Prosthodont*, 17(4): 401-410.
- Cune M, van Kampen F, van der Bilt A, Bosman F, 2005. Patient satisfaction and preference with magnet, bar-clip, and ball-socket retained mandibular implant overdentures: A cross-over clinical trial. *Int J Prosthodont*, 18(2): 99-105.
- Landa LS, Cho SC, Froum SJ, Elian N, Tarnow DP, 2001. A prospective 2-year clinical evaluation of overdentures attached to nonsplinted implants utilizing ERA attachments. *Pract Proced Aesthet Dent*, 13(2): 151-157.
- Petropoulos VC, Mante FK, 2011. Comparison of retention and strain energies of stud attachments for implant overdentures. *J Prosthodont*, 20(4): 286-293.
- Heckmann SM, Schrott A, Graef F, Wichmann MG, Weber HP, 2004. Mandibular two-implant telescopic overdentures. *Clin Oral Implants Res*, 15(5): 560-569.
- Romanos GE, May S, May D, 2011. Treatment concept of the edentulous mandible with prefabricated telescopic abutments and immediate functional loading. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 26(3): 593-597.
- Daou EE, 2015. Biomaterial aspects: A key factor in the longevity of implant overdenture attachment systems. *J Int Soc Prev Community Dent*, 5(4): 255-262.
- Liu W, Zhang X, Qing H, Wang J, 2020. Effect of locator attachments with different retentive forces on the stability of 2-implant-retained mandibular over-

denture. *J Prosthet Dent*, 124(2): 224- 229.

Minguez-Tomas N, Alonso-Perez-Barquero J, Fernandez-Estevan L, Vicente-Escuder A, Selva-Otaolaurruchie J, 2018. In vitro retention capacity of two overdenture attachment systems: Locator® and Equator®. *J Clin Exp Dent*, 10(7): 681-686.

Zest Anchors LLC, 2022a. Locator implant attachment system. Erişim: [<https://www.zestdent.com/index.php/locator-implant-attachment-system.html>]. Erişim tarihi: 20.10.2022.

Laverty DP, Green D, Marrison D, Addy L, Thomas MBM, 2017. Implant retentive systems for implant-retained overdentures. *Br Dent J*, 222(5): 347-359.

Vere J, Hall D, Patel R, Wragg P, 2012b. Prosthodontic maintenance requirements of implant-retained overdentures using the locator attachment system. *Int J Prosthodont*, 25(4): 392– 394.

Miler AMQP, Correia ARM, de Castro Rocha JM, Campos JCR, da Silva MHGF, 2017. Locator® attachment system for implant overdentures: A systematic review. *Stomatologija*, 19(4): 124-129.

Zest Dental Solutions, 2022, Erişim: https://zestdent-cms.s3.us-west-2.amazonaws.com/L9721+REV+F_R-Tx+Brochure_PressQuality.pdf Erişim Tarihi: 21.10.2022

Zest Anchors LLC, 2022b. Locator R-Tx removable attachment system. Erişim: [<https://www.zestdent.com/index.php/locator-r-tx-removable-attachment-system.html>]. Erişim tarihi: 20.10.2022.

Rhein'83, 2022. OT Equator castable. Erişim: [<https://www.rhein83.com/en/portfolio/ot-equator-castable/>]. Erişim tarihi: 20.10.2022.

Maniewicz S, Badoud I, Herrmann FR, Chebib N, Ammann P, Schimmel M, Muller F, Srinivasan M, 2020. In vitro retention force changes during cyclic dislodging of three novel attachment systems for implant overdentures with different implant angulations. *Clin Oral Implants Res*, 31(4): 315-327.

Cendres+Metaux Medtech, 2022. CM LOC® The anchor system. Erişim: [<https://www.cmsa.ch/en/medtech/products/prostheticline/implantology/cm-locr/>]. Erişim tarihi: 20.10.2022.

Straumann, 2022. Straumann Novaloc downloads, documents. Erişim: [https://www.straumann.com/content/dam/mediacenter/straumann/en/documents/catalog/product-catalog/452.200-en_interactive.pdf]. Erişim tarihi: 20.10.2022.

Goodacre CJ, Goodacre BJ, 2017. Fixed vs removable complete arch implant prostheses: A literature review of prosthodontic outcomes. *Eur J Oral Implantol*, 10(1): 13-34.

Gotfredsen K, Holm B, 2000. Implant-supported mandibular overdentures retained with ball or bar attachments: a randomized prospective 5-year study. *Int J Prosthodont*, 13(2): 125-130.

- Leao RS, Moraes SLD, Vasconcelos BCE, Lemos CAA, Pellizzer EP, 2018. Splinted and unsplinted overdenture attachment systems: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Rehabil*, 45(8): 647-656.
- Jofre J, Cendoya P, Munoz P, 2010. Effect of splinting mini-implants on marginal bone loss: a biomechanical model and clinical randomized study with mandibular overdentures. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 25(6): 1137-1144.
- Krennmair G, Suto D, Seemann R, Prieslinger E, 2012b. Removable four implant-supported mandibular overdentures rigidly retained with telescopic crowns or milled bars: A 3-year prospective study. *Clin Oral Implants Res*, 23(4): 481-488.
- Stoker G, van Waas R, Wismeijer D, 2012. Long-term outcomes of three types of implant-supported mandibular overdentures in smokers. *Clin Oral Implants Res*, 23(8): 925-929.
- Elsyad MA, Khrallah AS, 2016. Circumferential bone loss around splinted and nonsplinted immediately loaded implants retaining mandibular overdentures: A randomized controlled clinical trial using cone beam computed tomography. *J Prosthet Dent*, 116(5): 741-748.
- Buttel AE, Buhler NM, Marinello CP, 2009. Locator or ball attachment: A guide for clinical decision making. *Schweiz Monatsschr Zahnmed*, 119(9): 901-918.
- Keshk AM, Alqutaibi AY, Algabri RS, Swedan MS, Kaddah A, 2017. Prosthodontic maintenance and peri-implant tissue conditions for telescopic attachment-retained mandibular implant overdenture: Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Dent*, 11(4): 559-568.
- Wismeijer D, Van Waas MA, Mulder J, Vermeeren JI, Kalk W, 1999. Clinical and radiological results of patients treated with three treatment modalities for overdentures on implants of the ITI® Dental Implant System. A randomized controlled clinical trial. *Clinical oral implants research*, 10(4), 297-306.
- Stoumpis C, Kohal RJ, 2011. To splint or not to splint oral implants in the implant-supported overdenture therapy? A systematic literature review. *J Oral Rehabil*, 38(11): 857-869.
- Naert I, Alsaadig, Quirynen M, 2004b. Prosthetic aspects and patient satisfaction with two -implant-retained mandibular overdentures: A 10-year randomized clinical study. *Int J Prosthodont*, 17(4): 401-410.
- Narhi TO, Hevinga M, Voorsmit RA, Kalk W, 2008. Maxillary overdentures retained by splinted and unsplinted implants: A retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 16(2): 259- 266.
- Karabuda C, Yaltrık M, Bayraktar M, 2008. A clinical comparison of prosthetic complications of implant-supported overdentures with different attachment systems. *Implant Dent*, 17(1): 74-81.
- Assaf A, Daas M, Boittin A, Eid N, Postaire M, 2018. Prosthetic maintenance of

- different mandibular implant overdentures: A systematic review. *J Prosthet Dent*, 118(2): 144-152.
- Kim HY, Lee JY, Shin SW, Bryant SR, 2012. Attachment systems for mandibular implant overdentures: A systematic review. *J Adv Prosthodont*, 4(4): 197-203.
- Goodacre CJ, Bernal G, Rungcharassaeng K, Kan JY, 2003. Clinical complications with implants and implant prostheses. *The Journal of prosthetic dentistry*, 90(2), 121-132.
- Goodacre BJ, Goodacre SE, Goodacre CJ, 2018. Prosthetic complications with implant prostheses (2001-2017). *Eur J Oral Implantol*, 11(1): 27-36.
- Goncalves F, Campestrini VLL, Rigo-Rodrigues MA, Zanardi PR, 2020. Effect of the attachment system on the biomechanical and clinical performance of overdentures: A systematic review. *J Prosthet Dent*, 123(4) :589-594.
- Choi JW, Yun BH, Jeong CM, Huh JB, 2018. Retentive properties of two stud attachments with polyetherketoneketone or nylon insert in mandibular implant overdentures. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 33(5): 1079-1088.
- Alsabeeha NH, Payne AG, Swain MV, 2009. Attachment systems for mandibular two- implant overdentures: A review of in vitro investigations on retention and wear features. *Int J Prosthodont*, 22(5): 429-440.
- Branchi R, Vangi D, Virga A, Guertin G, Fazi G, 2010. Resistance to wear of four matrices with ball attachments for implant overdentures: A fatigue study. *J Prosthodont*, 19(8): 614- 619.
- Doukas D, Michelinakis G, Smith PW, Barclay CW, 2008. The influence of interimplant distance and attachment type on the retention characteristics of mandibular overdentures on 2 implants: 6-month fatigue retention values. *Int J Prosthodont*, 21(2): 152-154.
- Michelinakis G, Barclay CW, Smith PW, 2006. The influence of interimplant distance and attachment type on the retention characteristics of mandibular overdentures on 2 implants: initial retention values. *Int J Prosthodont*, 19(5): 507-512.
- Shayegh SS, Hakımaneh SMR, Baghani MT, Shıdfar S, Kashi FK, Zamanian A, 2017. Effect of inter implant distance and cyclic loading on the retention of overdenture attachments. *J Contemp Dent Pract*, 18(11): 1078-1084.
- Passia N, Ghazal M, Kern M, 2016. Long-term retention behaviour of resin matrix attachment systems for overdentures. *J Mech Behav Biomed Mater*, 57: 88-94.
- Fuhrmann G, Steiner M, Wolf SF, Kern M, 2014. Resin bonding to three types of polyaryletherketones (paeks)-durability and influence of surface conditioning. *Dent Mater*, 30(3): 357-63.
- Naguib AA, El Khourazaty NS, El Monaem AA, 2019. Cost-effectiveness of CM-LOC attachment versus ball attachment retaining single implant mandibu-

- lar overdentures. *Maced J Med Sci*, 7(21): 3655-3658.
- McKeen L, 2012. *Film Properties of Plastics and Elastomers*. 3rd Ed. United States of America: Elsevier, pp. 157-188.
- de Souza RF, Bedos C, Esfandiari S, Makhoul NM, Dagdeviren D, Nader SA, Jabbar AA, Feine JS, 2018. Single-implant overdentures retained by the Novaloc attachment system: Study protocol for a mixed-methods randomized cross-over trial. *Trials*, 19(1): 243.
- Bathala L, Majeti V, Rachuri N, Singh N, Gedela S, 2019. The role of polyether ether ketone (peek) in dentistry- a review. *J Med Life*, 12(1): 5-9.
- Gulizio MP, Agar JR, Kelly JR, Taylor TD, 2005. Effect of implant angulation upon retention of overdenture attachments. *J Prosthodont*, 14(1): 3-11.
- Wiemeyer AS, Agar JR, Kazemı RB, 2001. Orientation of retentive matrices on spherical attachments independent of implant parallelism. *J Prosthet Dent*, 86(4): 434-437.
- Botega DM, Mesquita MF, Henriques GE, Vaz LG, 2004. Retention force and fatigue strength of overdenture attachment systems. *J Oral Rehabil*, 31(9): 884-889.
- Nedir R, Bischof M, Szmukler-Moncler S, Belser UC, Samson J, 2005. Prosthetic complications with dental implants: From an up-to-8-year experience in private practice. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 21(6): 919-928.



BÖLÜM 8

KOAH OLAN BİREYLERİN PULMONER REHABİLİTASYONUNDA SANAL GERÇEKLİK

*Cansu ÖZDEMİR¹, Gülşah BARĞI²,
Betül TAŞPINAR³*

1 Fzt, İzmir Demokrasi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İzmir- ORCID ID: 0009-0000-8908-5941

2 Doç. Dr., İzmir Demokrasi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, İzmir- ORCID ID: 0000-0002-5243-3997

3 Prof. Dr., İzmir Demokrasi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, İzmir- ORCID ID: 0000-0002-3106-2285

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOAH) kronik bronşit ve amfizeme bağlı olarak hava yollarında ortaya çıkan hava akımı kısıtlanması olduğu ilk defa 1995 yılında rehberlerde bildirilmiştir (Siafakas ve ark., 1995, ss. 1398-1420). Akciğer alveollerinde meydana gelen bu hava akımı kısıtlanması geri dönüşsüz olduğundan hastalık ilerleyicidir. Ayrıca KOAH zararlı parçacık ve gazlara karşı akciğerde meydana gelen anormal inflamatuvar cevapla da ilişkilidir (Tatlıcıoğlu, 2007, ss. 303-318). Özetle, KOAH geri dönüşü olmayan havayolu obstrüksiyonu ile karakterize olan hava akımı kısıtlanmasıdır (Celli ve ark., 2015, ss. 159-169).

KOAH, dünya genelinde önemli bir mortalite nedeni olarak kabul edilir. Görülme sıklığı her geçen gün tüm dünyada artmaktadır. Türkiye’de kesin veriler bulunmasa da 2012’de yayınlanan tahminlere göre Türkiye’de yaşayan 2,5-3 milyon KOAH olan bireyin bulunduğu ve yılda 26 binden fazla KOAH olan bireyin yaşamını yitirdiği bilinmektedir (Demirkol ve ark., 2012, ss. 87-92). KOAH bu sebeple önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (Aldağ ve ark., 2014, ss. 3-11). Epidemiyolojik çalışmalar, KOAH’ın görülme sıklığının bireylerin gelir düzeyine bağlı olarak yaşanan bölgelere göre farklılık yarattığını göstermektedir ve genellikle KOAH sosyo-ekonomik düzeyin düşük olduğu ülkelerde daha yaygındır (Türk Toraks Derneği, 2017, ss. 34-42). KOAH’ın giderek artan bir sağlık sorunu olmasının temel nedenleri arasında bireyler arasında sigara içme alışkanlığının yaygınlaşması ve yaşlı nüfusun artması yer almaktadır. Geçmişte erkeklerin kadınlara göre sigara içme oranlarının daha yüksek olması nedeniyle KOAH, özellikle erkeklerde daha sık görülmekteydi. Ancak günümüzde kadınların sigara içme oranlarının da artması ve sosyal hayatta daha aktif olarak yer almaları sebebiyle KOAH olan kadınların sayısı da artmıştır (Kocabaş ve ark., 2014, ss. 15). Bu nedenle, KOAH’ın yayılmasını önlemek ve bu önemli sağlık sorunuyla mücadele etmek için sigara içme alışkanlığının azaltılması önemli bir basamaktır.

KOAH’ın Patofizyolojisi

KOAH’ta, büyük ve küçük hava yollarındaki hava akımının azalması, parankimal değişiklikler, gaz değişim sorunları, artan mukus üretimi, vasküler değişiklikler ve tüm bu olayların sonucunda gelişen pulmoner hipertansiyon gibi patofizyolojik süreçler temel rol oynar (Yıldırım, 2002, ss. 55-65). Santral hava yollarında; mukus bezlerinde hipertrofi, bronş duvarında kalınlaşma, inflamasyona bağlı olarak kartilaj ve epitel hücrelerinde atrofî, goblet hücre sayısında artış, silyalı hücrelerde azalma ve skuamöz metaplazi gibi değişiklikler gözlenir. Periferik hava yollarında ise mukus plakları, goblet hücre metaplazisi, fibrozis, bronşiollelerin daralması ve bronşioalveoler bağlantılarda hasar meydana gelir. Gaz değişim anormal-

likleri, oksijen eksikliği ve karbondioksit seviyelerinin yükselmesine yol açar. Solunum mekanizmasında meydana gelen bu değişiklikler, pulmoner hiperinflasyon, hızlı ve yüzeysel solunum, gaz alışverişinin bozulması ve solunum yetmezliği gibi etkilere neden olabilir (Başyigit, 2010, ss. 113-118; Kocabaş ve ark., 2014, ss. 15). KOAH'ta görülen mukus sekresyonundaki artış, goblet hücrelerinin sayısının ve fonksiyonlarının artmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Bu durum hava yolu obstrüksiyonuna kısmen katkıda bulunur. Ayrıca artan mukus üretimi, mukosilyer aktiviteyi de etkileyebilir. Bu değişiklikler, hastalarda öksürük ve balgam gibi semptomların ortaya çıkmasına neden olabilir (Kotz ve ark., 2011, ss. 243-249). KOAH'ın ileri evrelerinde, vasküler yapıların etkilenmesi ve pulmoner vasküler yatakta kayba neden olan diğer değişikliklere bağlı olarak küçük pulmoner arterlerde hipoksik vazokonstrüksiyon ve düz kas kitlesi artar. Sonuçta bu durum KOAH olan bireylerde pulmoner hipertansiyonun gelişimine yol açar. Özellikle arter kan gazı analizinde PaO₂ düzeyi 60 mmHg'nın altında olan bireylerde pulmoner hipertansiyon daha sık görülür ve bu bireylerde pulmoner hipertansiyonun varlığı hastalığın daha ciddi bir seyir gösterdiğini ve bireyin daha kötü bir prognoza sahip olduğunu gösterir. Ayrıca KOAH olan bireylerde pulmoner hipertansiyon gelişmeden önce, artan yüke bağlı olarak sağ ventrikül işlevleri bozulabilmektedir. KOAH olan bireylerde sistemik inflamasyon da görülür; bu inflamasyon periferik kaslara, sistemik damarlara ve periferik kan dolaşımına etki eder. Sonuçta bireylerde zamanla egzersiz kapasitesi azalır, kaşeksi, anemi, depresyon ve kardiyovasküler hastalıklar gibi çeşitli bozukluklar görülür (Skjørtén ve ark., 2017, ss. 91-100). Tüm bu bozukluklar göz önüne alındığında KOAH olan bireylerde sadece solunum sistemine odaklanmak yerine tüm sistemlere yönelik bütüncül yaklaşımlara yönelinmelidir.

KOAH'ın Klinik Belirtileri

KOAH olan bireylerde ilk ve yaygın olarak öksürük görülür. Bunu sıklıkla koyu ve mukoid özellikteki balgam ve nefes darlığı takip eder. Bu bireylerde zamanla semptomlar kötüleşir ve ilerleyici obstrüksiyon, dispne, kas zayıflığı, egzersiz kapasitesinde azalma, psiko-sosyal sorunlar, günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlılık ve yaşam kalitesinde kötüleşme gibi problemler görülür (Casaburi ve ark., 2009, ss. 1329-1335).

KOAH'ta Tedavi

KOAH olan bireylerin tedavisinde temel amaç; semptomların şiddetini azaltmak, alevlenmeleri önlemek ve hastalığın seyrini iyileştirmektir. Bu amaçlara yönelik olarak KOAH olan bireylerin tedavisi genel olarak temelde farmakolojik yöntemleri, sigara bırakma programlarını, solunum terapilerini ve oksijen desteğini içerir (Casaburi ve ark., 2009, ss. 1329-

1335). Ayrıca bu bireylerde sigara, mesleki toz, duman, gazlar ve iç/dış hava kirliliği gibi çevresel etkenlere maruziyet gibi risk faktörlerinin en erken dönemde belirlenerek azaltılması önemlidir. Farmakolojik yöntemler arasında β 2-agonistler, antikolinergikler, fosfodiesteraz inhibitörleri, inhale steroidler ve bunların kombinasyonları yer alır. Non-farmakolojik KOAH tedavisi, hastalık hakkında bireylerin bilgilendirmesini ve pulmoner rehabilitasyon uygulamalarını içerir (Türk Toraks Derneği, 2017, ss. 34-42). KOAH'ın cerrahi tedavi seçenekleri arasında da büllektomi, akciğer volümünü azaltma cerrahisi ve akciğer transplantasyonu bulunur (Erdoğan ve ark., 2008, ss. 701-717).

KOAH Olan Bireylerde Pulmoner Rehabilitasyon

Pulmoner rehabilitasyon, KOAH gibi solunum hastalıklarının tedavisinin ayrılmaz bir parçasıdır (Bolton ve ark., 2013, ss. 1-30). Pulmoner rehabilitasyon detaylı bir hasta değerlendirmesi, çeşitli egzersiz programları, eğitim seansları ve psikososyal destek programlarını içerir (Ries ve ark., 2007, ss. 4-42). Multidisipliner bir ekip tarafından uygulanan pulmoner rehabilitasyon hem hastalar hem de hastaların aileleri için çok yönlü bir hizmet sürecini kapsar (Fishman, 1994, ss. 825-833). Pulmoner rehabilitasyonun temel hedefleri, hastalığın fizyo- ve psiko-patolojik etkilerini kontrol altına almak veya tersine çevirmek, hastaların maksimum fonksiyonel kapasitesine ulaşmalarını sağlamaktır. Pulmoner rehabilitasyon programı, hasta uyumunu ve katılımını artırmak, maliyetleri düşürmek amacıyla genellikle hastanede, hastane dışındaki merkezlerde ve/veya evde uygulanabilir Pulmoner rehabilitasyonun ana unsuru basit ve anlaşılır bir hasta eğitimidir (Kokmaz ve ark., 2013, ss. 125-135). Pulmoner rehabilitasyon uygulamalarını takiben bireylerde nefes darlığı ve yorgunluk azalır, egzersiz ve fiziksel kapasite artar, yaşam kalitesi iyileşir (Gloeckl ve ark., 2018, ss. 117-123). Pulmoner rehabilitasyon kapsamında yaygın olarak aşağıdaki uygulamalar kullanılmaktadır:

1) Aerobik egzersizler: Akciğer hastalıklarında alt ekstremitelerde görülen kas zayıflığı, bu bireylerde egzersiz kapasitesi ve yürüme mesafesinin azalmasına neden olan önemli bir faktördür (Gosker ve ark., 2008, ss. 693-694). Bu nedenle alt ekstremitte egzersizleri, pulmoner rehabilitasyon programlarının temel parçasıdır. Alt ekstremitelere yönelik egzersizler, özellikle koşu bandı ve/veya bisiklet ergometresi üzerinde veya açık alanda yürüyüş şeklinde gerçekleştirilir. Yani geniş kas gruplarını içerecek şekilde tasarlanır. Bu eğitim programları, periferik kas zayıflığına sahip olan hastalarda kas kuvvetini ve dayanıklılığını artırır, kardiyovasküler dayanıklılığı ve yaşam kalitesini iyileştirir, dispne algısını azaltır (Porto ve ark., 2009, ss. 21-26). Orta, ağır ve çok ağır KOAH olan bireylerde üst ve alt ekstremitte egzersiz testlerinde dinamik hiperinflasyonun benzer oldu-

ğu gösterilmiştir. Ancak, üst ekstremitelerde egzersiz testlerinde solunum sayısı artarken tidal volüm azalmaktadır. Bu sebeple KOAH olan bireylerde üst ekstremiteleri içeren egzersizlerin yapılması da önerilmektedir. KOAH olan bireylerde uygulanan üst ekstremitelerde egzersizleri kol kas kuvvetini, egzersiz kapasitesini ve fonksiyonel işlevleri düzeltir, günlük yaşam aktivitelerini kolaylaştırır (Hannink ve ark., 2011, ss. 996-1001).

2) Kuvvetlendirme egzersizleri: Bu egzersizler, pulmoner rehabilitasyon programlarında genellikle aerobik egzersiz eğitimiyle birleştirilir. Özellikle kas zayıflığı belirgin olan KOAH olan bireylerde, aerobik ve kuvvetlendirme egzersizlerinin bir arada uygulanmasıyla, kas kuvveti, egzersiz performansı ve yaşam kalitesi belirgin şekilde iyileşir. Bu egzersizler, el ve ayak bileği ağırlıkları, serbest ağırlıklar, makineler, vücut ağırlığı ve tekrarlı direnç uygulamaları gibi çeşitli yöntemlerle gerçekleştirilebilir. Program oluşturulurken, egzersiz seçimi ve güvenlik önlemleri göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca, kullanılan direnç tipi, set sayısı ve egzersizler arasındaki dinlenme süresi de dikkatli planlanmalıdır. KOAH olan bireylerde kuvvetlendirme egzersizleri için iki-üç dakikalık kısa dinlenme aralıklarına sahip uzun setler önerilmektedir (Kraemer ve ark., 2009, ss. 687-708). En uygun eğitim sıklığı 4-5 defa/hafta şeklindedir ancak 1-2 defa/hafta şeklinde yapılan uygulamalar bile bu bireylerde kas kuvvetini korumak için yeterli olabilmektedir. Kas dayanıklılığını artırmak için düşük yoğunluklu egzersizler tercih edilir; bunlar 20-30 tekrar/set ve 10-15 saniye dinlenme aralığı ile gerçekleştirilir. Haftada 2-3 gün uygulanan, bir maksimum tekrarın %50-85'indeki yoğunlukta, 2-3 setlik ve 10 tekrarlı egzersizlerle kas kuvvetinde iyileşme sağlanabilmektedir (Casaburi ve ark., 1997, ss. 1541-1551).

3) Solunum egzersizleri: Solunum egzersizleri, solunum kontrolünü sağlamak, akciğerlerin havalanmasını artırmak, ateletazileri açmak, sekresyonların atılımını kolaylaştırmak, solunum kaslarının kuvvetini ve dayanıklılığını artırmak, solunum kaslarının uzunluk-gerilim ilişkisini düzeltmek ve/veya solunum kapasitesini artırmayı amaçlar. Sonuçta, KOAH olan bireylerde dispne azalır, solunum kaslarının kuvveti ve dayanıklılığı artar, egzersiz kapasitesi artar ve yaşam kalitesi iyileşir. Özellikle inspiratuar kas zayıflığı bulunan KOAH olan bireylere hem genel egzersiz eğitim programı hem de inspiratuar kas eğitimi uygulanması önerilir (Gosselink ve ark., 2011, ss. 413-425).

4) Bronşiyal Hijyen Teknikleri: Bu teknikler arasında yaygın olarak postüral drenaj, manuel teknikler, huffing, öksürme ve yardımcı cihazların kullanımı yer almaktadır. Bu yöntemlerin genel olarak amacı küçük ve büyük hava yollarında artmış olan bronşiyal sekresyonların daha merkezi hava yollarına taşınmasını sağlayarak akciğerlerden uzaklaştırmaktır (Karaduman A., 2017, ss. 343-356).

5) Sanal Gerçeklik: Son yıllarda yeni teknolojilerin ortaya çıkmasıyla birlikte, araştırmacılar hem klinik hem de ekonomik açıdan rehabilitasyon süreçlerini geliştirmeye yönelik farklı çözümler üzerinde çalışmaktadırlar. Bu çözümler arasında KOAH'ın kendi kendini yönetmesine yardımcı olmak amacıyla geliştirilen mobil uygulamalar, birden fazla sensörün kullanıldığı tele-izleme sistemleri ve egzersiz eğitimi için dijital platformlar bulunmaktadır. Bu platformların yaygınlaşmasıyla birlikte, sanal gerçeklik uygulamaları da rehabilitasyon süreçlerine klinik ve ekonomik açıdan olumlu bir katkıda bulunmuştur (Özyılmaz ve ark., 2007, ss. 162-188).

Sanal Gerçeklik, teknoloji kullanılarak oluşturulan senaryolar ile gerçek dünyanın ve hayalin birleştirilmesi olarak tanımlanabilir (Mihelj ve ark., 2014, ss. 1-16). Kişiselleştirilmiş tedavilerin, performans izleme işlevinin ve nicel ölçümün sağlanması amacıyla kullanılan egzersiz eğitimi güçlendiren ve umut vaat eden bir araçtır (Rizzo ve ark., 2005, ss. 119-146). Jacobson, dört farklı sanal gerçeklik türünü tanımlamıştır (Jacobson, 1993):

5.1. Sürükleyici sanal gerçeklik: Kullanıcıyı tamamen farklı bir sanal ortama taşıyan ve gerçek dünyayı tamamen dışlayan bir deneyim sunar. Sürükleyici sanal gerçeklik, genellikle başa takılan ekranlar, fiber optik kablolardan yararlanan eldivenler, konum izleme cihazları ve üç boyutlu ses sistemleri gibi ekipmanlar kullanarak kullanıcının gerçeklik hissini artırmayı amaçlayan bir teknolojidir (Tao ve ark., 2021, ss. 1-21).

5.2. Masaüstü sanal gerçeklik: Daha düşük maliyetli oyun konsolları gibi cihazlar aracılığıyla kullanılan ve kullanıcıyı sanal bir dünyaya taşıyan bir deneyimdir. Genellikle kullanıcı tarafından takılan bir kulaklık aracılığıyla sağlanır ve sorunsuz bir kullanıcı deneyimi yaratmak için özellikle grafik işleme yeteneği gibi önemli bir işlem gücü gerektirir. Mobil sürümleri bulunmasına rağmen, genellikle taşınabilirlikleri sınırlıdır (Landscape Institute, 2019, ss. 5-10).

5.3. Artırılmış sanal gerçeklik: Bilgisayar tarafından oluşturulan verilerin gerçek dünyadaki bir görüntü ile birleştirildiği bir deneyimi ifade eder. Artırılmış gerçeklik alanında birçok çalışma bulunmasına rağmen, artırılmış gerçekliği tanımlayan kavramlar değişkenlik göstermektedir. Genel bir tanımıyla, artırılmış gerçeklik dijital materyalleri gerçek dünyadaki nesnelere yansıtarak kullanıcıya etkileşimli bir deneyim sunan bir teknoloji bütünüdür ifade eder (Sumardani ve ark., 2020, ss. 13-14). Gerçek ve sanal nesnelere bir araya getirilmesiyle oluşturulan artırılmış gerçeklik, kullanıcılar için etkileşimli bir deneyim sağlar (Stapleton ve ark., 2006, ss. 329-351).

5.4. Simülasyon (karma) sanal gerçeklik: Gerçek nesnelere ve ortamların sanal insanlar veya yerlerle birleştiği, insanlar veya yapay zekâ tarafından kontrol edilen karma bir deneyimi temsil eder. Karma gerçeklik,

gerçek dünyadan başlayarak sanal gerçeklik ve artırılmış gerçeklik gibi diğer gerçeklik türlerini içeren ve bu farklı gerçeklik deneyimlerini birleştiren bir süreci ifade etmektedir. Özetle karma gerçeklik, video tabanlı grafiklerden oluşturulmuş görüntüler ile grafiklere dayalı video görüntüler arasındaki tüm sürekliliği içerir. Sanal gerçeklik sistemlerinin de kullanıldığı karma gerçeklik sistemleri, eğlenceden oyunlara kadar birçok farklı uygulama alanına sahiptir (Avcı ve ark., 2019, ss. 68-83).

KOAH veya benzer solunum hastalıkları için sanal gerçeklik tabanlı rehabilitasyon sistemlerinin güçlü yönleri Amerikan Toraks Derneği ve Avrupa Solunum Derneği tarafından sağlanan standart pulmoner rehabilitasyon protokollerine dayanarak açıklanabilir (Colombo ve ark., 2022, ss. 119-133).

✓ **Farklı egzersiz seçenekleri:** Sanal gerçeklik sistemi, farklı hastaların ihtiyaçlarını karşılayacak şekilde çeşitli egzersiz seçenekleri sunabilir. Örneğin, sabit bir bisiklette bisiklete binmek yerine, bisiklet egzersizini yapmak istemeyen hastalar için alternatif aktiviteler sunabilir.

✓ **Nefes egzersizleri:** Sanal gerçeklik, hastalara nefes egzersizlerini öğretmek ve uygulamak için etkili bir araç olabilir. Özellikle pursed-lip solunumu, huffing ve öksürme gibi özel nefes tekniklerini öğretmek için interaktif görsel ve işitsel geri bildirimler sunabilir (Colombo ve ark., 2022, ss. 119-133).

✓ **Kişiselleştirilmiş tedavi:** Sanal gerçeklik sistemleri, hastaların bireysel ihtiyaçlarına ve seviyelerine uyacak şekilde ayarlanabilir. Bu, tedaviyi daha etkili kılar ve her hastanın rehabilitasyonunu kişiselleştirilmiş bir şekilde yönlendirir (Koenig ve ark., 2019, 521-539.).

✓ **Motivasyon artırma:** Sanal gerçeklik, hastaların daha fazla motivasyonla egzersiz yapmalarına yardımcı olabilir. Görsel ve işitsel çekicilik, egzersizleri daha ilgi çekici hale getirebilir ve bu da hastaların düzenli olarak katılmalarını teşvik edebilir.

✓ **Evde rehabilitasyon imkânı:** Sanal gerçeklik tabanlı pulmoner rehabilitasyon sistemleri, hastaların evlerinde rehabilitasyon yapmalarına olanak tanır. Bu, hastaların daha fazla özgürlük ve konforla tedavi almalarını sağlar (Palazzo ve ark., 2016, ss. 107-113).

✓ **İlerleme takibi:** Sanal gerçeklik sistemleri, hastaların ilerlemesini izlemek için veri toplama ve analiz özellikleri sunabilir. Bu, sağlık profesyonellerine hastanın tedaviye yanıtını daha yakından takip etme fırsatı sunar.

✓ **İnteraktif eğitim:** Sanal gerçeklik, hastalara pulmoner rehabilitasyon programlarını daha iyi anlamalarına yardımcı olabilir. Görsel ve

işitsel materyaller kullanarak karmaşık konuları daha anlaşılır hale getirebilir (Cerdan ve ark., 2017, ss. 2283-2289).

Bu güçlü yönler, sanal gerçeklik tabanlı pulmoner rehabilitasyon sistemlerinin geleneksel pulmoner rehabilitasyon yöntemlerine göre avantajlarını ve etkinliklerini artırabileceğini göstermektedir. Ancak her hasta farklıdır, bu nedenle herhangi bir tedavi veya rehabilitasyon programının kişiselleştirilmiş olması önemlidir. Ancak, bu avantajların yanı sıra sanal gerçeklik kullanımının bazı olumsuz yan etkilere yol açabileceği de belirtilmektedir. Bu yan etkiler arasında baş ağrısı, göz yorgunluğu, yönelim bozukluğu, bulantı ve nadiren kusma gibi semptomlar bulunmaktadır. Ayrıca, sanal gerçeklik kullanımının vestibüler sistem ve görsel sistem arasındaki çelişkili duyuşsal uyarınları entegre etme girişiminden kaynaklandığına dair duyuşsal çatışma teorisi gibi bir teori de öne sürülmektedir (LaViola ve ark., 2000, ss. 47-56).

KOAH Olan Bireylerde Sanal Gerçeklik

KOAH bağlamında, sanal gerçeklik özellikle fiziksel eğitim ve solunum eğitimi için uygun bir araç olarak kabul edilmektedir. Fiziksel eğitim, temel olarak ambulasyon kaslarını çalıştırmayı, kardiyorespiratuar dayanıklılığı ve kas kuvvetini artırmayı amaçlayan kuvvet ve dayanıklılık antrenmanlarını içerir. Solunum eğitimi ise diyafragmatik solunum, pursed-lip solunumu gibi solunum kaslarının işlevini iyileştirmeyi hedefleyen farklı tekniklerden oluşur (Holland ve ark., 2012, ss. 1-27). Rehabilitasyon amaçlı egzersiz rejimine dair çalışmaların çoğunda, Nintendo Wii, Wii Fit veya Xbox Kinect™ gibi ticari ürünler kullanılmıştır (Simmich ve ark., 2019, ss. 329-351).

KOAH olan bireyleri çalışmaya dahil eden Mazzoleni ve ark., bu bireyleri pulmoner rehabilitasyon grubu (kuvvetlendirme, aerobik egzersizler, solunum egzersizlerini içerir) ve çalışma grubu (pulmoner rehabilitasyona ek olarak kalistenik egzersizleri içeren aktif video oyunları, nefes egzersizleri ile kombine Yoga simülasyonunu içerir) olarak ikiye ayırmıştır. Yedi haftanın sonunda sanal gerçeklik kullanılan grupta dispnenin bazı parametrelerinde ve egzersiz toleransında daha fazla iyileşme olduğu bildirilmiştir (Mazzoleni ve ark., 2014, ss. 1516-1524). Makhabah ve ark. da KOAH olan bireyleri iki gruba ayırmışlardır. Bir gruba yoga, kuvvet antrenmanı, aerobik egzersizlerden oluşan sanal gerçeklik uygulaması diğer gruba bisiklet ergometresinde egzersiz seansı uygulanmıştır. Tüm seanslar toplam 6 hafta boyunca 2 defa/hafta şeklinde yapılmıştır. Çalışmanın sonucunda her iki grupta da dispne şiddeti azalmış, yaşam kalitesi ve egzersiz toleransı artmıştır (Makhabah ve ark., 2015). Sanal gerçeklik uygulamaları LeGear ve ark. tarafından yürüyüş, dans ve iki air punching egzersizi gibi farklı egzersizleri içeren tek bir seans olarak 10 hasta ile yapılan bir çapraz

denemede de kullanılmıştır. Bu seans 15 dakikadan oluşan 2 set şeklinde uygulanmıştır. Çalışma sonucunda algılanan efor derecesi ve dispne şiddetinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir (Legear ve ark., 2016, ss. 303-310). Parent ve ark., bir pilot çalışmada KOAH olan bireyleri tek seanslık pulmoner rehabilitasyon uygulamasına ek olarak koşma, air punching ve oturmayı içeren 1,5 dakikalık dört oyundan oluşan sanal gerçeklik uygulamasına almıştır. Çalışmanın sonunda fiziksel kapasite sabit kalmıştır. Ancak bireyler pulmoner rehabilitasyon programına kıyasla sanal gerçeklik uygulamasına daha uyumlu ve istekli olduklarını belirtmişlerdir (Parent ve ark., 2018, ss. 1927-36). Başka bir çalışmada toplam 2 hafta boyunca KOAH olan bireylerin bazılarında pulmoner rehabilitasyona ek olarak rafting, kros koşusu gibi oyunlardan oluşan bir sanal gerçeklik uygulanırken diğerlerine yalnızca pulmoner rehabilitasyon uygulanmıştır. Sonuçta her iki grupta da fiziksel uygunluk iyileşmiştir (Rutkowski ve ark., 2019, ss. 149-157). Rutkowski ve ark. bir diğer randomize kontrollü çalışmasında ise KOAH olan bireylerde yine sanal gerçeklik uygulamasının etkilerini incelemiştir. Pulmoner rehabilitasyon grubu kuvvetlendirme egzersizleri, inspiratuar kas eğitimi ve gevşeme eğitimleri alırken çalışma grubu pulmoner rehabilitasyona ek olarak Kinect Adventures'ın bir parçası olarak, alt ve üst ekstremitte kuvveti, endurans, gövde kontrolü ve dinamik dengeyi geliştirmeyi amaçlayan rafting, kros koşusu, topa vurma ve roller coaster yolculuğu gibi mini oyunlar oynamıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre, her iki grup arasında belirgin bir üstünlük tespit edilememiş olsa da sanal gerçeklik uygulamasının pulmoner rehabilitasyon programına ek olarak kullanıldığında fiziksel uygunluğu artırdığı gözlenmiştir. Ayrıca, çalışma boyunca herhangi bir olumsuz olay meydana gelmediğinden sanal gerçeklik uygulamasının güvenli bir seçenek olduğu kabul edilmiştir (Rutkowski ve ark., 2020, ss. 117-124). Jung ve ark., KOAH olan bireylere toplam 8 hafta boyunca 20 dakika/gün şeklinde sanal gerçeklik uygulamışlardır ve bireyler egzersizlerini sanal gerçeklik gözlükleri kullanarak yapmışlardır. Araştırmanın sonuçlarına göre, bireylerin yaşam kalitesinde belirgin bir artış gözlenmiştir. Ayrıca, bireyler programa yüksek bir uyum göstermişlerdir ve fiziksel kapasiteleri artmıştır (Jung ve ark., 2020, ss. 277-290).

Diğer çalışmalardan farklı olarak, stres, depresyon ve anksiyete semptomlarına sahip KOAH olan bireylerde bir çalışma yapılmıştır (Rutkowski ve ark., 2021, ss. 1-12). Sanal gerçeklikle beraber geleneksel pulmoner rehabilitasyon programına katılan KOAH olan bireylerin geleneksel pulmoner rehabilitasyon programına katılanlara göre stres ve depresyon seviyelerindeki azalma daha anlamlı bulunmuştur. Xie ve ark. ise klinik olarak stabil durumda olan KOAH olan bireylerde yaptıkları bir çalışmada bir gruba geleneksel pulmoner rehabilitasyon diğer çalışma grubuna geleneksel pulmoner rehabilitasyona ek olarak 20 dakikalık bir bisiklet simülas-

yonu uygulamışlardır. Sonuçta her iki gruptaki katılımcıların öz yeterliliği ve fiziksel uygunluğu artmıştır (Xie ve ark., 2021, ss. 1-9). Hastane içinde KOAH olan bireylerin 10 hafta boyunca pulmoner rehabilitasyona ek olarak sanal parkta 20 dakikalık bir bisiklet simülasyonu programına alındıkları başka bir çalışmanın sonunda sanal gerçekliğin bireylerin güvenini artırabildiği gösterilmiştir. Ayrıca sanal gerçeklik uygulaması sırasında herhangi bir olumsuz olay yaşanmamıştır. Sonuçta sanal gerçeklik kendi kendini yöneten egzersiz programlarına ve egzersize daha fazla bağlılığı teşvik edebilir (Colombo ve ark., 2023, ss. 1-10).

KOAH rehabilitasyonu için sanal gerçekliğin teknolojik perspektifini analiz etmek amacıyla gerçekleştirilen bir derleme çalışmasında araştırmacılar o güne kadar yayınlanan 21 makaleyi incelemişlerdir. Bu çalışmaların büyük bir kısmında (%68) fiziksel egzersizler ve nefes egzersizleri için aktif video oyunlarının kullanıldığı, altı sistemin sanal gerçeklik sistemleri olarak sınıflandırıldığı ve iki çalışmanın mobil uygulamalar aracılığıyla müdahale sağladığı belirtilmiştir. Ayrıca, bu tür sistemlerin etkinliği farklı rehabilitasyon programlarının süresine (2-8 hafta) ve incelenen sonuç ölçüm parametrelerine bağlı olarak değişebilmektedir (Colombo ve ark., 2022, ss. 119-133). Son sistematik derlemede ise Ocak 2014'ten Mart 2022 tarihine kadar pulmoner rehabilitasyona ek olarak uygulanan aktif video oyunlarını içeren sanal gerçeklik uygulamalarını içeren 6 randomize kontrollü çalışma incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre sanal gerçeklik uygulamaları, pulmoner rehabilitasyona ek olarak uygulandığında yararlı ve uygulanabilir bulunmuştur. Ayrıca KOAH olan bireylerin motivasyonunu artırır, anksiyete ve depresyon seviyelerini düşürür ve bu bireylere aktif bir yaşam sağlar (Patsaki ve ark., 2023, ss. 324-336).

Sonuç

Geleneksel tedavilerin yanı sıra, dijital platformların kullanımının artmasıyla, KOAH tedavisinde yeni çözümler geliştirilmiştir. Bu yeni yöntemlerden biri sanal gerçeklik teknolojisi olarak öne çıkmaktadır. Sanal gerçeklik uygulamaları, KOAH olan bireylerin ruh halinin iyileştirilmesi, anksiyete ve stres düzeylerinin azaltılması açısından önemlidir. Sanal gerçeklik tabanlı eğitimler KOAH olan bireylerde uygulanabilir ve faydalıdır. Bu tür teknolojik yaklaşımlar, KOAH olan bireylerin pulmoner rehabilitasyonunu daha ilgi çekici hale getirir ve bireylerin tedavi programlarına daha fazla bağlılık göstermelerine yardımcı olur. Mevcut araştırmalarda, pulmoner rehabilitasyona ek olarak sanal gerçeklik uygulamalarının toplam 2-12 hafta, 2-5 defa/hafta ve 20-30 dakika/seans şeklinde uygulandığı görülmektedir. Bu uygulamalar, kalistenik egzersizleri içeren aktif video oyunları, solunum egzersizleri ile kombine Yoga simülasyonu, kuvvet antrenmanı, aerobik egzersizler ve dayanıklılığı içeren oyunlardan oluş-

maktadır. Elde edilen sonuçlar, KOAH'lı bireylerin hem fiziksel hem de ruhsal durumlarını iyileştirebildiğini göstermektedir. Ayrıca, bu programlar, bireylerin pulmoner rehabilitasyona daha kolay erişimini sağlayabilir. Sonuç olarak, KOAH gibi karmaşık bir hastalıkla başa çıkmak için farklı tedavi yöntemleri kullanılmalıdır. Bu tedavi yöntemleri arasında motivasyonu artırıcı sanal gerçeklik gibi yenilikçi yaklaşımlar da bulunmaktadır. Bu tür teknolojiler, hastaların tedaviye daha fazla katılımını teşvik edebilir ve yaşam kalitesini iyileştirebilir.

Kaynakça

- Aldağ Y. 2014. “Ayaktan Takip Edilen Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı(KO-AH) Olgularında Farklı Tiplerde İnhaler Cihaz Kullanımının Değerlendirilmesi”. Uzmanlık Tezi, Ankara.
- Avcı, F., Taşdemir, Ş., Selçuk Üniversitesi, Bilişim Teknolojileri Mühendisliği, Anabilim Dalı, ve Konya Türkiye. 2019. “ARTIRILMIŞ VE SANAL GERÇEKLİK İLE PERİYODİK CETVEL ÖĞRETİMİ”. *Selcuk University Journal of Engineering Sciences* 18(2):68-83.
- Başıyigit, İ., 2010. KOAH PATOGENEZİ VE FİZYOPATOLOJİSİ. TTD Cerrahi Tıp Bülteni, (2):1,113-118.
- Bolton, C.E., Bevan-Smith, E., Blakey, J.D., Crowe, P., Elkin, S.L., Garrod, R., Greening, N.J., Heslop, K.R., Hull, J.H., Man, W.D., Morgan, M.D., Proud, D., Roberts, C.M., Sewell, L., Singh, S.J., Walker, P.P., & Walmsley, S. (2013). British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults: accredited by NICE. *Thorax*, 68, ii1 - ii30.
- Casaburi, R., Porszasz, J., Burns, M. R., Carithers, E. R., Chang, R. S., & Cooper, C. B. (1997). Physiologic benefits of exercise training in rehabilitation of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 155(5), 1541–1551.
- Casaburi, R., & ZuWallack, R. (2009). Pulmonary rehabilitation for management of chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine*, 360(13), 1329–1335.
- Celli, B.R., Decramer, M., Wedzicha, J.A., Wilson, K.C., Agustí, A., Criner, G.J., Macnee, W., Make, B.J., Rennard, S.I., Stockley, R.A., Vogelmeier, C.F., Anzueto, A., Au, D.H., Barnes, P.J., Burgel, P., Calverley, P.M., Casanova, C., Clini, E.M., Cooper, C.B., Coxson, H.O., Dusser, D., Fabbri, L.M., Fahy, B.F., Ferguson, G.T., Fisher, A.J., Fletcher, M., Hayot, M., Hurst, J.R., Jones, P.W., Mahler, D.A., Maltais, F., Mannino, D.M., Martinez, F.J., Miravittles, M., Meek, P.M., Papi, A., Rabe, K.F., Roche, N., Sciurba, F.C., Sethi, S., Siafakas, N.M., Sin, D.D., Soriano, J.B., Stoller, J.K., Tashkin, D.P., Troosters, T., Verleden, G.M., Verschakelen, J.A., Vestbo, J., Walsh, J.W., Washko, G.R., Wise, R.A., Wouters, E.F., & Zuwallack, R.L. (2015). An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Research questions in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 191 7, e4-e27 . 45(4):879-905.
- Cerdan, J., Catalan-Matamoros, D., & Berg, S. W. (2017). Online communication in a rehabilitation setting: Experiences of patients with chronic conditions using a web portal in Denmark. *Patient education and counseling*, 100(12), 2283–2289.
- Colombo, V., Aliverti, A., & Sacco, M. (2022). Virtual reality for COPD rehabilitation: a technological perspective. *Pulmonology*, 28(2), 119–133.

- Colombo, V., Mondellini, M., Fumagalli, A., Aliverti, A., & Sacco, M. (2023). A virtual reality-based endurance training program for COPD patients: acceptability and user experience. *Disability and rehabilitation. Assistive technology*, 1–10.
- Demirkol, D., Kara, S., Aydın, D., Aydın, H. 2012. “KOAH’lı hastaların bakım vericilerinde bakım yükü ve yaşam kalitesi”. *Türk Toraks Dergisi* 13(3):87-92.
- Landscape Institute Digital Practice Group, 2019. *Digital Realities* 2nd ed., p: 5-10.
- Erdinç, E., A. Gürgün., 2008. İstanbul, *Solunum Sistemi ve Hastalıkları, Stabil Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Tedavi*, Ed; Ozlu T, Metintaş M, Karadağ M, ve Kaya A. İstanbul Tıp Kitabevi. p: 701-717
- Fishman, A. P., 1994. Pulmonary rehabilitation research, *American journal of respiratory and critical care medicine*, 149(3 Pt 1):825-833.
- Gloeckl, R., Schneeberger, T., Jarosch, I., & Kenn, K. (2018). Pulmonary Rehabilitation and Exercise Training in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Deutsches Arzteblatt international*, 115(8), 117–123.
- Gosker, H. R., A., Schols. M. W. J., 2008. Fatigued muscles in COPD but no finishing line in sight. *The European respiratory journal*. 31(4), 693-694.
- Gosselink, R., J. De Vos, S. P. van den Heuvel, J. Segers, M. Decramer, ve G. Kwakkel. 2011. “Impact of inspiratory muscle training in patients with COPD: what is the evidence?” *European Respiratory Journal* 37(2):416-425.
- Hannink, J. D., Van Helvoort, H. A., Dekhuijzen, P. N., & Heijdra, Y. F. (2011). Similar dynamic hyperinflation during arm and leg exercise at similar ventilation in chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine and science in sports and exercise*, 43(6), 996–1001.
- Holland, A. E., Hill, C. J., Jones, A. Y., & McDonald, C. F. (2012). *Breathing exercises for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10, 1-27.
- Jacobson, L. 1993. USA. *Welcome to the virtual world. In On the Cutting Edge of Technology*. Ed: Swadley R.
- Jung, T., Moorhouse, N., Shi, X., & Amin, M. F. (2020). A Virtual Reality-Supported Intervention for Pulmonary Rehabilitation of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Mixed Methods Study. *Journal of medical Internet research*, 22(7), 277-90.
- Karaduman A., 2017. *Fizyoterapi Rehabilitasyon 3*. Ankara: Hipokrat Kitapevi. Ss,343-356.
- Kocabaş, A, Atış,S, Çöplü,L., Erdinç,E., Ergan,B., Gürgün,A., Köktürk,N., Polatlı,M., Şen,E., Yıldırım,N., 2014. “Official journal of the Turkish Thoracic Society KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI (KOAH) KO-

RUMA, TANI ve TEDAVİ RAPORU 2014 Türk Toraks Derneği KOAH Çalışma Grubu.

- Koenig, S. T., Krch, D., Lange, B. S., & Rizzo, A. (2019). Virtual Reality and Rehabilitation. In L. A. Brenner, S. A. Reid-Arndt, T. R. Elliott, R. G. Frank, & B. Caplan (Eds.), *Handbook of Rehabilitation Psychology* (3rd ed., pp. 521-539).
- Kokmaz, P., Gürgün, A., 2013. Pulmonary Rehabilitation in COPD: To Whom, When, How?, *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 1*, 124-35.
- Kotz, D., Wesseling, G., Aveyard, P., & van Schayck, O. C. (2011). Smoking cessation and development of respiratory health in smokers screened with normal spirometry. *Respiratory medicine*, 105(2), 243-249.
- Kraemer WJ, ve Adams S., 2009. Progression Models in Resistance Training for Healthy Adults, *Medicine & Science in Sports & Exercise* 41(3), 687-708.
- LaViola Jr., J. (2000). A discussion of cybersickness in virtual environments. *ACM SIGCHI Bulletin*, 32(1), 47-56.
- LeGear, T., LeGear, M., Preradovic, D., Wilson, G., Kirkham, A., & Camp, P. G. (2016). Does a Nintendo Wii exercise program provide similar exercise demands as a traditional pulmonary rehabilitation program in adults with COPD?. *The clinical respiratory journal*, 10(3), 303-310.
- Makhabah, D., Suradi S., Muchsin D., 2015. The role of interactive game-based system in pulmonary rehabilitation of patients with COPD. *European Respiratory Journal*. PA549.
- Mazzoleni, S., Montagnani, G., Vaghegini, G., Buono, L., Moretti, F., Dario, P., & Ambrosino, N. (2014). Interactive videogame as rehabilitation tool of patients with chronic respiratory diseases: preliminary results of a feasibility study. *Respiratory medicine*, 108(10), 1516-1524.
- Mihelj, M., Novak, D., Beguš, S., (2014). Virtual Reality Technology and Applications, Intelligent Systems, Control and Automation: Science and Engineering., p:1-16.
- Özyılmaz, S., Gürses, N., 2007. KOAH'ta göğüs fizyoterapisi, *Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Yaklaşımları*, ss. 166-182.
- Palazzo, C., Klinger, E., Dorner, V., Kadri, A., Thierry, O., Boumenir, Y., Martin, W., Poiraudou, S., & Ville, I. (2016). Barriers to home-based exercise program adherence with chronic low back pain: Patient expectations regarding new technologies. *Annals of physical and rehabilitation medicine*, 59(2), 107-113.
- Parent, A. A., Gosselin-Boucher, V., Houle-Peloquin, M., Poirier, C., & Comtois, A. S. (2018). Pilot project: Physiologic responses to a high-intensity active video game with COPD patients-Tools for home rehabilitation. *The clinical respiratory journal*, 12(5), 1927-1936.

- Patsaki, I., Avgeri, V., Rigoulia, T., Zekis, T., Koumantakis, G. A., & Grammatopoulou, E. (2023). Benefits from Incorporating Virtual Reality in Pulmonary Rehabilitation of COPD Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Advances in respiratory medicine*, 91(4), 324–336.
- Porto, E. F., A. A. M. Castro, M. Velloso, O. Nascimento, F. Dal Maso, ve José R. Jardim, 2009. Exercises using the upper limbs hyperinflate COPD patients more than exercises using the lower limbs at the same metabolic demand, *Monaldi archives for chest disease = Archivio Monaldi per le malattie del torace*, 71(1), 21-26.
- Ries, A. L., Bauldoff, G. S., Carlin, B. W., Casaburi, R., Emery, C. F., Mahler, D. A., Make, B., Rochester, C. L., Zuwallack, R., & Herrerias, C. (2007). Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 131(5 Suppl), 4S–42S.
- Rizzo, A., Kim, G. J. (2005). A SWOT analysis of the field of virtual reality rehabilitation and therapy. *Presence: Teleoperators and Virtual Environments*, 14(2), 119-146.
- Rutkowski, S., Rutkowska, A., Jastrzębski, D., Rachenik, H., Pawełczyk, W., & Szczegieliński, J. (2019). Effect of Virtual Reality-Based Rehabilitation on Physical Fitness in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of human kinetics*, 69, 149–157.
- Rutkowski, S., Rutkowska, A.J., Kiper, P., Jastrzębski, D., Rachenik, H., Turolla, A., Szczegieliński, J., & Casaburi, R. (2020). Virtual Reality Rehabilitation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Controlled Trial. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 15, 117 - 124.
- Rutkowski, S., Szczegieliński, J., & Szczepańska-Gieracha, J. (2021). Evaluation of the Efficacy of Immersive Virtual Reality Therapy as a Method Supporting Pulmonary Rehabilitation: A Randomized Controlled Trial. *Journal of clinical medicine*, 10(2), 352.
- Siafakas NM, Vermeire P., Pride, NB., Paoletti, P., Gibson, J., Howard, P., Yernault, JC., 1995. “Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD).” *Eur Respir J* 8:1398-1420.
- Simmich, J., Deacon, AJ., Russell, TG., Active Video Games for Rehabilitation in Respiratory Conditions: Systematic Review and Meta-Analysis. *JMIR Serious Games*. 2019 Feb 25;7(1):329-51.
- Skjørtén, I., Hilde, J. M., Melsom, M. N., Hisdal, J., Hansteen, V., Steine, K., Humerfelt, S. (2017). Cardiopulmonary exercise test and PaO₂ in evaluation of pulmonary hypertension in COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 13, 91–100.
- Stapleton, Christopher B., ve Charles E. Hughes. 2006. “Making memories of a lifetime”. *Emerging Technologies of Augmented Reality: Interfaces and Design*, 329-51.

- Sumardani, D., Putri, A., Saraswati, R.R., Mulyati, D., & Bakri, F. (2020). Virtual reality media: The simulation of relativity theory on smartphone. *Formatif: Jurnal Ilmiah Pendidikan MIPA*, 10 (1): 13-24.
- Tao, G., Garrett, B., Taverner, T., Cordingley, E., & Sun, C. (2021). Immersive virtual reality health games: a narrative review of game design. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, 18(1), 31.
- Tatlıcıoğlu T. 2007. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) ve Geleceği. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 55(3), 303-18.
- Yıldırım, N., 2002. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında kronik solunum yetersizliği döneminin fizyopatolojisi (sistemik hastalık olarak KOAH). *Eurasian Journal of Pulmonology* 4(1), 56-65.
- Xie, X., Fan, J., Chen, H., Zhu, L., Wan, T., Zhou, J., Fan, D., & Hu, X. (2021). Virtual Reality Technology Combined with Comprehensive Pulmonary Rehabilitation on Patients with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of healthcare engineering*, 2021, 9987200, p:1-9.



BÖLÜM 9

FİBER İLE GÜÇLENDİRİLMİŞ MATERYALLER VE RESTORATİF DİŞ TEDAVİSİNDEKİ UYGULAMALARI

Elif TOPÇU¹ , Ferda KARABAY²

1 Öğr. Gör.– Bahçeşehir Üni. Ağız Dış Sağlığı Bölümü – Orchid ID: 0009-0008-3558-302X

2 Öğr. Gör.– İstanbul Medeniyet Üni. Dış Hekimliği Fak. Restoratif Dış Tedavisi AD. - Orchid ID: 0000-0002-6894-5807

Klinik diş hekimliğinde fiberle güçlendirmeye yönelik ilk girişimler 1960 ve 1970'lerde araştırmacıların standart polimetil metakrilat protezlerinin cam veya karbon fiberlerle güçlendirmeye çalışması ile başlamıştır. 1980'lerde benzer girişimler tekrarlanmış ve sabit protez restorasyonları, ortodontik tutucular gibi fiber takviyeli protez yapıları üretmek için ilk çabalar gösterilmiştir. Ancak, bu materyal ve tekniklerin laboratuvar testlerinde gösterdiği mekanik özellikler, klinik kullanımda yetersiz kalmış ve uygulama zorlukları yaşanmıştır. Önerilen yöntemler genellikle fiberleri el ile dental reçine içine yerleştirmeyi içeriyordu. Ancak bu yaklaşımlar sırasında fiberlerin şekillendirilmesi ve kontaminasyon riski gibi zorluklar yaşanmıştır. Bu nedenle, fiberlerin eklenmesiyle mekanik özellikler artsa da reçine içindeki fiber miktarının hacim olarak düşük olması ve fiberlerin uygun şekilde reçine ile ıslatılamaması sonucu aralarındaki bağın zayıf olması nedeni ile ticari ürünlerde beklenen başarı sağlanamamıştır. 1980'lerin sonlarına doğru araştırmacılar, fiberlerin reçine ile daha iyi etkileşimi için teknikler geliştirmeye başlamışlardır ve diş hekimliğinde kullanılmaya başlanmıştır (Eskimez & İzgi, 2008).

Fiber materyallerin diş hekimliğindeki kullanım alanları; hareketli protezlerde protez kaidesinin güçlendirilmesi, sabit protetik restorasyonlar, periodontal splintlemeler, ortodontik aparey güçlendirmeleri, adeziv köprü uygulamaları, direkt/indirekt inley destekli köprüler ve direkt/indirekt post kor sistemleri olarak sınıflandırılabilir.

Fiberle Güçlendirilmiş Kompozit Materyaller

Fiberle güçlendirilmiş kompozitler (FGK), 40 yılı aşkın süredir biyomedikal uygulamalarda çalışılmış olup (Miyairi, Nagai, & Muramatsu, 1975), 25 yıldan uzun bir süredir de diş hekimliği alanına özel olarak geliştirilmiştir (Vallittu & Lassila, 1992). Kompozitlerde fiberlerin malzemeye sertlik sağlayarak güçlendirme yapma özelliği yıllarca test edilmiş, ancak fiberlerin güçlendirme etkisi yakın zamanda kanıtlanmıştır (Butterworth, Ellakwa, & Shortall, 2003; Frese, Decker, et al., 2014; S. Garoushi, Gargoum, Vallittu, & Lassila, 2018; S. K. Garoushi, Lassila, Tezvergil, & Vallittu, 2006; S. K. Garoushi, Lassila, & Vallittu, 2007). Önceki FGK dolgu malzemelerinin zayıf başarısının nedenleri, kompozit reçinenin dayanıklılığını arttıramayan çok kısa, sürekli olmayan fiberlerin seçilmesiydi (Vallittu, 2018).

Dolgu materyali olarak kullanılan FGK kullanmanın mevcut konsepti ise, dimetakrilat polimer matriksindeki kritik fiber uzunluğunu aşan sürekli olmayan fiberler ile çift katmanlı olarak uygulanan biyomimetik kompozit sistemine dayanmaktadır (Vallittu, 2018). FGK'deki fiberler, geleneksel dolgu kompozitlerine kıyasla malzemenin sertliğini ve diğer fiziksel özelliklerini artırır (S. Garoushi, Lassila, Tezvergil, & Vallittu, 2007; S. Garous-

hi, Vallittu, & Lassila, 2007a, 2007b; S. Garoushi, Vallittu, Watts, & Lassila, 2008a, 2008b; S. K. Garoushi et al., 2006; S. K. Garoushi et al., 2007).

FGK'ler sürekli faz olan matriks yapısı, dağılmış faz olan fiber lifleri ve bu iki yapıyı bağlayan fazlar arası bölge olmak üzere üç farklı bileşene sahip malzemelerdir (Scribante et al., 2018). Polimer matriks, güçlendirici fiber lifler için yapısal bir destektir, fiberleri okluzal travmaya karşı korur ve dış gerilimin fiberlere aktarılmasını sağlar ve fiberleri nem etkisinden korur (Eskimez & İzgi, 2008). Yumuşak ve istenilen şekli malzemeye vermeyi sağlayan bir matrikse yüksek elastik modüllü fiberlerin eklenmesi, malzemenin mukavemetini ve sertliğini geliştirir ve kompozite istenen yönlerde mükemmel mekanik özellikleri sağlar (Alavi & Mamavi, 2014). Kompozitteki fiber lifler, kompozite yük uygulandığında takviye fazı olarak görev yapar (Scribante et al., 2018). Yük fiberlere aktarılır ve malzeme sağlam ve sert hale gelir. Bununla birlikte, fiberler aynı zamanda çatlak durdurucu olarak da işlev görür. Fiber takviyesi kullanımındaki mantık, kısmen yapısal olarak hasar görmüş dişi içten güçlendirmek ve kısmen de kırık oluşumunu önlemektir (Butterworth et al., 2003).

Fiber takviyesinin etkinliği; kullanılan reçineler, fiberlerin uzunluğu, fiberlerin oryantasyonu, fiberlerin konumu, fiberlerin polimer matriksine adezyonu ve fiberlere reçine emdirilmesi işlemi gibi çeşitli faktörlere bağlıdır (Butterworth et al., 2003; Ellakwa, Shortall, & Marquis, 2002).

Dental malzemelerin güçlendirilmesinde; karbon fiberler, cam fiberler, polietilen fiberler ve aramid fiberler gibi fiber türleri kullanılmaktadır ve bu fiberler; sürekli tek yönlü, sürekli çift yönlü, sürekli rastgele yönlendirilmiş veya sürekli olmayan rastgele yönlendirilmiş fiber lifleri olarak farklı dizilimlerde de bulunabilir (Vallittu, 2018).

FGK izotropik, ortotropik veya anizotropik olabilir; bu, malzeme özelliklerinin fiberlerin yönüne bağlı olduğu anlamına gelir. FGK'nin mekanik, optik, polimerizasyon büzülmesi ve termal özellikleri, fiber miktarına ve yönüne bağlıdır (Tezvergil, Lassila, & Vallittu, 2003a, 2003b, 2006; Vallittu, 1995, 2000, 2002, 2015).

Kompozit malzemede, fiberler tek yönlü bir demet, çift yönlü bantlar veya rastgele yönlendirilmiş çok yönlü liflerin üç boyutlu bir ağı olarak düzenlenebilir. Sürekli tek yönlü lif demetleri anizotropiktir, yani kuvvet yönüne bağlı olarak farklı özellikler gösterirler; çift yönlü lifler ortotropik özellikler sağlar, yani iki yönde aynı ve üçüncü yönde farklı olup diğer ikisine diktir. Rastgele yönlendirilmiş fiberler ise; malzemeye, kuvvet yönüne bağlı olarak değişen, izotropik özellikler sağlar. Aynı tip liflerin kompozit yapısı içinde farklı düzenlenmesi, malzemenin mekanik özelliklerini etkiler (Brozek, Koczorowski, & Dorocka-Bobkowska, 2019).

Kuvvetler tek yönlü liflerin uzun eksenine dik olarak yönlendirildiğinde, yüklerin aktarılmasında reçine katılımı artar ve okluzal kuvvetlere dik bir fiber lif demeti düzenlemesi, uygun ve istenen eğilme, eğilme mukavemeti değerlerini sağlarken bu yönde bir matriks kırığı riski en yüksek seviyededir (Ghanizadeh, 2013). Bu sebeple, FGK'den yapılmış sabit protez durumunda tek yönde uzanan fiber yapıları önerilir (Rezvani, Atai, Hamze, & Hajrezai, 2016). Farklı yönden gelen kuvvetlere karşı bir direnç sağlanması gereken durumlar için ise; fiberlerin farklı açılar ile düzenlenmesi gerekir veya kısa fiberlerin dağınık olarak bulunduğu kompozit yapılar tercih edilir (Dyer, Lassila, Jokinen, & Vallittu, 2004). Matriksten fibere etkili bir gerilim transferi sağlanması için, fiber gücü, çapının yanı sıra fiber ile matriks arasındaki arayüz bağ gücü ve tahmin edilen minimum uzunlukta yani kritik uzunluğa sahip fiberler gerekmektedir (R. C. Petersen, 2005).

Fiber Boyutları

Bir fiberin dayanım özellikleri çapına bağlıdır. İstatistiksel çalışmalar, küçük çaplı fiber liflerin dayanımının, çapı belirli bir sınır değeri aşan liflerden daha büyük olduğunu göstermektedir. Dayanımda gözle görülür bir artış olması genellikle 15 μm 'den daha küçük bir lif çapına karşılık gelir. Bu değer üzerinde kırık gibi yüzey kusurlarının ortaya çıkma olasılığı daha fazladır (Brozek et al., 2019). Çapı 10^{-9} m veya daha küçük olan liflerin kullanılması, çapı mikrometrik ölçekte (10^{-6} m) ölçülen liflerden daha fazla dayanım sağlar. Diş hekimliğinde şu anda kullanılan lifler 6-16 μm çap ile karakterize edilmektedir (Vallittu, 2015).

Fiber uzunluğu da kompozit mekanik özelliklerini önemli ölçüde etkileyen bir başka durumdur. Süreksiz fiberlerin uzunluğu yeterliyse yani fiber uzunluğu kritik uzunluktan büyükse, elde edilen malzeme sürekli liflerine benzer sertlik ve dayanım gösterebilmektedir (Brozek et al., 2019). Fiber kritik uzunluğu, fiber ve ana malzeme yapısı arasındaki sınırdaki kırılma yoluyla değil, gerilmiş fiberin kırılmasının bir sonucu olarak kompozit tahribatının meydana geldiği minimum uzunluk (belirli bir çap için) olarak tanımlanan, malzemeye takviye edici özellikler sağlayan minimum fiber uzunluğudur. Çalışmalara göre; fiber uzunluğunun, çapından 50 kat daha büyük olması gerektiği varsayılmaktadır. Diş hekimliğinde kullanılan cam fiberlerin çapı 15-18 μm 'dir; bu nedenle böyle bir fiberin kritik uzunluğu 0,75 – 0,9 mm olmalıdır (Lassila, Tanner, Le Bell, Narva, & Vallittu, 2004).

Fiber boyunun uzaması ile birlikte oluşan etkinlik ilk aşamada doğrusal olarak artarken, sonraki bölümde anlamlı bir değişme görülmemekte ve sonuç olarak fiberin daha fazla uzaması, dayanım özelliklerinde bir gelişme olması anlamına gelmemektedir. Bir FGK malzemesinin dayanımı ve elastik modülü; organik matris miktarına bağlı olarak kullanılan fiberlerin sayısına, dolayısıyla ayrı ana yapı ve güçlendirme yapısı arasındaki gö-

receli içeriğe bağlıdır. Dayanım anlamında bir geliştirme, birim hacimde daha küçük çapta ve daha fazla sayıda fiber uygulanmasıyla elde edilebilir (Brozek et al., 2019).

Lassila ve arkadaşlarının çalışmalarından elde edilen sonuçlara dayanarak, fiber hacmi girdisi ile dayanım ve elastisite modülü arasında bir korelasyon bulunmuştur. Dayanım ve elastik modülün fiber hacminin artışı ile arttığı ve %68'lik fiber hacmine erişildiğinde maksimum değerlerine ulaştığı gözlemlenmiştir. %68'den fazla bir fiber hacminde, dayanım ve young modülü fiberler kırılana kadar azalmaya başlar (Lassila et al., 2004).

Ana Kompozit Yapı ve Fiber Arasındaki Bağ Türleri

Fiber ve matriks arasındaki bağın gücü, fiberin kimyasal yapısına, matriks kimyasal bileşimine ve fiberlerin kimyasal ve fiziksel şartlarına bağlıdır (Debnath et al., 2005).

Fiber demetleri arasındaki boşluğun reçine ile doyurulması işlemine reçine emdirme işlemi denir. Bu işlem; yüzey ıslanabilirliğine, her bir lif arasındaki mesafeye ve mekanik özelliklere bağlıdır. Fiberlerin yakın adezyonu, onları daha az nemlendirme ve reçine ile doldurulma sağlar. Fiber lifler arasındaki mesafe uzun olduğundan, birim hacimdeki sayıları yetersiz kalabilir (S. Garoushi et al., 2018; Vallittu, 1999). Fiberin sağladığı özellikler, silanizasyon işlemi ile geliştirilir. Silanlar, fiberlerin hidrok-sil gruplarıyla ve ayrıca reçinelerin reaksiyona girmemiş vinil gruplarıyla ($-CH=CH_2$) kolayca reaksiyona girer. Silanizasyon işleminde sadece cam fiber yapısı organik matriks ile kimyasal olarak bağ kurabilir (Bell-Rönn-löf, 2007).

Cam fiberlerin yüzeyinde hidroksil grupları ($-OH$) bulunduğu için, reçine malzemelerine iyi bir adezyon sağlar. Diş hekimliğinde kullanılan diğer fiberler kimyasal olarak nötr olduğundan; suya, neme, çoğu kimyasal maddeye, UV radyasyonuna ve mikroorganizmalara karşı dirençli materyallerdir (Brozek et al., 2019).

Yüksek moleküler ağırlıklı polietilen fiberler; değişken ağız ortamında mükemmel stabilite sağlayan, düşük yüzey enerji değerleri ile karakterize nonpolar malzemelerdir. İnert özellikli materyaller olması, polimer matriks ile adezyonunu zorlaştırır (Oosterom, Ahmed, Poulis, & Bersee, 2006). Fiber lifler ve organik matriks arasındaki bağın gücünü artırmak için ise, oksidasyon işlemi ile yüzey enerjisi değiştirilerek, enerji ve yüzey afinitesinde ve ayrıca bazı hidrofilik polimer sistemleriyle bağlantının gücünde artış olması sağlanır (Debnath et al., 2005).

Bazı FGK'ler, hasta başında fiberlere eklenen polimer bir matriks ile manuel olarak üretilir. Bu yaklaşım, fiber ve matriks arasındaki yetersiz

bağlantı ve boşluklar bırakabildiğinden etkili bir kompozit üretemeyebilir. Diğer yandan, kısmen veya tamamen önceden reçine emdirilmiş FGK'ler, hem polimeri hem de fiber lifleri bir araya getirdikleri için üstün özellikler sunan kısmen veya tam polimerize sürekli fiber lifler olarak kullanılmaktadır (Freilich, Karmaker, Burstone, & Goldberg, 1998).

Fiberle güçlendirilmiş kompozit materyallerin konservatif diş hekimliğinde uygulamaları esas olarak doğrudan kompozit restorasyonlardan oluşur. FGK'lerin geleneksel dolgu malzemelerine göre avantajları, biyomimetik özellikleri ile ilgilidir (S. Garoushi et al., 2018). Minimal invaziv ve biyomimetik özellikleri takip ederek, dental restorasyonlarda, kaybedilen dentinin yerini kısa FGK'ler ve mine yerine dolduruculu kompozit reçine ile oluşturulan iki katmanlı bir yaklaşım önerilmiştir. Çalışmalar FGK alt yapısının kompozit restorasyonu desteklediğini ve bir çatlak önleyici katman olarak hizmet ettiğini göstermiştir (S. K. Garoushi et al., 2007). Ayrıca, FGK'lerin güçlendirilmemiş kompozitlere kıyasla üstün fiziksel özelliklere (S. Garoushi, Sailyoja, Vallittu, & Lassila, 2013) ve kırılma sertliğine sahip olduğu ve polimerizasyon büzülmesi ve polimerizasyon derinliğinin geleneksel reçine kompozitlerine göre daha üstün olduğu da bildirilmiştir (S. Garoushi et al., 2018).

FGK'nin dentin ile bağ dayanıklılığını diğer kompozit reçineler ile karşılaştıran çok az çalışma olsa bile, FGK'lerin üstün mekanik özelliklerinin universal adezivlerle bağlanma dayanıklılığını artırabileceği belirtilmiştir (Tsujimoto, Barkmeier, Takamizawa, Latta, & Miyazaki, 2016). Ayrıca, yüksek stresli bölgelerde büyük kaviteli dişlerin doğrudan kuronal restorasyonları için çift katmanlı biyomimetik teknik önerilmektedir (Fennis et al., 2011; S. K. Garoushi et al., 2006; Omran, Garoushi, Abdulmajed, Lassila, & Vallittu, 2017).

FGK yapılarının; kolay manipülasyon, yüksek mekanik özelliklere sahip olma (Ballo & Vallittu, 2011), metal takviyeli olanlara göre yüksek estetik sağlaması (Strassler & Serio, 2007), metal alerjisi olan hastalarda uygulanabilmesi, nükleer manyetik rezonans muayenelerine girmesi gereken hastalarda (Zenthofer, Rammelsberg, Schmitt, & Ohlmann, 2013) endike olması ve doğrudan hasta başında uygulanabilme ve laboratuvarında çalışmaya ihtiyaç duyulmasının minimum ya da hiç olmaması (Ballo & Vallittu, 2011) gibi avantajları bulunmaktadır. Bunun yanı sıra uzun vadeli klinik performans çalışmalarının az olması, fiber ve organik matris ara yüzünün zayıflığı, kırılma ve delaminasyon olaylarının görülebilmesi (Frese, Decker, et al., 2014) ve takviye edilmemiş veya metalik malzemelerle takviye edilmiş maddelerden daha yüksek maliyete sahip olması ise bu materyallerin kullanımını kısıtlamaktadır.

Daher ve arkadaşlarının, non-invaziv fiber güçlendirme halkalarının

MOD kaviteli endodontik tedavi görmüş mandibular molar dişlerdeki kırılma davranışını incelediği in vitro çalışmada; çalışmanın sınırlamaları dahilinde, takviye edici fiber halkaların inleyler ve onleylerle karşılaştırılabilir kırılma direnci sergiledikleri ve onarılabilir kırıkların yüzdesini artırdıkları sonucuna ulaşılmıştır (Daher et al., 2021).

Patnana ve arkadaşlarının; geleneksel doldurucu kompozitler ve kısa cam fiberle güçlendirilmiş kompozitler, doldurucu kompozit yüzey tabakasına sahip kısa cam fiberle güçlendirilmiş kompozitler, taban kısmında akışkan kompozit tabaka bulunan kısa cam fiberle güçlendirilmiş kompozitler gibi dört farklı kompozit restorasyon tekniğinin marjinal bütünlüğünü değerlendirmek için yaptığı çalışmada ise, kısa cam fiberle güçlendirilmiş kompozitlerin, geleneksel doldurucu kompozitlerden daha iyi marjinal bütünlük gösterdiği gözlemlenmiştir. Geleneksel doldurucu kompozitlerin yüzey tabakası olarak yerleştirilmesi ve tabana akışkan kompozit uygulanması, kısa cam elyaf takviyeli kompozitlerin marjinal bütünlüğünü iyileştirememiştir. Bu nedenle, kısa cam fiberle güçlendirilmiş kompozitlerin, iyileştirilmiş marjinal bütünlüğü garanti eden yüksek stres taşıyan alanlarda endike olduğu sonucuna varılabilmektedir (Patnana, Vanga, & Chandrabhatla, 2017).

Restorasyon estetiği için önemli bir kriter olan renk konusu ile ilgili Karataş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise; fiber takviyesinin iki farklı kompozit reçinenin renk değişimleri üzerindeki etkisi ve kompozit reçinelerin renk değişimini değerlendirilmiştir. Cam fiber grubundaki ortalama renk değişimi değeri polietilen fiber grubuna göre daha düşük bulunmuş ve bu sonuçların kullanılan fiberlerin kimyasal yapısı ile ilgili olabileceği düşünülmüştür. Sonuç olarak; çalışmanın sınırlamaları dahilinde, fiber ilavesinin zamana bağlı olarak kompozit reçinelerde renk değişimine neden olabileceği ve değişim miktarının kompozit reçine ve fiberin yapısal özelliklerine bağlı olarak farklılık gösterebileceği gözlenmiştir (Karatas, Ilday, Bayindir, Celik, & Seven, 2020).

Fiberle güçlendirilmiş kompozitler üzerine gelecekteki araştırmaların ise; FGK yapısı tasarımının optimizasyonu (Bonfante et al., 2015), güçlendirilme yapılmış olan reçine kompozitlere biyoaktif minerallerin dahil edilmesi gibi çalışmaları (Posti et al., 2015), nanoteknoloji alanında nanodoldurucu partiküllerin reçine yapısına eklenmesi (Gogna, Jagadis, & Shashikal, 2011), FGK materyallerinin CAD/CAM sistemleriyle birlikte kullanımıyla ilgili daha fazla çalışma yapılması (R. Petersen & Liu, 2016), implantoloji alanında FGK yapısının belirli biyomekanik özelliklerinden yararlanılması (Vallittu, Narhi, & Hupa, 2015), biyouyumluluk sonuçları umut verici olduğundan kraniofasiyal kemik defektlerinin rekonstrüksiyonu için alternatif oluşturabileceği (Lazar et al., 2016) ile ilgili konular üzerine olacağı düşünülmektedir. FGK materyalleri ile araştırma seçenekleri

geniş olup, konuyla ilgili gelecek raporların hem diş hekimliği hem de tıp alanlarında FGK kullanımını genişletmesi beklenmektedir (Scribante et al., 2018).

Fiber Post Sistemleri

Fiber postlar, dentine yakın elastikiyet özellikleri ve estetik restorasyonların altında kullanılabilmesi nedeniyle günümüzde sıklıkla tercih edilen post sistemleri arasındadır. Adeziv diş hekimliğindeki olumlu gelişmeler ile yeni jenerasyon dentin bonding ajanlar, reçine simanlar ve restoratif materyallerin ortaya çıkarılması, endodontik tedavili dişlerin restorasyonunda fiber postların kullanımını yaygınlaştırmıştır (Singh, Logani, & Shah, 2012). Günümüzde mevcut fiber postlar aslında kompozit materyaller olup; bir polimer reçine matrisi tarafından çevrelenmiş karbon, kuartz, cam/silika fiberlerden ve fiber lifleri ve matrisi bağlantısını sağlayan silan bağlayıcı ajanından oluşur (Drummond & Bapna, 2003).

Fiberler, post yapısında boylamasına eksene paralel olarak yönlendirilir ve çapları 6 ila 15 μm arasında değişir. Fiber yoğunluğu, yani post kesit yüzeyinin mm^2 'si başına düşen fiber sayısı, ise post tipine bağlı olarak 25 ile 35 arasında değişmektedir. Bu nedenle, postun enine kesitinde alanın %30-50' si fiberlerle kaplıdır (Vichi, Ferrari, & Davidson, 2000). Kuartz veya cam fiberler ile reçine matrisi arasındaki adezyon, fiber liflerini matriske gömmeden önce fiber silanizasyonu ile artırılır (Goracci & Ferrari, 2011). Güçlü bir ara yüzey bağı, matrisden liflere yük transferini mümkün kılar ve güçlendirme özelliklerinin etkin kullanımı için esastır (Grandini, Goracci, Monticelli, Tay, & Ferrari, 2005).

Fiber postlar özel bir kompozit materyal içine gömülmüş fiber demetleri içerir. Farklı akslarda örgü formunda düzenlenmiş fiberler paralel olarak düzenlenmiş olanlara oranla daha iyi eğilme ve burkulma direnci gösterirler (Goracci & Ferrari, 2011).

Karbon Fiber Postlar

1990 yılında tanıtılan ve geliştirilen ilk metal olmayan post sistemi olan karbon fiber postlar (Duret, Reynaud, & Duret, 1990); kolay manipülasyonu, iyi mekanik özellikleri, düşük toksisite ve dentine benzer düşük elastisite modülü gibi özelliklere (Torbjörner, Karlsson, Syverud, & Henssten-Pettersen, 1996) sahip olmasına rağmen renkleri sebebiyle kompozit ve tam seramik restorasyonlar altında gizlenme zorluğu gibi dezavantajlara da sahiptir. Bu post sisteminin estetik olmayan özellikleri sebebiyle cam ve kuartz fiberler ile güçlendirilmiş postlar üretilmiştir (Boschian Pest, Cavalli, Bertani, & Gagliani, 2002).

Polietilen Fiber Postlar

Dayanıklı, translusent (Belli & Eskitascioglu, 2006), biyolojik olarak uyumlu, düşük yoğunluğa sahip olması, inert ve kırılma olmaması en önemli özellikleridir. Translusent olma özelliği sayesinde eklendikleri reçinenin rengini yansıtırlar (Sadek et al., 2006). Reçine malzemelerine eklenirken iyi bir kimyasal bağ sağlamak için soğuk gaz plazma ön işlemi ile fiberin yüzey gerilimi azaltılır (Chaoting, Gao, & Mu, 1993).

Polietilen fiber postlar, estetik olup, elastik modülü dentine yakındır. Tekrarlayan mekanik yüklemelerde ve nem ile temasta yapısı bozulmakta, elastik modülü azalmakta ve buna bağlı olarak bağlantı başarısızlığı meydana gelebilmektedir (Sadek et al., 2006). Diğer fiberle güçlendirilmiş postlarla (bireysel cam fiberle güçlendirilmiş post dahil) karşılaştırıldığında, ayrı ayrı şekillendirilmiş ve dual-cure reçine siman ile simante edilmiş polietilen post, aşırı genişlemiş kök kanallarında en az miktarda mikrosızıntı gösterir (Erkut et al., 2008).

Kompozit için sadece fiber oryantasyonu yönünde en yüksek mukavemeti ve sertliği veren sürekli tek yönlü fiberlerin aksine, polietilen fiberler polimeri her yönde güçlendirerek mekanik özelliklerin izotropik olmasını sağlar (Vallittu, 1999). Dokuma fiber yapısı, yük tarafından indüklenen çatlaklar durumunda da belirgin olan kırılma direncini artırır. Ayrıca, çatlakların dikiş örgüsünün düğüm noktasında durmasını sağlayarak restorasyondan dişe çatlak yayılmasını önler ve fiber takviyesinin bütünlüğünün korunmasına yardımcı olur (Karbhari & Strassler, 2007).

Polietilenle güçlendirilmiş reçinenin, post ve kor sisteminin klinik başarısı için gereken yeterli retansiyonu (Singh et al., 2012) ve yapısal olarak bozulmuş kanallarda artan onarılabilir kırık insidansı ve yeterli kırılma direncini sağladığı gösterilmiştir (Aggarwal, Singla, Miglani, & Kohli, 2012). Bununla birlikte, polietilen fiberin yüksek fiyatı; belirtilen mükemmel özelliklerine rağmen, günlük pratikte kullanımlarını sınırlandırmaktadır (Parcina, Amizic, & Baraba, 2016).

Cam Fiber Postlar

Cam fiber postların, elastik modülü dentine benzer olup ışık geçişine izin veren estetik materyallerdir, kompozit ve tam seramik restorasyonlar ile birlikte kullanılabilirler (Parcina et al., 2016). Dentine benzer bükülme dayanımına sahiptir ve stresleri geniş yüzey alanlarına dağıtırlar. Ayrıca renksizliği ve doku uyumu gibi avantajları sayesinde tercih edilen materyallerdir (Parcina et al., 2016).

Diş hekimliğinde E- ve S-cam lifleri en sık kullanılan takviye lifleri haline gelmiştir. Cam fiberler, gerilme altında kırılma noktalarına kadar eşit oranda gerilirler, kırılma noktasının altındaki çekme yükü kaldırıldığında

ise, fiber orijinal uzunluğuna geri döner. E (elektrik uygulaması)-cam, iyi bir gerilme ve basınç dayanımının yanı sıra elektrik yalıtımına ve oldukça düşük maliyete sahip olmakla beraber nispeten zayıf yorulma direnci gösterirken, S (sert, güçlü)-cam, daha yüksek gerilme dayanımı sağlayan farklı bir kimyasal bileşime sahip olup oldukça pahalı bir materyaldir (Bell-Rönnlöf, 2007).

Klinik çalışmalar, metal ve cam fiber post arasında kök kırılma insidansı için önemli bir fark göstermemiş olsa da (Figueiredo, Martins-Filho, & Faria, 2015); cam fiber post, sadece yeterli estetik, biyouyumluluk, eğilme ve yorulma dayanımı, uygun elastik modülü ve bağlanma dayanımı sayesinde değil, aynı zamanda ucuz ve tek seansta kolay uygulanabilmesi sayesinde de genellikle klinisyenlerin ilk tercihi olmaktadır (Parcina et al., 2016).

Ramesh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, iki farklı kırık modelinde cam fiber post (Reforpost, Angelus, Londrina, PR, Brazil) ve örgü yapıdaki polietilen fiber post sisteminin (Ribbond, Ribbond Inc., Seattle, WA, USA) reataşman uygulanan maksiller santral dişlerin kırılma direnci üzerine etkisi karşılaştırılmıştır. Cam fiber içeren post ile restore edilen dişlerin kırılma direncinin hem labio-palatal hem de palato-labial yöndeki kırıklarda Ribbond ile restore edilen dişlere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olduğunu gözlemlerken; Ribbond'un da cam fiber post sistemi ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek sayıda onarılabilir başarısızlık (%100) gösterdiğini tespit etmişlerdir. Mevcut bulguları doğrulamak ve ilişkilendirmek için daha uzun süreli klinik çalışmalara ihtiyaç duyulduğu da belirtilmiştir (Ramesh et al., 2016).

Kuartz Fiber Postlar

Restoratif ve protetik diş hekimliğinde estetiğe yönelik artan talep, metal veya opak restorasyonların kullanımını sınırlamış; metal postların yerini kompozit reçine ve seramik malzemelerle daha iyi uyum sağlayan şeffaf ve beyaz renkli fiber postlar almıştır (Parisi, Valandro, Ciocca, Gatto, & Baldissara, 2015).

Kuartz veya saf silika fiber postlar şeffaf, estetik materyallerdir ve yüksek eğilme dayanımına sahiptirler (Galhano, Valandro, de Melo, Scotti, & Bottino, 2005; Zicari, Coutinho, Scotti, Van Meerbeek, & Naert, 2013). Ayrıca kuartz fiber postların elastik modülü karbon, metal veya seramik olanlarla karşılaştırıldığında düşüktür (Stewardson, Shortall, Marquis, & Lumley, 2010) ve daha düşük olan elastik modül, kök dentinindeki stres konsantrasyonunu ve kök kırılmasından kaynaklanan kurtarılamayan başarısızlıkların yüzdesini azaltır (Newman, Yaman, Dennison, Rafter, & Billy, 2003; Torres-Sanchez et al., 2013).

Kuartz fiber postların daha radyopak olduğu (Goracci & Ferrari, 2011), cam fiber postlardan daha yüksek bir eğilme dayanımına sahip olduğu (Galhano et al., 2005) ve kuartz fiber postlarla restore edilen dişlerin cam fiber postlara göre daha yüksek kırılma direncine sahip olduğu (Akka-yan & Gulmez, 2002) da bulunmuştur.

Parisi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kuartz fiber postlarla restore edilmiş endodontik tedavili dişlerin başarı oranı değerlendirilmiş ve elde edilen klinik verilere dayanarak, endodontik tedavi görmüş dişlerde kuartz fiber postlar ve sabit protetik restorasyonların 5.88 ± 1.37 yıllık bir süre içinde %85 gibi yüksek bir başarı oranı ile uygulanabileceği gözlenmiştir. Kök kırığı olmayan restorasyon ayrılmaları gibi olumlu başarısızlıklarda, başarısız restorasyonlara sahip 14 dişten 12'sinin iyileşmesine izin verilmesi de dişlerin nihai hayatta kalma oranını %98'in üzerine çıkarmıştır (Parisi et al., 2015).

Fiber Destekli Adeziv Köprü Uygulamaları

Adeziv bağlanma tekniklerinin ve kompozit malzemelerinin gelişmesine bağlı olarak invaziv seçenekler yerine (Kumbuloglu & Ozcan, 2015) fiberle güçlendirilmiş kompozit köprüler, dayanak dişlere bağlanma yetenekleri sayesinde tatmin edici estetik sağlayan (S. Garoushi & Vallittu, 2006) minimal invaziv tedavilerdir.

Reçine tutuculu adeziv köprüler uzun yıllardır dişsiz boşlukları restore etmek için kullanılmış ve geleneksel sabit kısmi protezlere göre daha düşük maliyet (Burke, 2008), yüksek hasta memnuniyeti (Creugers & De Kanter, 2000) ve minimal invaziv özelliği sebebiyle minimum diş yapısı kaybı oluşturması gibi birçok avantaj sunmaktadır. Reçine bağlı köprülerin başarısızlık oranları geleneksel köprülerden daha yüksek olmasına rağmen (Barber & Preston, 2008; Wyatt, 2007), genellikle geleneksel bir köprünün başarısızlığından daha az yıkıcı özellikte olmakta (Dunne & Millar, 1993) ve kararsız estetik, aşınma, kırılma ve delaminasyon gibi durumları içermektedir (Miettinen & Millar, 2013).

Fiber destekli adeziv köprüler, travma veya başarısız endodontik tedaviye bağlı tek diş kayıpları veya kısa aralıklarda, diş veya implant destekli sabit parsiyel protezlerin uygulanamadığı hastalarda kesin restorasyon olarak, implant tedavisi öncesi geçici restorasyon olarak, lokal anesteziyi tolere edemeyen veya medikal nedenlerle uzun süreli tedavi uygulanamayan hastalarda, eksik dişin yanında yer alan komşu dişlerin periodontal prognozunun şüpheli olduğu durumlarda, ortodontik tedavi sonrası sabit yer tutucu uygulanması gereken durumlarda endike iken (Eskimez & İzgi, 2008); uzun aralıklarda, derin kapanışı olan hastalarda, destek dişlerde büyük restorasyonların olduğu durumlarda ve diastema varlığında kontraen-

dikedir (Kumbuloglu, Saracoglu, & Ozcan, 2011).

Fiber destekli adeziv köprüler, tek bir ziyarette direkt (Mutlu, 2017), yarı direkt (Wolff et al., 2011) veya indirekt (Aktas, Burduroglu, Guncu, Keyf, & Ozcan, 2019) olarak hazırlanabilir. İndirekt teknik kullanılarak, hazırlık, ölçü alma ve laboratuvar çalışmaları dahil olmak üzere geleneksel iş akışı izlenebilir. Ancak, fiber destekli adeziv köprüyü yerleştirmek için iki ziyaret ve paralel yüzeylere sahip kaviteelerin hazırlanması gereklidir. Ek olarak, kompozitin ardışık polimerizasyonu, iki adeziv arayüz (Kumbuloglu & Ozcan, 2015; Mutlu, 2017) ve dentin kontaminasyonu (Mutlu, 2017) ile adezyon bozulabilir. Yarı-direkt fiber adeziv köprü, bir silikon ölçü üzerinde hasta başında yapılır ve aynı ziyarette yerleştirilir. Polimerize köprüyü yerleştirmek için komşu dişlerde kesin bir konumlandırmaya izin vermek için genellikle proksimal kutu preparasyonlarına ihtiyaç vardır (van Heumen et al., 2010). Diğer yandan, direkt fiber adeziv köprü herhangi bir hazırlık gerektirmez ve sonraki konumlandırma için aşındırma (mikro-invaziv yaklaşım) ile mineyi sadece hafifçe etkiler. Tek seansta bitirilmelerine rağmen; fiberlerin sert materyaller olması, ağız boşluğunda görme ve çalışma alanının sınırlı olması, estetik ve fonksiyonel tasarımın ve restorasyonun cilalanmasının/bitirilmesinin zor olması gibi uygulama güçlükleri nedeniyle bu teknik tehlikeye girebilir (Mutlu, 2017). Direkt teknikle karşılaştırıldığında indirekt teknik; çalışma kolaylığı, daha yüksek derecede kompozit polimerizasyonu ve daha iyi bir yüzey bitimi sağlamakla birlikte, daha fazla maliyet ve birden fazla ziyaret nedeniyle oluşan zaman kaybına da neden olur. Mevcut fiber ürünlerinden bazıları hem direkt hem de indirekt kullanım için tasarlanmış, diğerleri ise sadece dental laboratuvarlar için üretilmiştir (Miettinen & Millar, 2013).

Fiber güçlendirme için kullanılan malzemeler cam, ultra yüksek moleküler ağırlıklı polietilen ve Kevlar fiberlerdir (Butterworth et al., 2003). Çalışmalarda cam fiberlerin diğer fiberlere kıyasla daha fazla dayanım gösterdiği gözlenmiştir (Ellakwa et al., 2002; Tirapelli, Ravagnani, Panzeri Fde, & Panzeric, 2005).

Fiber liflerinin yüzeyleri, önceden reçine emdirilmesi veya kompozite bağlanmadan önce hasta başında reçine emdirilmesi gerekebilir (Butterworth et al., 2003) ve liflerin iyi bir şekilde reçine ile ıslatılması ve bağlanması önemli olan aşamadır (van Noort, 2007). Matriks ve fiber lifleri arasındaki adezyonu iyileştirmek için liflerin silanlanması kırılma direncini artırır (Ellakwa et al., 2002; Vallittu, 1993). Ayrıca, fiber içeriği ne kadar yüksek olursa yapısal dayanım ve darbe direnci o kadar iyi olmaktadır (van Noort, 2007). Fiber yapıdan maksimum verim elde etmek için, yüksek gerilme konsantrasyonundan kaçınırken maksimum güçlendirme etkilerini elde etmek amacıyla tasarlamak önemlidir (Perea, Matinlinna, Tolvanen, Lassila, & Vallittu, 2014; Yokoyama et al., 2009). Bir diş restorasyonu-

nun yapımında kullanılan materyaller, restorasyonun başarı oranı ve uzun ömürlülüğü üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (Aida et al., 2011).

Bir FGK yapısının güçlendirme yeteneği aynı zamanda genel konumuna da bağlıdır (Aida et al., 2011). İdeal bir tasarımda; fiberler, fiberle güçlendirilmiş köprünün kırılma dayanımını iyileştirmesine ve kırılmaları önlemesine izin vermek için maksimum ana gerilim ile aynı yönde yönlendirilmelidir (Shi & Fok, 2009). Anterior ve posterior alandaki fiberle güçlendirilmiş restorasyonların yapı tasarımında, pontiklerin yapıdan ayrılma riskini ortadan kaldırmak için ek fiber demetleri ile güçlendirilmesi gerekmektedir. Ana yapıya dik olarak bir fiber demeti daha eklemek, yük taşıma kapasitesini arttırdığı için pontik yapısına en etkili şekilde destek sağlamasında yardımcı olur (Xie, Lassila, & Vallittu, 2007).

Ahmed ve arkadaşlarının hazırladığı sistematik bir derlemede; fiber destekli adeziv köprüler için geniş hasta grubu odaklı net ve ayrıntılı değerlendirme ve sonuç içeren uzun vadeli klinik performansı gösteren randomize kontrollü yayınların az olduğu belirtilmiş ve bu derlemenin bulgularına göre, fiber destekli adeziv köprülerin eksik olan tek ön ve arka dişlerin rehabilitasyonu için orta vadeli bir tedavi alternatifi sunduğu da gösterilmiştir (Ahmed, Li, & Murray, 2017).

Bu tür restorasyonlar, öngörülebilir klinik performans ve hasta odaklı sonuçlar ile eksik tek dişleri restore etmek için güvenilir, minimal invaziv, estetik, uygun maliyetli bir seçenek olup artık deneysel, geçici veya kısa süreli tedavi tercihleri olarak düşünülmemelidir. Direkt veya indirekt gibi üretim tekniklerinin çok yönlülüğü, çeşitli retansiyon seçenekleri ve hasta başında kolayca tamir edilebilmeleri fiber destekli adeziv köprülerin kullanımını destekleyen önemli avantajlar olarak kabul edilir (Ahmed et al., 2017). Bu tip restorasyonların uzun vadeli bir tedavi seçeneği olarak belirlenebilmesi için ise bu alanda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Frese ve arkadaşlarının fiber adeziv köprülerin anterior bölgedeki sağ kalımını ve sağkalım sonuçlarının kalitesini değerlendirmek için yaptığı çalışmada da; ağız hijyeni iyi olan hastalarda, direkt ve yarı direkt olarak üretilmiş fiber destekli adeziv köprüler, anterior bölgedeki tek diş kayıplarının rehabilitasyonuna başarılı bir tedavi alternatifi sağladığı ve restorasyonların 4.5 yıl sonra %72.6'lık bir genel sağ kalım oranı ve %85.6'lık bir fonksiyonel sağ kalım oranı gösterdiği gözlenmiştir. Çalışmada, 4,5 yıl sonunda fiber destekli anterior köprülerin estetik, fonksiyonel, biyolojik sonuçlarının kalitesinin değerlendirilmesi klinik olarak mükemmel veya iyi olarak bulunmuştur (Frese, Schiller, Staehle, & Wolff, 2014).

Fiberle Güçlendirilmiş Cam İyonomer Simanlar

Cam iyonomer simanlara fiber takviye edilmesi düşüncesi, 1980 yılında Sced ve Wilson tarafından belirtilmiştir (Nicholson, Sidhu, & Czarnicka, 2020; Simmons, 1990; Wilson & Robert, 1980). Chembond (Dentsply deTrey, Konstanz, Almanya) adı verilen ve artık kullanılmayan ticari bir cam iyonomerde hem karbon hem de alüminyum oksit fiberler kullanılmış ve fiberlerin eğilme dayanımı üzerindeki etkisi incelenmiştir. Kontrol simanının eğilme dayanımı 10 MPa olarak belirtilmiştir, ancak alüminyum oksit lifleri bu değeri 44 MPa'ya ve karbon lifleri 53 MPa'ya yükseltmiştir (Nakajima, Watkins, Arita, Hanaoka, & Okabe, 1996). Farklı cam iyonomer formülasyonlarında bu tip lifler için diğer yazarlar tarafından da eğilme dayanımı açısından benzer gelişmeler rapor etmişlerdir (Nakajima et al., 1996), ancak bu sistemde karbon fiberler alüminyum oksit liflerine göre kırılma dayanımı açısından daha yüksek dayanım göstermesine rağmen (Oldfield & Bryan, 1991) estetik açıdan olumsuz yönde bir sonuca varılmıştır (Nicholson et al., 2020).

Cam iyonomer simanları güçlendirmek için reaktif cam fiberler de kullanılmıştır. Bu camların kullanımının arkasındaki konsept, fiberlerin bir materyali uygun şekilde güçlendirmesi için, matriksin fiberle iyi bir arayüz bağlantısına sahip olması gerektiğidir (Wasson, 1993). Geleneksel cam iyonomerler ile aynı bileşime sahip reaktif cam fiberlerin dahil edilmesinin, kırılma dayanımı ve sertliğinin artması ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Bu durum, kısa fiberlerin şeklinden ve karıştırma sıvısı ile kısa fiberler arasındaki reaktiviteden kaynaklanabilir (Kobayashi, Kon, Miyai, & Asaoka, 2000).

Reçine modifiye cam iyonomerlere de cam fiberler eklenerek fiber ile güçlendirme yapılmıştır. Ağırlıkça %5 ve %10 olmak üzere hem içi boş hem de katı kısa uzunlukta reaktif olmayan camlardan hazırlanan liflerin reçine modifiye cam iyonomer ve geleneksel cam iyonomer simanlara eklenmesi ile yapılan çalışmanın sonucunda içi boş olan fiber modifikasyonlarının dahil edilmesinin basınç dayanımını genellikle etkilemediği, ancak eğilme dayanımı ve kırılma sertliğini önemli ölçüde arttığı görülmektedir (S. Garoushi, Vallittu, & Lassila, 2017).

Hem geleneksel hem de reçine ile modifiye edilmiş cam iyonomer malzemelerin dayanımı, fiberlerin eklenmesiyle büyük ölçüde artırılmış ve klinik olarak hastalarda kullanıldıklarında üstün aşınma ve dayanıklılık göstermeleri beklenmektedir (Nicholson et al., 2020). Başka fiberler de cam iyonomerleri güçlendirmek için kullanılmış ve bazı başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Kullanılan malzemelerden biri olan fiber formundaki bazalt, bir çalışmada geleneksel cam iyonomer Fuji IX (GC, Tokyo, Japonya) 'a %7 seviyelerinde dahil edilmiştir (Bao et al., 2020). Erken dayanıklılı-

ğın önemli ölçüde arttığı bulunmuş, ancak fiber ve matris arasındaki etkileşimin zayıf olduğuna dair kanıtlar bu özelliklerin uzun vadede zayıflama ihtimalinin yüksek olduğunu göstermiştir. Deneysel çalışmalar bu kanıtları doğrulamış ve fiberle güçlendirilmiş simanların hem eğilme dayanıklılığının hem de eğilme modülünün bir ay içinde azaldığını ve kontrol grubu ile aynı hale geldiğini göstermiştir (Nicholson et al., 2020). Cam iyonomerlerde takviye edici bu malzeme hakkında daha fazla rapor yayınlanmamıştır.

Biyouyumluluk ile ilgili endişeyi gidermek ve biyomedikal alanda doğal ürünlerin değerlendirilmesi açısından, çeşitli doğal materyallerin çalışmasına olan ilgi de artmıştır (Ching, Luddin, Kannan, Ab Rahman, & Abdul Ghani, 2018). Tıbbi uygulamalar için biyomalzemelerin tasarımında selüloz (Gatenholm & Klemm, 2010; N. Petersen & Gatenholm, 2011), ipek lifi (John, Lin, & Thomas, 2008; Vepari & Kaplan, 2007) ve keten lifi (Czemplik, Kulma, Bazela, & Szopa, 2012; Hu, Yuan, & Kitts, 2007) gibi doğal materyaller kullanılmıştır. Selüloz lifleri, Silva ve arkadaşları tarafından mekanik dayanımı geliştirmeyi amaçlayarak cam iyonomer simana katılmış ve selüloz lifi katılmamış CİS'lere kıyasla selüloz lifi içerenlerde (liflerin ağırlıkça % 7.24'ü) sıkıştırma ve çapsal gerilme dayanımlarında bir artış bildirilmiştir (Silva et al., 2013). Son yıllarda CİS materyalleri yapısına eklenen selüloz mikrofiberleri ve selüloz nanokristalleri hakkında yapılan araştırmalarda; selüloz nanokristallerinin basınç dayanımı, elastik modül ve çapsal gerilme dayanımı üzerine önemli bir etkisi olduğu gözlenirken selüloz mikrofiberlerinin mekanik özellikler üzerine önemli bir etkisi gözlenmemiştir (Silva, Carvalho, Dumont, Santos, & Carvalho, 2015; Silva et al., 2016). İpekböceğinden elde edilen ipek liflerinin, olağanüstü güçleri ve biyouyumlulukları ve düşük immünojeniteleri gibi iyi mekanik özellikleri değerlendirilerek, doğal ipek lifinin farklı ağırlık yüzdelerine sahip CİS'lere eklenmesi denenmiştir. Ağırlıkça % 3 ipek lifi ile modifiye edilen CİS'lerin, ticari CİS'lere kıyasla mekanik dayanımda önemli bir artış sergilediği bildirilmiştir (Bahrami-Abadi, Khaghani, Monshi, Dostmohammadi, & Alizadeh, 2016). Bunun dışında keten liflerinin de son yıllarda CİS'lere eklenmesi rapor edilmiş; keten lifi içeren CİS'lerin de önemli ölçüde daha yüksek sertlik, basınç ve eğilme dayanımı ürettiği gösterilmiştir (Abou Neel & Chrzanowski, 2015; Ali Abou Neel & A, 2017).

REFERANSLAR

- Abou Neel, E., & Chrzanowski, W. (2015). Surface topography and mechanical properties of flax fibres modified glass ionomer restorative materials. *Journal of Biomedical Engineering and Informatics, 1*. doi:10.5430/jbei.v1n1p82
- Aggarwal, V., Singla, M., Miglani, S., & Kohli, S. (2012). Comparative evaluation of fracture resistance of structurally compromised canals restored with different dowel methods. *J Prosthodont, 21*(4), 312-316. doi:10.1111/j.1532-849X.2011.00827.x
- Ahmed, K. E., Li, K. Y., & Murray, C. A. (2017). Longevity of fiber-reinforced composite fixed partial dentures (FRC FPD)-Systematic review. *J Dent, 61*, 1-11. doi:10.1016/j.jdent.2016.08.007
- Aida, N., Shinya, A., Yokoyama, D., Lassila, L. V., Gomi, H., Vallittu, P. K., & Shinya, A. (2011). Three-dimensional finite element analysis of posterior fiber-reinforced composite fixed partial denture Part 2: influence of fiber reinforcement on mesial and distal connectors. *Dent Mater J, 30*(1), 29-37. doi:10.4012/dmj.2010-072
- Akkayan, B., & Gulmez, T. (2002). Resistance to fracture of endodontically treated teeth restored with different post systems. *J Prosthet Dent, 87*(4), 431-437. doi:10.1067/mp.2002.123227
- Aktas, G., Burduroglu, D., Guncu, M. B., Keyf, F., & Ozcan, M. (2019). Clinical Survival of Indirect, Anterior Surface-Retained Fiber-Reinforced Composite Fixed Dental Prosthesis: Up to 3-Year Follow-up. *Eur J Prosthodont Restor Dent, 27*(2), 90-94. doi:10.1922/EJPRD_01651Aktas05
- Alavi, S., & Mamavi, T. (2014). Evaluation of load-deflection properties of fiber-reinforced composites and its comparison with stainless steel wires. *Dent Res J (Isfahan), 11*(2), 234-239.
- Ali Abou Neel, E., & A, M. Y. (2017). Setting kinetics and mechanical properties of flax fibre reinforced glass ionomer restorative materials. *J Biomed Res, 31*(3), 264-272. doi:10.7555/JBR.31.20150023
- Bahrami-Abadi, M., Khaghani, M., Monshi, A., Doostmohammadi, A., & Alizadeh, S. (2016). Reinforcement of glass ionomer cement: incorporating with silk fiber. *Journal of Advanced Materials and processing, 4*(3), 14-21.
- Ballo, A., & Vallittu, P. (2011). Alternative fabrication method for chairside fiber-reinforced composite resin provisional fixed partial dentures. *Int J Prosthodont, 24*(5), 453-456.
- Bao, X., Garoushi, S. K., Liu, F., Lassila, L. L. J., Vallittu, P. K., & He, J. (2020). Enhancing Mechanical Properties of Glass Ionomer Cements with Basalt Fibers. *Silicon, 12*(8), 1975-1983. doi:10.1007/s12633-019-00312-4
- Barber, M. W., & Preston, A. J. (2008). An update on resin-bonded bridges. *Eur J Prosthodont Restor Dent, 16*(1), 2-9.

- Bell-Rönnlöf, A.-M. L. (2007). *Fibre-Reinforced Composites As Root Canal Posts*. University of Turku,
- Belli, S., & Eskitascioglu, G. (2006). Biomechanical properties and clinical use of a polyethylene fiber post-core material. *Int Dentistry South Afr*; 8.
- Bonfante, E. A., Suzuki, M., Carvalho, R. M., Hirata, R., Lubelski, W., Bonfante, G., . . . Coelho, P. G. (2015). Digitally produced fiber-reinforced composite substructures for three-unit implant-supported fixed dental prostheses. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 30(2), 321-329. doi:10.11607/jomi.3892
- Boschian Pest, L., Cavalli, G., Bertani, P., & Gagliani, M. (2002). Adhesive post-endodontic restorations with fiber posts: push-out tests and SEM observations. *Dent Mater*, 18(8), 596-602. doi:10.1016/s0109-5641(02)00003-9
- Brozek, R., Koczorowski, R., & Dorocka-Bobkowska, B. (2019). Laboratory and clinical evaluation of polymer materials reinforced by fibers used in dentistry. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 23(5), 1855-1863. doi:10.26355/eur-rev_201903_17220
- Burke, F. J. (2008). Resin-retained bridges: fibre-reinforced versus metal. *Dent Update*, 35(8), 521-522, 524-526. doi:10.12968/denu.2008.35.8.521
- Butterworth, C., Ellakwa, A. E., & Shortall, A. (2003). Fibre-reinforced composites in restorative dentistry. *Dent Update*, 30(6), 300-306. doi:10.12968/denu.2003.30.6.300
- Chaoting, Y., Gao, S., & Mu, Q. (1993). Effect of low-temperature-plasma surface treatment on the adhesion of ultra-high-molecular-weight-polyethylene fibres. *Journal of Materials Science*, 28(18), 4883-4891. doi:10.1007/BF00361151
- Ching, H. S., Luddin, N., Kannan, T. P., Ab Rahman, I., & Abdul Ghani, N. R. N. (2018). Modification of glass ionomer cements on their physical-mechanical and antimicrobial properties. *J Esthet Restor Dent*, 30(6), 557-571. doi:10.1111/jerd.12413
- Creugers, N. H., & De Kanter, R. J. (2000). Patients' satisfaction in two long-term clinical studies on resin-bonded bridges. *J Oral Rehabil*, 27(7), 602-607. doi:10.1046/j.1365-2842.2000.00553.x
- Czemplik, M., Kulma, A., Bazela, K., & Szopa, J. (2012). The biomedical potential of genetically modified flax seeds overexpressing the glucosyltransferase gene. *BMC Complement Altern Med*, 12, 251. doi:10.1186/1472-6882-12-251
- Daher, R., Ardu, S., Di Bella, E., Rocca, G. T., Feilzer, A. J., & Krejci, I. (2021). Fracture strength of non-invasively reinforced MOD cavities on endodontically treated teeth. *Odontology*, 109(2), 368-375. doi:10.1007/s10266-020-00552-6
- Debnath, S., Ranade, R., Wunder, S. L., Baran, G. R., Zhang, J., & Fisher, E. R. (2005). Chemical surface treatment of ultrahigh molecular weight polyet-

- hylene for improved adhesion to methacrylate resins. *Journal of Applied Polymer Science*, 96(5), 1564-1572.
- Drummond, J. L., & Bapna, M. S. (2003). Static and cyclic loading of fiber-reinforced dental resin. *Dent Mater*; 19(3), 226-231. doi:10.1016/s0109-5641(02)00034-9
- Dunne, S. M., & Millar, B. J. (1993). A longitudinal study of the clinical performance of resin bonded bridges and splints. *Br Dent J*, 174(11), 405-411. doi:10.1038/sj.bdj.4808186
- Duret, B., Reynaud, M., & Duret, F. (1990). [New concept of coronoradicular reconstruction: the Composipost (1)]. *Chir Dent Fr*; 60(540), 131-141 contd.
- Dyer, S. R., Lassila, L. V., Jokinen, M., & Vallittu, P. K. (2004). Effect of fiber position and orientation on fracture load of fiber-reinforced composite. *Dent Mater*, 20(10), 947-955. doi:10.1016/j.dental.2003.12.003
- Ellakwa, A. E., Shortall, A. C., & Marquis, P. M. (2002). Influence of fiber type and wetting agent on the flexural properties of an indirect fiber reinforced composite. *J Prosthet Dent*, 88(5), 485-490. doi:10.1067/mpr.2002.129303
- Erkut, S., Gulsahi, K., Caglar, A., Imirzalioglu, P., Karbhari, V. M., & Ozmen, I. (2008). Microleakage in overflared root canals restored with different fiber reinforced dowels. *Oper Dent*, 33(1), 96-105. doi:10.2341/07-47
- Eskimez, Ş., & İzgi, A. D. (2008). *Adeziv Köprüler ve Klinik Uygulamaları* (First Edition ed.): Quintessence Pub. Co.
- Fennis, W. M., Kreulen, C. M., Tezvergil, A., Lassila, L. V., Vallittu, P. K., & Creugers, N. H. (2011). In vitro repair of fractured fiber-reinforced cusp-replacing composite restorations. *Int J Dent*, 2011, 165938. doi:10.1155/2011/165938
- Figueiredo, F. E., Martins-Filho, P. R., & Faria, E. S. A. L. (2015). Do metal post-retained restorations result in more root fractures than fiber post-retained restorations? A systematic review and meta-analysis. *J Endod*, 41(3), 309-316. doi:10.1016/j.joen.2014.10.006
- Freilich, M. A., Karmaker, A. C., Burstone, C. J., & Goldberg, A. J. (1998). Development and clinical applications of a light-polymerized fiber-reinforced composite. *J Prosthet Dent*, 80(3), 311-318. doi:10.1016/s0022-3913(98)70131-3
- Frese, C., Decker, C., Rebholz, J., Stucke, K., Staehle, H. J., & Wolff, D. (2014). Original and repair bond strength of fiber-reinforced composites in vitro. *Dent Mater*; 30(4), 456-462. doi:10.1016/j.dental.2014.01.010
- Frese, C., Schiller, P., Staehle, H. J., & Wolff, D. (2014). Fiber-reinforced composite fixed dental prostheses in the anterior area: a 4.5-year follow-up. *J Prosthet Dent*, 112(2), 143-149. doi:10.1016/j.prosdent.2013.10.019
- Galhano, G. A., Valandro, L. F., de Melo, R. M., Scotti, R., & Bottino, M. A. (2005). Evaluation of the flexural strength of carbon fiber-, quartz fiber-,

- and glass fiber-based posts. *J Endod*, 31(3), 209-211. doi:10.1097/01.don.0000137652.49748.0c
- Garoushi, S., Gargoum, A., Vallittu, P. K., & Lassila, L. (2018). Short fiber-reinforced composite restorations: A review of the current literature. *J Investig Clin Dent*, 9(3), e12330. doi:10.1111/jicd.12330
- Garoushi, S., Lassila, L. V., Tezvergil, A., & Vallittu, P. K. (2007). Static and fatigue compression test for particulate filler composite resin with fiber-reinforced composite substructure. *Dent Mater*, 23(1), 17-23. doi:10.1016/j.dental.2005.11.041
- Garoushi, S., Sailynoja, E., Vallittu, P. K., & Lassila, L. (2013). Physical properties and depth of cure of a new short fiber reinforced composite. *Dent Mater*, 29(8), 835-841. doi:10.1016/j.dental.2013.04.016
- Garoushi, S., & Vallittu, P. (2006). Fiber-reinforced composites in fixed partial dentures. *Libyan J Med*, 1(1), 73-82. doi:10.4176/060802
- Garoushi, S., Vallittu, P., & Lassila, L. (2017). Hollow glass fibers in reinforcing glass ionomer cements. *Dent Mater*, 33(2), e86-e93. doi:10.1016/j.dental.2016.10.004
- Garoushi, S., Vallittu, P. K., & Lassila, L. V. (2007a). Direct restoration of severely damaged incisors using short fiber-reinforced composite resin. *J Dent*, 35(9), 731-736. doi:10.1016/j.jdent.2007.05.009
- Garoushi, S., Vallittu, P. K., & Lassila, L. V. (2007b). Fracture resistance of short, randomly oriented, glass fiber-reinforced composite premolar crowns. *Acta Biomater*, 3(5), 779-784. doi:10.1016/j.actbio.2007.02.007
- Garoushi, S., Vallittu, P. K., Watts, D. C., & Lassila, L. V. (2008a). Effect of nanofiller fractions and temperature on polymerization shrinkage on glass fiber reinforced filling material. *Dent Mater*, 24(5), 606-610. doi:10.1016/j.dental.2007.06.020
- Garoushi, S., Vallittu, P. K., Watts, D. C., & Lassila, L. V. (2008b). Polymerization shrinkage of experimental short glass fiber-reinforced composite with semi-inter penetrating polymer network matrix. *Dent Mater*, 24(2), 211-215. doi:10.1016/j.dental.2007.04.001
- Garoushi, S. K., Lassila, L. V., Tezvergil, A., & Vallittu, P. K. (2006). Fiber-reinforced composite substructure: load-bearing capacity of an onlay restoration and flexural properties of the material. *J Contemp Dent Pract*, 7(4), 1-8.
- Garoushi, S. K., Lassila, L. V., & Vallittu, P. K. (2007). Direct composite resin restoration of an anterior tooth: effect of fiber-reinforced composite substructure. *Eur J Prosthodont Restor Dent*, 15(2), 61-66.
- Gatenholm, P., & Klemm, D. (2010). Bacterial Nanocellulose as a Renewable Material for Biomedical Applications. *MRS Bulletin*, 35(3), 208-213. doi:10.1557/mrs2010.653
- Ghanizadeh, A. (2013). Treatment of bruxism with hydroxyzine. *Eur Rev Med*

Pharmacol Sci, 17(6), 839-841.

- Gogna, R., Jagadis, S., & Shashikal, K. (2011). A comparative in vitro study of microleakage by a radioactive isotope and compressive strength of three nanofilled composite resin restorations. *J Conserv Dent*, 14(2), 128-131. doi:10.4103/0972-0707.82609
- Goracci, C., & Ferrari, M. (2011). Current perspectives on post systems: a literature review. *Aust Dent J*, 56 Suppl 1, 77-83. doi:10.1111/j.1834-7819.2010.01298.x
- Grandini, S., Goracci, C., Monticelli, F., Tay, F. R., & Ferrari, M. (2005). Fatigue resistance and structural characteristics of fiber posts: three-point bending test and SEM evaluation. *Dent Mater*, 21(2), 75-82. doi:10.1016/j.dental.2004.02.012
- Hu, C., Yuan, Y. V., & Kitts, D. D. (2007). Antioxidant activities of the flaxseed lignan secoisolariciresinol diglucoside, its aglycone secoisolariciresinol and the mammalian lignans enterodiol and enterolactone in vitro. *Food Chem Toxicol*, 45(11), 2219-2227. doi:10.1016/j.fct.2007.05.017
- John, G. H., Lin, M. R., & Thomas, R. S. (2008). Polymeric materials based on silk proteins. *Polymer*, 49(20), 4309-4327.
- Karatas, O., Ilday, N. O., Bayindir, F., Celik, N., & Seven, N. (2020). Effect of fiber reinforcement on color stability of composite resins. *J Conserv Dent*, 23(3), 299-303. doi:10.4103/JCD.JCD_344_19
- Karbhari, V. M., & Strassler, H. (2007). Effect of fiber architecture on flexural characteristics and fracture of fiber-reinforced dental composites. *Dent Mater*, 23(8), 960-968. doi:10.1016/j.dental.2006.08.003
- Kobayashi, M., Kon, M., Miyai, K., & Asaoka, K. (2000). Strengthening of glass-ionomer cement by compounding short fibres with CaO-P2O5-SiO2-Al2O3 glass. *Biomaterials*, 21(20), 2051-2058. doi:10.1016/s0142-9612(00)00096-x
- Kumbuloglu, O., & Ozcan, M. (2015). Clinical survival of indirect, anterior 3-unit surface-retained fibre-reinforced composite fixed dental prosthesis: Up to 7.5-years follow-up. *J Dent*, 43(6), 656-663. doi:10.1016/j.jdent.2015.04.006
- Kumbuloglu, O., Saracoglu, A., & Ozcan, M. (2011). Pilot study of unidirectional E-glass fibre-reinforced composite resin splints: up to 4.5-year clinical follow-up. *J Dent*, 39(12), 871-877. doi:10.1016/j.jdent.2011.09.012
- Lassila, L. V., Tanner, J., Le Bell, A. M., Narva, K., & Vallittu, P. K. (2004). Flexural properties of fiber reinforced root canal posts. *Dent Mater*, 20(1), 29-36. doi:10.1016/s0109-5641(03)00065-4
- Lazar, M. A., Rotaru, H., Baldea, I., Bosca, A. B., Berce, C. P., Prejmorean, C., . . . Campian, R. S. (2016). Evaluation of the Biocompatibility of New Fiber-Reinforced Composite Materials for Craniofacial Bone Reconstruction.

- J Craniofac Surg*, 27(7), 1694-1699. doi:10.1097/SCS.0000000000002925
- Miettinen, M., & Millar, B. J. (2013). A review of the success and failure characteristics of resin-bonded bridges. *Br Dent J*, 215(2), E3. doi:10.1038/sj.bdj.2013.686
- Miyairi, H., Nagai, M., & Muramatsu, A. (1975). Studies on mechanical properties of denture base material laminated with organic fiber reinforced plastics. Part I. Basic consideration of hybrid construction. *Bull Tokyo Med Dent Univ*, 22(4), 273-280.
- Mutlu, Ö. (2017). 12 - Longevity of fiber-reinforced resin composite (FRC) fixed dental prosthesis (FDP) and fabrication of direct FRC FDPs. In V. Pekka & Ö. Mutlu (Eds.), *A Clinical Guide to Fibre Reinforced Composites (FRCs) in Dentistry* (pp. 203-210): Woodhead Publishing.
- Nakajima, H., Watkins, J. H., Arita, K., Hanaoka, K., & Okabe, T. (1996). Mechanical properties of glass ionomers under static and dynamic loading. *Dent Mater*, 12(1), 30-37. doi:10.1016/S0109-5641(96)80061-3
- Newman, M. P., Yaman, P., Dennison, J., Rafter, M., & Billy, E. (2003). Fracture resistance of endodontically treated teeth restored with composite posts. *J Prosthet Dent*, 89(4), 360-367. doi:10.1067/mp.2003.75
- Nicholson, J. W., Sidhu, S. K., & Czarnecka, B. (2020). Enhancing the Mechanical Properties of Glass-Ionomer Dental Cements: A Review. *Materials (Basel)*, 13(11). doi:10.3390/ma13112510
- Oldfield, C. W. B., & Bryan, E. (1991). Fibrous reinforcement of glass-ionomer cements. *Clinical Materials*, 7(4), 313-323.
- Omran, T. A., Garoushi, S., Abdulmajeed, A. A., Lassila, L. V., & Vallittu, P. K. (2017). Influence of increment thickness on dentin bond strength and light transmission of composite base materials. *Clin Oral Investig*, 21(5), 1717-1724. doi:10.1007/s00784-016-1953-6
- Oosterom, R., Ahmed, T. J., Poulis, J. A., & Bersee, H. E. (2006). Adhesion performance of UHMWPE after different surface modification techniques. *Med Eng Phys*, 28(4), 323-330. doi:10.1016/j.medengphy.2005.07.009
- Parcina, I., Amizic, & Baraba, A. (2016). Esthetic Intracanal Posts. *Acta Stomatol Croat*, 50(2), 143-150. doi:10.1564/asc50/2/7
- Parisi, C., Valandro, L. F., Ciocca, L., Gatto, M. R., & Baldissara, P. (2015). Clinical outcomes and success rates of quartz fiber post restorations: A retrospective study. *J Prosthet Dent*, 114(3), 367-372. doi:10.1016/j.prosdent.2015.03.011
- Patnana, A. K., Vanga, V. N. R., & Chandrabhatla, S. K. (2017). Evaluating the Marginal Integrity of Bulk Fill Fibre Reinforced Composites in Bio-mimetically Restored Tooth. *J Clin Diagn Res*, 11(6), ZC24-ZC27. doi:10.7860/JCDR/2017/27835.10049
- Perea, L., Matinlinna, J. P., Tolvanen, M., Lassila, L. V., & Vallittu, P. K. (2014).

- Fiber-reinforced composite fixed dental prostheses with various pontics. *J Adhes Dent*, 16(2), 161-168. doi:10.3290/j.jad.a30755
- Petersen, N., & Gatenholm, P. (2011). Bacterial cellulose-based materials and medical devices: current state and perspectives. *Appl Microbiol Biotechnol*, 91(5), 1277-1286. doi:10.1007/s00253-011-3432-y
- Petersen, R., & Liu, P. R. (2016). 3d-Woven Fiber-Reinforced Composite for Cad/Cam Dental Application. *Sampe J*, 2016.
- Petersen, R. C. (2005). Discontinuous fiber-reinforced composites above critical length. *J Dent Res*, 84(4), 365-370. doi:10.1177/154405910508400414
- Posti, J. P., Piitulainen, J. M., Hupa, L., Fagerlund, S., Frantzen, J., Aitasalo, K. M. J., . . . Vallittu, P. K. (2015). A glass fiber-reinforced composite - bioactive glass cranioplasty implant: A case study of an early development stage implant removed due to a late infection. *J Mech Behav Biomed Mater*, 55, 191-200. doi:10.1016/j.jmbbm.2015.10.030
- Ramesh, P., Mathew, S., Murthy, S. B., George, J. V., Hegde, S., & Premkumar, R. (2016). Efficacy of Ribbond and a fibre post on the fracture resistance of reattached maxillary central incisors with two fracture patterns: a comparative in vitro study. *Dent Traumatol*, 32(2), 110-115. doi:10.1111/edt.12223
- Rezvani, M. B., Atai, M., Hamze, F., & Hajrezai, R. (2016). The effect of silica nanoparticles on the mechanical properties of fiber-reinforced composite resins. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*, 10(2), 112-117. doi:10.15171/joddd.2016.018
- Sadek, F. T., Goracci, C., Monticelli, F., Grandini, S., Cury, A. H., Tay, F., & Ferrari, M. (2006). Immediate and 24-hour evaluation of the interfacial strengths of fiber posts. *J Endod*, 32(12), 1174-1177. doi:10.1016/j.joen.2006.07.005
- Scribante, A., Vallittu, P. K., Ozcan, M., Lassila, L. V. J., Gandini, P., & Sfondrini, M. F. (2018). Travel beyond Clinical Uses of Fiber Reinforced Composites (FRCs) in Dentistry: A Review of Past Employments, Present Applications, and Future Perspectives. *Biomed Res Int*, 2018, 1498901. doi:10.1155/2018/1498901
- Shi, L., & Fok, A. S. (2009). Structural optimization of the fibre-reinforced composite substructure in a three-unit dental bridge. *Dent Mater*, 25(6), 791-801. doi:10.1016/j.dental.2009.01.001
- Silva, R. M., Carvalho, V. X., Dumont, V. C., Santos, M. H., & Carvalho, A. M. (2015). Addition of mechanically processed cellulosic fibers to ionomer cement: mechanical properties. *Braz Oral Res*, 29. doi:10.1590/1807-3107BOR-2015.vol29.0030
- Silva, R. M., Pereira, F. V., Mota, F. A., Watanabe, E., Soares, S. M., & Santos, M. H. (2016). Dental glass ionomer cement reinforced by cellulose microfibrils and cellulose nanocrystals. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 58, 389-395. doi:10.1016/j.msec.2015.08.041

- Silva, R. M., Santos, P. H. N., Souza, L. B., Dumont, V. C., Soares, J. A., & Santos, M. H. (2013). Effects of cellulose fibers on the physical and chemical properties of glass ionomer dental restorative materials. *Materials Research Bulletin*, 48(1), 118-126.
- Simmons, J. J. (1990). Silver-alloy powder and glass ionomer cement. *J Am Dent Assoc*, 120(1), 49-52. doi:10.14219/jada.archive.1990.0018
- Singh, A., Logani, A., & Shah, N. (2012). An ex vivo comparative study on the retention of custom and prefabricated posts. *J Conserv Dent*, 15(2), 183-186. doi:10.4103/0972-0707.94583
- Stewardson, D. A., Shortall, A. C., Marquis, P. M., & Lumley, P. J. (2010). The flexural properties of endodontic post materials. *Dent Mater*, 26(8), 730-736. doi:10.1016/j.dental.2010.03.017
- Strassler, H. E., & Serio, C. L. (2007). Esthetic considerations when splinting with fiber-reinforced composites. *Dent Clin North Am*, 51(2), 507-524; xi. doi:10.1016/j.cden.2006.12.004
- Tezvergil, A., Lassila, L. V., & Vallittu, P. K. (2003a). The effect of fiber orientation on the thermal expansion coefficients of fiber-reinforced composites. *Dent Mater*, 19(6), 471-477. doi:10.1016/s0109-5641(02)00092-1
- Tezvergil, A., Lassila, L. V., & Vallittu, P. K. (2003b). Strength of adhesive-bonded fiber-reinforced composites to enamel and dentin substrates. *J Adhes Dent*, 5(4), 301-311.
- Tezvergil, A., Lassila, L. V., & Vallittu, P. K. (2006). The effect of fiber orientation on the polymerization shrinkage strain of fiber-reinforced composites. *Dent Mater*, 22(7), 610-616. doi:10.1016/j.dental.2005.05.017
- Tirapelli, C., Ravagnani, C., Panzeri Fde, C., & Panzeric, H. (2005). Fiber-reinforced composites: effect of fiber position, fiber framework, and wetting agent on flexural strength. *Int J Prosthodont*, 18(3), 201-202.
- Torbjorner, A., Karlsson, S., Syverud, M., & Hensten-Pettersen, A. (1996). Carbon fiber reinforced root canal posts. Mechanical and cytotoxic properties. *Eur J Oral Sci*, 104(5-6), 605-611. doi:10.1111/j.1600-0722.1996.tb00149.x
- Torres-Sanchez, C., Montoya-Salazar, V., Cordoba, P., Velez, C., Guzman-Duran, A., Gutierrez-Perez, J. L., & Torres-Lagares, D. (2013). Fracture resistance of endodontically treated teeth restored with glass fiber reinforced posts and cast gold post and cores cemented with three cements. *J Prosthet Dent*, 110(2), 127-133. doi:10.1016/S0022-3913(13)60352-2
- Tsujimoto, A., Barkmeier, W. W., Takamizawa, T., Latta, M. A., & Miyazaki, M. (2016). Bonding performance and interfacial characteristics of short fiber-reinforced resin composite in comparison with other composite restoratives. *Eur J Oral Sci*, 124(3), 301-308. doi:10.1111/eos.12262
- Vallittu, P. K. (1993). Comparison of two different silane compounds used for improving adhesion between fibres and acrylic denture base material. *J Oral*

Rehabil, 20(5), 533-539. doi:10.1111/j.1365-2842.1993.tb01640.x

- Vallittu, P. K. (1995). The effect of void space and polymerization time on transverse strength of acrylic-glass fibre composite. *J Oral Rehabil*, 22(4), 257-261. doi:10.1111/j.1365-2842.1995.tb00083.x
- Vallittu, P. K. (1999). Flexural properties of acrylic resin polymers reinforced with unidirectional and woven glass fibers. *J Prosthet Dent*, 81(3), 318-326. doi:10.1016/s0022-3913(99)70276-3
- Vallittu, P. K. (2000). Effect of 180-week water storage on the flexural properties of E-glass and silica fiber acrylic resin composite. *Int J Prosthodont*, 13(4), 334-339.
- Vallittu, P. K. (2002). Use of woven glass fibres to reinforce a composite veneer. A fracture resistance and acoustic emission study. *J Oral Rehabil*, 29(5), 423-429. doi:10.1046/j.1365-2842.2002.00915.x
- Vallittu, P. K. (2015). High-aspect ratio fillers: fiber-reinforced composites and their anisotropic properties. *Dent Mater*, 31(1), 1-7. doi:10.1016/j.dental.2014.07.009
- Vallittu, P. K. (2018). An overview of development and status of fiber-reinforced composites as dental and medical biomaterials. *Acta Biomater Odontol Scand*, 4(1), 44-55. doi:10.1080/23337931.2018.1457445
- Vallittu, P. K., & Lassila, V. P. (1992). Reinforcement of acrylic resin denture base material with metal or fibre strengtheners. *J Oral Rehabil*, 19(3), 225-230. doi:10.1111/j.1365-2842.1992.tb01096.x
- Vallittu, P. K., Narhi, T. O., & Hupa, L. (2015). Fiber glass-bioactive glass composite for bone replacing and bone anchoring implants. *Dent Mater*, 31(4), 371-381. doi:10.1016/j.dental.2015.01.003
- van Heumen, C. C., Tanner, J., van Dijken, J. W., Pikaar, R., Lassila, L. V., Creugers, N. H., . . . Kreulen, C. M. (2010). Five-year survival of 3-unit fiber-reinforced composite fixed partial dentures in the posterior area. *Dent Mater*, 26(10), 954-960. doi:10.1016/j.dental.2010.05.010
- van Noort, R. (2007). Introduction to Dental Materials. In (3 ed., pp. 120-121): Mosby/Elsevier.
- Vepari, C., & Kaplan, D. L. (2007). Silk as a Biomaterial. *Prog Polym Sci*, 32(8-9), 991-1007. doi:10.1016/j.progpolymsci.2007.05.013
- Vichi, A., Ferrari, M., & Davidson, C. L. (2000). Influence of ceramic and cement thickness on the masking of various types of opaque posts. *J Prosthet Dent*, 83(4), 412-417. doi:10.1016/s0022-3913(00)70035-7
- Wasson, E. A. (1993). Reinforced glass-ionomer cements--a review of properties and clinical use. *Clin Mater*, 12(3), 181-190. doi:10.1016/0267-6605(93)90070-n
- Wilson, D. A., & Robert, S. I. (1980). B. Patent.

- Wolff, D., Schach, C., Kraus, T., Ding, P., Pritsch, M., Mente, J., . . . Staehle, H. J. (2011). Fiber-reinforced composite fixed dental prostheses: a retrospective clinical examination. *J Adhes Dent*, 13(2), 187-194. doi:10.3290/j.jad.a18393
- Wyatt, C. C. (2007). Resin-bonded fixed partial dentures: what's new? *J Can Dent Assoc*, 73(10), 933-938.
- Xie, Q., Lassila, L. V., & Vallittu, P. K. (2007). Comparison of load-bearing capacity of direct resin-bonded fiber-reinforced composite FPDs with four framework designs. *J Dent*, 35(7), 578-582. doi:10.1016/j.jdent.2007.04.003
- Yokoyama, D., Shinya, A., Lassila, L. V., Gomi, H., Nakasone, Y., Vallittu, P. K., & Shinya, A. (2009). Framework design of an anterior fiber-reinforced hybrid composite fixed partial denture: a 3D finite element study. *Int J Prosthodont*, 22(4), 405-412.
- Zenthofer, A., Rammelsberg, P., Schmitt, C., & Ohlmann, B. (2013). Wear of metal-free resin composite crowns after three years in service. *Dent Mater J*, 32(5), 787-792. doi:10.4012/dmj.2013-077
- Zicari, F., Coutinho, E., Scotti, R., Van Meerbeek, B., & Naert, I. (2013). Mechanical properties and micro-morphology of fiber posts. *Dent Mater*, 29(4), e45-52. doi:10.1016/j.dental.2012.11.001



BÖLÜM 10

SU ÜRÜNLERİ ALERJİSİ

Büşra AY¹, Gamze TURKAL², Yusuf DOĞRUER³

¹ Dyt., Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü, ORCID ID: 0009-0003-7165-1812

² Arş. Gör., Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü, ORCID ID: 0000-0003-4796-5961

³ Prof. Dr., Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü, ORCID ID: 0000-0002-3712-5021

1. GİRİŞ

Alerji terimi 1906 yılında, Avusturyalı pediatrist “Clemens von Pirquet” tarafından ilk kez kullanılmıştır. Alerji, vücudun normalde zararsız olan maddelere karşı gösterdiği aşırı duyarlılık olarak ifade edilmiştir (Neyzi ve Bundak 2002). Alerjen; solunum, yutma, enjeksiyon veya doğrudan temasa vücuda alınabilir (Kırışaçoğlu ve Özden 2007). Semptomlar hafif bir reaksiyondan, anafilaktik şok nedeni ile ölüme kadar değişebilir (Kalkan 2020).

Gıdaya bağlı alerjiler; bireylerin yaşam kalitesini düşüren, morbiditeye neden olabilen önemli bir sağlık sorunu olarak kabul edilir. Gıda alerjisi, genellikle protein yapısındaki maddelerin vücuda alınmasıyla beraber bazı bireylerde aşırı duyarlılık reaksiyonları ile ortaya çıkar. Normalde zararsız olan bu proteinler vücutta yabancı madde olarak görülür ve buna karşı immün yanıt oluşur.

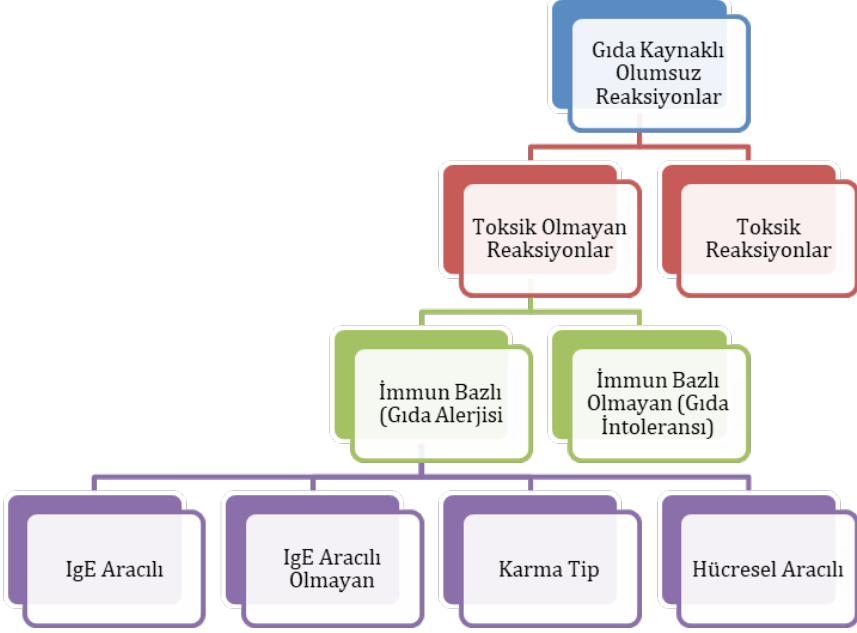
Kodeks Alimentarius Komisyonu tarafından 1995 yılında düzenlenen teknik bir danışma ile dünyadaki gıda alerjilerinin %90’ını oluşturan gluten içeren tahıllar, kabuklu deniz ürünleri, yumurta, balık, soya fasulyesi-fıstık, süt ve süt ürünleri, kabuklu kuruyemişler, 10 mg/kg veya daha yüksek konsantrasyondaki sülfür dioksit sekiz ana alerjen olarak belirlendi. 2021 yılında Amerika’da Gıda Alerji Güvenliği, Tedavisi, Eğitimi ve Araştırma Yasası’nın yürürlüğe girmesiyle susam dokuzuncu ana alerjen olarak kabul edildi. Türkiye’de 2017 yılında Resmî Gazetede yayımlanan Türk Gıda Kodeksi Gıda Etiketleme ve Tüketicileri Bilgilendirme Yönetmeliğine göre gluten içeren tahıllar, kabuklu deniz ürünleri, yumurta, balık, yer fıstığı, soya fasulyesi, süt, kabuklu kuruyemişler, kereviz, hardal, susam, kükürt dioksit ve sülfidler, bakla ve yumuşakçalar alerjiye veya intoleransa neden olabilen ürünler olarak bildirilip paketli ürünlerin etiketlerinde belirtilmesi zorunlu hale getirildi.

Su ürünleri; protein, vitamin, alfa-linolenik asit gibi çoklu doymamış yağ asitleri için mükemmel bir kaynaktır. Eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA), alfa-linolenik asitlerin içinde en faydalıları olarak bilinir. EPA ve DHA’nın kardiyovasküler hastalıkların ve kanserin önlenmesi, glisemik yanıtın iyileştirilmesi gibi birçok yararı vardır. Bahsedilen sağlık yararları nedeniyle, dünya çapında balık ve kabuklu deniz hayvanlarının tüketimi sürekli artmaktadır. Son veriler; tüketimdeki artış ile birlikte, bildirilen alerji vakalarında da artış olduğunu göstermiştir (Kırışaçoğlu ve Özden 2007, Fernandes ve ark 2015).

2. GIDA ALERJİLERİ

Gıda alerjisi; normalde zararsız olan gıda katkı maddelerinin veya gıdanın vücuda alınması ile bağışıklık sisteminin gösterdiği anormal yanıt

olarak tanımlanabilir. Genellikle glikoprotein yapısındaki bu maddeler vücutta istenmeyen immün bazlı reaksiyonlara neden olur. İmmün bazlı reaksiyonlar Şekil 2.1.'de gösterildiği gibi IgE, IgE aracılı olmayan, hücrel ve kombine olmak üzere dörde ayrılır (Anvari ve ark 2019). Besin alerjilerinin oluşum mekanizması ve ortaya çıkan hastalık belirtileri Tablo 2.1'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Gıda Kaynaklı Olumsuz Reaksiyonların Sınıflandırılması (Anvari ve ark 2019)

2.1. IgE aracılı besin alerjileri:

Bu reaksiyonlar, vücudun IgE antikorunu üretmesi ile meydana gelir. Alerjene özgü antikorlar mast hücreleri ve bazofillerin yüzeyinde bulunan özel reseptörlere bağlanır. Alerjenin vücuda tekrar alınması ile bu bağlanma mast hücrelerinin ve bazofillerin alerjeni hatırlamasını sağlar, immün reaksiyon başlar (Sampson 2004). IgE aracılı besin alerjileri; anafilaktik tip duyarlılık olarak bilinir, ani gelişir ve yaşamı tehdit eder. Semptomlar; alerjen vücuda girdiği andan itibaren, genellikle bir iki dakika içerisinde ortaya çıkar. Bu semptomlar; kaşıntı, döküntü, şişkinlik, öksürük, nefes darlığı ve anafaksi gibi şiddetli reaksiyonlar olabilir (Demir ve Ulusoy 2017).

2.2. IgE Aracılı Olmayan Besin Alerjileri:

IgE aracılı olmayan alerjik reaksiyonlar, vücudun bağışıklık sistemi tarafından tetiklenir. T lenfositleri aracılığı ile geliştiği düşünülmektedir (Cianferoni 2020). Bu reaksiyonlar gecikmeli reaksiyonlar olarak adlandırılır. Semptomlar genellikle alerjen ile temasın ardından birkaç saat veya birkaç gün sonra ortaya çıkabilir (Karaman 2021). Enterokolit, kolit, malabsorbsiyon gibi semptomlar görülebilir (Arıcan ve Hacımustafaoğlu 2002).

2.3. Hücresel Aracılı Besin Alerjileri:

Hücresel aracılı besin alerjilerinde alerjik kişinin bağışıklık sistemi, gıda proteini ile temas ettiğinde hücresel bağışıklık yanıtını uyarır. T hücreleri, alerjene bağlanarak bağışıklık yanıtını tetikler. Bu hücrelerin salgıladığı sitokinler, diğer immün hücreleri aktive eder ve inflamatuvar bir yanıt başlatır. Hücresel hasar, doku iltihabı gibi semptomlar görülebilir. Genellikle gecikmiş tip reaksiyonlar olarak adlandırılır.

2.4. Karma Tip Besin Alerjileri:

Karma tip alerjiler IgE aracılı ve IgE aracılı olmayan mekanizmaların birleştiği bir alerji türüdür. Bu durumda kişide hem IgE antikorlarının neden olduğu hızlı ve belirgin semptomlar hem de IgE aracılı olmayan antikorlara bağlı yavaş gelişen semptomlar gözlenebilir. (Demir ve Ulusoy 2017).

Tablo 2.1. *Besin Alerjilerinin Oluşum Mekanizması ve Ortaya Çıkan Hastalık Belirtileri (EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines 2014).*

Oluşum Mekanizması	Hastalık	Klinik Bulgu	Etkilediği Yaş Grubu	Hastalığın Seyri
IgE aracılı	Polen-gıda alerji sendromu	Kaşıntı, ağız boşluğunda ödem	Polen alerjisi oluştuktan sonra yetişkinler > küçük çocuklar	Kalıcı veya geçici olabilir
	Ürtiker/ anjiyoödem	Yutma veya doğrudan temas ile tetiklenir.	Çocuklar > yetişkinler	Yiyeceğe bağlı
	Rinokonjunktivit/ astım	Gıdaya bağlı alerjiye eşlik eder. Aerosol halindeki gıda proteinleri de tetikleyebilir.	Bebekler/ çocuklar > yetişkinler(meslek hastalıkları hariç)	Yiyeceğe bağlı
	Gastrointestinal sendrom	Bulantı, kusma, karın ağrısı ve ishal	Her yaş grubu	Yiyeceğe bağlı
	Anafaksi	Tüm vücut sistemini etkileyen hızlı reaksiyonlar.	Her yaş grubu	Yiyeceğe bağlı
	Besin-egzersiz bağı anafaksi	Alerjenin tüketimini takiben yapılan egzersiz	Geç çocukluk / yetişkinlikte başlar	Kalıcı olduğu düşünülüyor
Hücre aracılı	Diyet protein kaynaklı proktit/ proktokolit	Bebeklerde mukuslu, kanlı dışkı.	Bebeklik	Genellikle geçici
	Gıda proteinine bağlı enterokolit sendromu	Kronik maruz kalma: kusma, ishal, büyüme geriliği, uyuşukluk Kısıtlamadan sonra maruz kalma: yuttuktan bir kaç saat sonra kusma, ishal, hipertansiyon	Bebeklik	Genellikle geçici
Karma ve/veya hücre aracılı	Atopik egzama/ dermatit	Orta/şiddetli egzaması olan çocukların %30-40'ında gıda ile alakalı	Bebekler> çocuklar> yetişkinler	Genellikle geçici
	Gıda proteinine bağlı enterokolit sendromu	Semptomlar, ilgili bağırsak yolunun bulunduğu bölgeye ve eozinofilik inflamasyonun derecesine bağlı olarak değişir	Her yaş grubu	Muhtemelen kalıcı

3. SU ÜRÜNLERİ ALERJİSİ

Su ürünleri, insan beslenmesinde ve sağlığında önemli rol oynar. Ancak duyarlı bireylerde IgE aracılı alerjilere neden olabilir. β -parvalbumin, aldolaz, β -enolaz, tropomiyozin ve vitellogenin Dünya Sağlık Örgütü (WHO) / Uluslararası İmmünolojik Dernekler Birliği (IUIS) Alerjen İsimlendirme Alt Komitesi tarafından önemli balık alerjenleri olarak belirlen-

miştir. Parvalbüminler balık kaynaklı gıda alerjilerinin %95'inden sorumludur. Kabuklularda en sık alerjiye neden olan protein ise tropomiyozindir. Genel olarak semptomlar, gıda ile temastan sonra ilk 30 dk içinde ortaya çıkar. Cilt, solunum, gastrointestinal sistem semptomları veya anafilaksi ile sonuçlanabilir (Fernandes ve ark 2015).

Su ürünlerinin neden olduğu alerjik reaksiyonlar genellikle alerjenin tüketilmesi ile ortaya çıkar. Ancak bazı duyarlı bireylerde ürün işleme sırasında dokunma ve solunmaya bağlı olarak alerjik reaksiyonlar görülebilir (Lopata ve Lehrer 2010). Gıda işlenmesiyle oluşan uçucu proteinler alerjik kişilerde nefes darlığı, hırıltı, boğazda sıkışma, ürtiker, ödem ve sersemliğe neden olabilir (Sharp ve Lopata 2014).

Bağışıklık sisteminde belli bir antijene karşı gösterilen tepkinin, benzer antijenlere de gösterilmesine çapraz aktivite denir. Kabuklu deniz ürünleri hem çocuklar hem de yetişkinlerde gözlenen IgE aracılı gıda alerji reaksiyonlarının en yaygın nedenlerindedir (Kocatepe ve Turan 2012). Balıklar ve kabuklu deniz ürünleri farklı antijenlere sahip olduğu için, birine alerjisi olanın diğerine de alerjisi olmak zorunda değildir (Demir ve Ulusoy 2017).

3.1. BALIK ALERJİLERİ

Balık alerjisi, balık tüketimi sonrasında ortaya çıkan IgE kaynaklı ciddi bir alerjik reaksiyondur (Kalic ve ark 2019). Balık türleri kemikli balıklar ve kıkırdaklı balıklar olmak üzere iki ana gruba ayrılabilir. Yenilebilir balıkların çoğu kemikli balıklara (*Osteichthyes*) aittir. Kemikli balıklar, somon, uskumru, ton balığı, levrek, hamsi, sardalya, alabalık ve ringa gibi türleri içerir. Köpekbalıkları ve yassı balıklar kıkırdaklıdır ve farklı bir sınıfa aittir (*Chondrichthyes*) (Sharp ve Lopata 2014). Bildirilen alerjilerin çoğu kemikli balıklara aittir (Kalic ve ark 2019).

Balık alerjisi olan hastalarda başlıca balık alerjen β -parvalbumin olarak kabul edilmektedir. Balıklarda enzim olarak bulunan enolazlar ve aldolazlar alerjik reaksiyona neden olabilir. Balık alerjisi olan bireylerin %50'si kolajene karşı da alerjik yanıt gösterebilmektedir bu yüzden balık kollajeninin de alerjiye neden olabileceği düşünülmektedir. Bu alerjenlerin yanı sıra vitellogenin önemli balık alerjenlerindedir (Tercanlı ve Ata-sever 2021). Balıklardan kaynaklanan semptomlar hafif, orta ve şiddetli boyutlarda görülebilir. Klinik semptomlar ürtiker, alerjik dermatit, rino-konjunktivit, astım, diyare ve anafilaksi olabilir.

3.1.1. Parvalbumin

1970'lerin başında alerjen olarak analiz edilen ilk besin Baltık Morina (*Gadus callarias*) balığından elde edilen bir parvalbumindir. Daha sonra bu parvalbumin proteini Gad c 1 olarak adlandırılmıştır (Sharp ve Lopata

2014). Parvalbumin balıklarda α - ve β -parvalbumin olmak üzere iki ayrı formda bulunur. Genellikle β -parvalbumin kemikli balıklarda, α -parvalbumin kıkırdaklı balıklarda bulunur. IgE aracılı alerjiyi tetikleyen başlıca balık alerjeni balık β -parvalbuminleridir. Balık türleri arasında sazan balığı (*Cyprinus carpio*) en yüksek parvalbumin seviyesine sahip balıktır. Farklı balık türlerindeki β -parvalbumin proteinleri; yapısal olarak %70 benzerlik göstermektedir. Bu durum çapraz aktiviteye neden olabilmektedir. Parvalbumin genellikle balıkların beyaz kaslarında bulunmaktadır (Ruethers ve ark 2018, Tercanlı ve Atasever 2021). Parvalbuminler küçük (10 -13 kDa), asidik ve suda çözünen proteinlerdir. İçerisinde insanların da bulunduğu omurgalılar grubunda kasların gevşemesinde rol oynar (Sharp ve Lopata 2014). Yüksek sıcaklık, denatüre edici madde ve proteolitik aktivitelere karşı olağanüstü direnç gösterirler (Fernandes ve ark 2015). Şimdiye kadar, alerjenik parvalbuminlerin IgE epitoplarını tanımlamak için dört girişimde bulunulmuştur. Baltık morina balığı (*Gadus callarias*, Gad c 1), sazan balığı (*Cyprinus carpio*, Cyp c 1), kefal uskumru (*Scomber japonicus*, Sco j 1) ve Atlantik somonundan (*Salmo salar*, Sal s 1) elde edilen parvalbumin, spesifik IgE epitopları açısından analiz edilmiştir. Şu anda moleküler düzeyde analiz edilen dört parvalbumin alerjeni, birbirinden farklı IgE bağlanma epitopları göstermektedir (Sharp ve Lopata 2014). Parvalbumin içeren balıklar Tablo 3.1.1.'de gösterilmektedir.

Tablo 3.1.1. Balık Alerjeni Parvalbumin ve Bu Alerjenleri İçeren Balıklar
(Fernandes ve ark 2015).

Alerjen	Balık türü	Bilinen adı
Aca so 1	<i>Acanthocybium solandri</i>	Vahu
Aet ro 1	<i>Aethaloperca rogae</i>	Orfoz
Ana l 1	<i>Anarhichas lupus</i>	Atlantik kurt balığı
Ang a 1	<i>Anguilla anguilla</i>	Avrupa yılan balığı
Ang ja 1	<i>Anguilla japonica</i>	Japon yılan balığı
Ano fi 1	<i>Anoplopoma fimbria</i>	Kılıç balığı
Ark ja 1	<i>Arctoscopus japonicus</i>	Yelkenli kum balığı
Arl pr 1	<i>Archosargus probatocephalus</i>	Mahkum balığı
Ari fe 1	<i>Ariopsis felis</i>	Sert başlı yayın balığı
Bag ma 1	<i>Bagre marinus</i>	Gafftopsail yayın balığı
Bal ca 1	<i>Balistes caprisus</i>	Çotira
Ber sp 1	<i>Beryx splendens</i>	Alfonsino
Bor sa 1	<i>Boreogadus saida</i>	Kutup morinası

Alerjen	Balık türü	Bilinen adı
Aca so 1	<i>Acanthocybium solandri</i>	Vahu
Aet ro 1	<i>Aethaloperca rogae</i>	Orfoz
Ana l 1	<i>Anarhichas lupus</i>	Atlantik kurt balığı
Bra br 1	<i>Brama brama</i>	Balta balığı
Bra du 1	<i>Brama dussumieri</i>	Çipura
Can ma 1	<i>Canthidermis maculata</i>	Okyanus tetik balığı
Car au 1	<i>Carassius auratus</i>	Japon balığı
Car cr 1	<i>Caranx crysos</i>	Trakun balığı
Cau ch 1	<i>Caulolatilus chrysops</i>	Altın yüzlü kiremit balığı
Cen s 1	<i>Centropristis striata</i>	Karadeniz levreği
Cha fa 1	<i>Chaetodipterus faber</i>	Atlantik spadefish
Che sp 1	<i>Chelidonichthys spinosus</i>	Mavi yüzgeçli kırlangıç balığı
Clu h 1	<i>Clupea harengus</i>	Baltık ringası
Clu pa 1	<i>Clupea pallasii</i>	Pasifik ringası
Col sa 1	<i>Cololabis saira</i>	Pasifik zargana balığı
Con my 1	<i>Conger myriaster</i>	Beyaz benekli yılan balığı
Cor hi 1	<i>Coryphaena hippurus</i>	Lambuka
Cte id 1	<i>Ctenopharyngodon idella</i>	Ot sazani
Cyn ne 1	<i>Cynoscion nebulosus</i>	Benekli deniz alası
Cyp c 1	<i>Cyprinus carpio</i>	Sazan balığı
Dan re 1	<i>Danio rerio</i>	Zebra balığı
Das ak 1	<i>Dasyatis akajei</i>	Kırmızı vatoz
Das am 1	<i>Dasyatis americana</i>	Güney vatozu
Das sa 1	<i>Dasyatis sabina</i>	Atlantik vatozu
Dic la 1	<i>Dicentrarchus labrax</i>	Levrek
Dip sa 1	<i>Diplodus sargus</i>	Sargoz
Elo sa 1	<i>Elops saurus</i>	Ladyfish
Eng e 1	<i>Engraulis encrasicolus</i>	Hamsi
Epi bl 1	<i>Epinephelus bleekeri</i>	Orfoz
Epi br 1	<i>Epinephelus bruneus</i>	Uzun dişli orfoz
Epi fl 1	<i>Epinephelus flavolimbatus</i>	Sarı benekli orfoz

Alerjen	Balık türü	Bilinen adı
Aca so 1	<i>Acanthocybium solandri</i>	Vahu
Aet ro 1	<i>Aethaloperca rogae</i>	Orfoz
Ana l 1	<i>Anarhichas lupus</i>	Atlantik kurt balığı
Epi mc 1	<i>Epinephelus maculatus</i>	Kahverengi benekli morina
Epi mo 1	<i>Epinephelus morio</i>	Kırmızı orfoz
Epi po 1	<i>Epinephelus polyphemadion</i>	Kamuflej orfoz
Epi un 1	<i>Epinephelus undulosus</i>	Çizgili orfoz
Eso lu 1	<i>Esox lucius</i>	Turna balığı
Fun he 1	<i>Fundulus heteroclitus</i>	Astronot balığı
Gad c 1	<i>Gadus callarias</i>	Atlantik morinası
Gad m 1	<i>Gadus morhua</i>	Morina
Gad ma 1	<i>Gadus macrocephalus</i>	Pasifik morinası
Gen bl 1	<i>Genypterus blacodes</i>	Pembe yılan balığı
Hem le 1	<i>Hemanthias leptus</i>	Uzun kuyruklu levrek
Hip h 1	<i>Hippoglossus hippoglossus</i>	Atlantis pisi balığı
Hip st 1	<i>Hippoglossus stenolepis</i>	Pasifik pisi balığı
Hop a 1	<i>Hoplostethus atlanticus</i>	Turuncu imparator balığı
Hus hu 1	<i>Huso huso</i>	Mersin morinası
Hyp mo 1	<i>Hypophthalmichthys molitrix</i>	Gümüş sazanı
Hyp no 1	<i>Hypophthalmichthys nobilis</i>	Kocabaş sazan
Ict fu 1	<i>Ictalurus furcatus</i>	Mavi yayın balığı
Ict pu 1	<i>Ictalurus punctatus</i>	Kanal kedi balığı
Kat p 1	<i>Katsuwonus pelamis</i>	Yazılı orkinos
Lar cr 1	<i>Larimichthys crocea</i>	Sarı şarlatan balığı
Lat c 1	<i>Lates calcarifer</i>	Asya levreği
Lat ja 1	<i>Lateolabrax japonicus</i>	Japon levreği
Lep bo 1	<i>Lepidorhombus boscii</i>	Benekli pisi
Lep ma 1	<i>Lepomis macrochirus</i>	Mavi gagalı güneş balığı
Lep w 1	<i>Lepidorhombus whiffiagonis</i>	Pisi balığı
Leu ce 1	<i>Leuciscus cephalus</i>	Ak balık
Lim fe 1	<i>Limanda ferruginea</i>	Sarı kuyruklu pisi balığı

Alerjen	Balık türü	Bilinen adı
Aca so 1	<i>Acanthocybium solandri</i>	Vahu
Aet ro 1	<i>Aethaloperca rogae</i>	Orfoz
Ana l 1	<i>Anarhichas lupus</i>	Atlantik kurt balığı
Lob su 1	<i>Lobotes surinamensis</i>	Üç kuyruk
Lop pi 1	<i>Lophius piscatorius</i>	Fener balığı
Lut a 1	<i>Lutjanus argentimaculatus</i>	Kırmızı mangrov balığı
Mal vi 1	<i>Mallotus villosus</i>	Capelin balığı
Mel ae 1	<i>Melanogrammus aeglefinus</i>	Mezgit
Mer ca 1	<i>Merluccius capensis</i>	Hake balığı
Mer me 1	<i>Merlangius merlangus</i>	Mezgit
Mic po 1	<i>Micromesistius poutassou</i>	Derinsu mezgiti
Mic sa 1	<i>Micropterus salmoides</i>	İri ağızlı siyah levrek
Mor am 1	<i>Morone americana</i>	Deniz levreği
Mor sa 1	<i>Morone saxatilis</i>	Çizgili levrek
Mug c 1	<i>Mugil cephalus</i>	Kefal
Myc bo 1	<i>Mycteroperca bonaci</i>	Kara orfoz
Myc mi 1	<i>Mycteroperca microlepis</i>	Kadife kaya balığı
Nem vi 1	<i>Nemipterus virgatus</i>	Altın iplik yüzgeçli çipura
Ocy ch 1	<i>Ocyurus chrysurus</i>	Sarı kuyruk balığı
Onc k 1	<i>Oncorhynchus keta</i>	Chum somonu
Onc ki 1	<i>Oncorhynchus kisutch</i>	Gümüş somonu
Onc m 1	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Gökkuşacağı alabalığı
Onc ma 1	<i>Oncorhynchus masou</i>	Masu somonu
Onc n 1	<i>Oncorhynchus nerka</i>	Kızıl somon balığı
Ore a 1	<i>Oreochromis aureus</i>	Mavi tilapya
Ore mo 1	<i>Oreochromis mossambicus</i>	Tilapya
Ory la 1	<i>Oryzias latipes</i>	Japon pirinç balığı
Pag bo 1	<i>Pagellus bogaraveo</i>	Mandagöz mercan
Pag ma 1	<i>Pagrus major</i>	Fangri mercan
Pag pa 1	<i>Pagrus pagrus</i>	Mercan balığı
Pam ar 1	<i>Pampus argenteus</i>	Gümüş pomfret
Pan bo 1	<i>Pampus chinensis</i>	Çin pomfreti
Pan hy 1	<i>Pangasius bocourti</i>	Uzakdoğu kedi balığı

Alerjen	Balık türü	Bilinen adı
Aca so l	<i>Acanthocybium solandri</i>	Vahu
Aet ro l	<i>Aethaloperca rogae</i>	Orfoz
Ana l l	<i>Anarhichas lupus</i>	Atlantik kurt balığı
Par a l	<i>Paralichthys albigutta</i>	Körfez pisi balığı
Par as l	<i>Parasilurus asotus</i>	Amur yayın balığı
Par le l	<i>Southern flounder</i>	Güney pisi balığı
Par ol l	<i>Paralichthys olivaceus</i>	Pisi balığı
Pla fl l	<i>Platichthys flesus</i>	Avrupa pisi balığı
Ple le l	<i>Plectropomus leopardus</i>	Mercan alabalığı
Pol vi l	<i>Pollachius virens</i>	Kömür balığı
Pom sa l	<i>Pomatomus saltatrix</i>	Lüfer
Rac ca l	<i>Rachycentron canadum</i>	Cobia
Sal f l	<i>Salvelinus fontinalis</i>	Dere alabalığı
Sal s l	<i>Salmo salar</i>	Atlantik somonu
Sar sa l	<i>Sardinops sagax</i>	Pasifik sardalyası
Sco a l	<i>Scomber australasica</i>	Mavi uskumru
Sco ca l	<i>Scomberomorus cavalla</i>	Kral uskumru
Sco g l	<i>Scomberomorus guttatus</i>	Hint Pasifik kral uskumru
Sco j l	<i>Scomber japonicus</i>	Kefal uskumru
Sco s l	<i>Scomber scombrus</i>	Uskumru
Seb in l	<i>Sebastes inermis</i>	Japon kırmızı levreği
Seb m l	<i>Sebastes marinus</i>	Okyanus levreği
Ser d l	<i>Seriola dumerili</i>	Sarı kuyruk
Sil ja l	<i>Sillago japonica</i>	Japon mezgiti
Sin ch l	<i>Siniperca chuatsi</i>	Çin levreği
Sol so l	<i>Solea solea</i>	Dil balığı
Spa a l	<i>Sparus aurata</i>	Çipura
Sph ti l	<i>Sphyrna tiburo</i>	Çekiç kafalı köpek balığı
Sto i l	<i>Stolephorus indicus</i>	Hint hamsisi
Tak ru l	<i>Takifugu rubripes</i>	Japon kirpi balığı
Tet ni l	<i>Tetraodon nigroviridis</i>	Balon balığı
The ch l	<i>Theragra chalcogramma</i>	Alaska mezgiti

Alerjen	Balık türü	Bilinen adı
Aca so l	<i>Acanthocybium solandri</i>	Vahu
Aet ro l	<i>Aethaloperca rogae</i>	Orfoz
Ana l l	<i>Anarhichas lupus</i>	Atlantik kurt balığı
Thu a l	<i>Thunnus albacares</i>	Sarıkanat orkinos
Thu al l	<i>Thunnus alalunga</i>	Uzun Kanat orkinos
Thu at l	<i>Thunnus atlanticus</i>	Kara kanat orkinos
Thu o l	<i>Thunnus obesus</i>	Kocagöz orkinos
Thu t l	<i>Thunnus thynnus</i>	Mavi yüzgeçli orkinos
Tra j l	<i>Trachurus japonicus</i>	Japon istavriti
Tra tr l	<i>Trachurus trachurus</i>	Karagöz istavrit
Tri le l	<i>Trichiurus lepturus</i>	Atlantik mürekkepbalığı
Xip g l	<i>Xiphias gladius</i>	Kılıç balığı
Zeu fa l	<i>Zeus faber</i>	Dülger balığı

3.1.2. Enolaz ve Aldolaz

Aldolaz A ve β -enolaz glikolitik enzimlerdir. Levrek, morina, somon ve ton balığının kas dokusunda bulunan önemli alerjenlerdir. Enolaz A ve β -enolaz parvalbümüne göre gıda işleme süreçlerine daha az dirençlidir. Isı işlemine karşı daha hassas olduğu düşünülmektedir (Sharp ve Lopata 2014). Enolaz ve aldolaz içeren balıklar Tablo 3.1.2.'de gösterilmektedir.

Tablo 3.1.2. *Balık Alerjisi Enolaz-Aldolaz ve Bu Alerjenleri İçeren Balıklar (Fernandes ve ark 2015).*

Biyokimyasal sınıflandırma	Alerjen	Balık türü	Bilinen adı
Enolaz	Ano fi 2	<i>Anoplopoma fimbria</i>	Kılıç balığı
	Dan re 2	<i>Danio rerio</i>	Zebra balığı
	Dic la 2	<i>Dicentrarchus labrax</i>	Levrek
	Epi br 2	<i>Epinephelus bruneus</i>	Uzun dişli orfoz
	Epi co 2	<i>Epinephelus coioides</i>	Turuncu benekli orfoz
	Gad m 2	<i>Gadus morhua</i>	Morina
	Gas ac	<i>Gasterosteus aculeatus</i>	Üç dikenli balık
	Ict fu 2	<i>Ictalurus furcatus</i>	Mavi yayın balığı
	Ict pu 2	<i>Ictalurus punctatus</i>	Dere kedi balığı
	Lat ni 2	<i>Lates niloticus</i>	Nil levreği
	Meg am 2	<i>Megalobrama amblycephala</i>	Wuchang levreği
	Ore mo 2	<i>Oreochromis mossambicus</i>	Tilapia
	Ore ni 2	<i>Oreochromis nilonica</i>	Nil tilipiası
	Ory la 2	<i>Oryzias latipes</i>	Japon pirinç balığı
	Sal s 2	<i>Salmo salar</i>	Atlantik somonu
	Sal tr 2	<i>Salmo trutta</i>	Kahverengi alabalık
	Tak ru 2	<i>Takifugu rubripes</i>	Japon kirpi balığı
Tet ni 2	<i>Tetraodon nigroviridis</i>	Balon balığı	
Thu a 2	<i>Thunnus albacares</i>	Sarıkanat orkinos	
Aldolaz	Gad m 3	<i>Gadus morhua</i>	Atlantik morinası
	Lat ni 3	<i>Lates niloticus</i>	Nil levreği
	Ore mo 3	<i>Oreochromis mossambicus</i>	Tilapia
	Sal s 3	<i>Salmo salar</i>	Atlantik somonu
	Thu a 3	<i>Thunnus albacares</i>	Sarıkanat orkinos

3.1.3. Kolajen

Balıkların kas dokusunda ve derisinde bulunan kolojen balık alerjenlerinden biridir. İlk kez 2001 yılında Hamada ve arkadaşları tarafından bir çalışmada balık alerjisi olarak tanımlanmıştır (Sharp ve Lopata 2014).

3.1.4. Vitellogenin

Balık havaryalarının ana alerjisi vitellogenindir. Protamin seminal sıvıda (balık sütü) bulunan alerjendir. Ayrıca kanda bulunan serum albümininde alerjenik etkisi söz konusu olabilmektedir (Sharp ve Lopata 2014).

3.2. KABUKLU VE YUMUŞAKÇA ALERJİLERİ

Kabuklular eklembacaklılar olarak sınıflandırılır ve 50.000'den fazla canlı türünü (karides, karides, ıstakoz, kerevit ve midye) içinde barındırır. Yumuşakçalar, yaklaşık 100.000 farklı türden (midye, istiridye, deniz kulağı ve kalamar) oluşur. Çift kabuklu, gastropod ve kafadanbacaklılar olarak

üç sınıfa ayrılır. Kabuklu türler, yumuşakça türlerine göre daha fazla besin alerjisine neden olmaktadır. Özellikle karides, alerji vakalarında en fazla bildirilen su ürünüdür (Sharp ve Lopata 2014). Kabuklu ve yumuşakçalar benzer tipte proteinler içermektedir. Bu sebeple bu tür besinlere alerjisi olan kişilerin %75'inin farklı kabuklu türlerine de alerji gösterebileceği düşünülmektedir (Tercanlı ve Atasever 2021). Semptomlar atopik dermatit, astım, ürtiker şeklinde olabileceği gibi anafilaktik şok da görülebilir (Demir ve Ulusoy 2017). Alerjene neden olan proteinler genellikle tropomiyozin, arjinin kinaz ve triozfosfat izomeraz olarak tanımlanmıştır. En sık alerjiye neden olan protein tropomiyozindir.

3.2.1. Tropomiyozin

Kabuklu deniz ürünlerinde başlıca alerjiye neden olan kas proteini tropomiyozindir (Tercanlı ve Atasever 2021). Tropomiyozin proteini, diğer kabuklu deniz ürünleri alerjilerinde bulunan proteinler gibi ısıya dayanıklıdır (Davis ve ark 2020). Tropomiyozinler kas ve kas dışı hücrelerde bulunur. Aktin ve miyozin ile kas kasılmasının düzenlenmesinde rol oynarlar (Fernandes ve ark 2015). Maytlar ve böceklerdeki tropomiyozinin, kabuklulardaki tropomiyozine yapısal benzerlikleri nedeni ile çapraz reaktivite gösterebileceği düşünülmektedir (Kocatepe ve Turan 2012, Fernandes ve ark 2015). Tropomiyozin içeren kabuklular Tablo 3.2.1.'de gösterilmektedir. Tropomiyozin içeren yumuşakçalar Tablo 3.2.2.'de gösterilmektedir.

Tablo 3.2.1. Kabuklu Alerjeni Tropomiyozin ve Bu Alerjenleri İçeren Kabuklular (Fernandes ve ark 2015).

Alerjen	Kabuklu türü	Bilinen adı
Ace ja 1	<i>Akiami paste shrimp</i>	Akiami karidesi
Cal cl 1	<i>Caligus clemensi</i>	Deniz biti
Can p 1	<i>Cancer pagurus</i>	Pavurya
Cap e 1	<i>Caprella equilibra</i>	İskelet karides
Che de 1	<i>Cherax destructor</i>	Yabby
Chi o 1	<i>Chionoecetes opilio</i>	Opilio yengeci
Cra c 1	<i>Crangon crangon</i>	Çalı karidesi
Eri i 1	<i>Erimacrus isenbeckii</i>	At kılı yengeci
Eri s 1	<i>Eriocheir sinensis</i>	Kıllı yengeç
Eup p 1	<i>Euphausia pacifica</i>	Kuzey Pasifik krili
Eup s 1	<i>Euphausia superba</i>	Antartika krili
Fen c 1	<i>Fenneropenaeus chinensis</i>	Çin beyaz karidesi
Geo de 1	<i>Geothelphusa dehaani</i>	Japon tatlı su yengeci
Hom a 1	<i>Homarus americanus</i>	Amerikan ıstakazo
Hom g 1	<i>Homarus gammarus</i>	Istakoz
Jas ed 1	<i>Jasus edwardsii</i>	Kırmızı kaya ıstakozu

Alerjen	Kabuklu türü	Bilinen adı
Ace ja l	<i>Akiami paste shrimp</i>	Akiami karidesi
Lep sa l	<i>Lepeophtheirus salmonis</i>	Somon biti
Lim p l	<i>Limulus polyphemus</i>	Mavi kanlı at nalı yengeci
Lit se l	<i>Litopenaeus setiferus</i>	Beyaz karides
Lit v l	<i>Litopenaeus vannamei</i>	Pasifik beyaz karidesi
Mac r l	<i>Macrobrachium rosenbergii</i>	Dev tatlı su karidesi
Mar j l	<i>Marsupenaeus japonicus</i>	Kuru karides
Met ba l	<i>Metapenaeopsis barbata</i>	Kırmızı pirinç karidesi
Met ja l	<i>Metanephrops japonicus</i>	Japon yengeci
Nep n l	<i>Nephrops norvegicus</i>	Norveç ıstakozu
Ora o l	<i>Oratosquilla oratoria</i>	Japon Mantis karidesi
Ova au l	<i>Ovalipes australiensis</i>	Okyanus kum yengeci
Pan b l	<i>Pandalus borealis</i>	Pembe karides
Pan e l	<i>Pandalus eous</i>	Alaska pembe karidesi
Pan h l	<i>Panulirus homarus</i>	Taraklı dikenli ıstakoz
Pan j l	<i>Panulirus japonicus</i>	Japon kereviti
Pan s l	<i>Panulirus stimpsoni</i>	Yeşil ıstakoz
Pan b l	<i>Pandalus borealis</i>	Pembe karides
Pan e l	<i>Pandalus eous</i>	Alaska pembe karidesi
Pan h l	<i>Panulirus homarus</i>	Taraklı dikenli ıstakoz
Pan j l	<i>Panulirus japonicus</i>	Japon kereviti
Pan s l	<i>Panulirus stimpsoni</i>	Yeşil ıstakoz
Par c l	<i>Paralithodes camtschaticus</i>	Kırmızı kral yengeç
Pen a l	<i>Penaeus aztecus</i>	Kuzey kahverengi karides
Pen i l	<i>Penaeus indicus</i>	Hint karidesi
Pen m l	<i>Penaeus monodon</i>	Kaplan karidesi
Pen se l	<i>Penaeus semisulcatus</i>	Yeşil kaplan karidesi
Pol po l	<i>Pollicipes pollicipes</i>	Kaz boynu midyesi
Por p l	<i>Portunus pelagicus</i>	Mavi yengeç
Por s l	<i>Portunus sanguinolentus</i>	Üç noktalı yüzen yengeç
Pro cl l	<i>Procambarus clarkii</i>	Kırmızı bataklık kereviti
Scy o l	<i>Scylla olivacea</i>	Turuncu çamur yengeci
Scy pa l	<i>Scylla paramamosain</i>	Yeşil çamur yengeci
Scy s l	<i>Scylla serrata</i>	Dev çamur yengeci
Ser lu l	<i>Sergia lucens</i>	Sakura karidesi
Sol me l	<i>Solenocera melantho</i>	Çin kırmızı karidesi
Squ o l	<i>Squilla oratoria</i>	Japon Mantis karidesi
The or l	<i>Thenus orientalis</i>	Yassı başlı ıstakoz

Tablo 3.2.2. *Yumuşakça Alerjeni Tropomiyozin ve Bu Alerjenleri İçeren Yumuşakçalar (Fernandes ve ark 2015)*

Alerjen	Yumuşakça	Bilinen adı
Arg i l	<i>Argopecten irradians</i>	Defne tarağı
Bal r l	<i>Balanus rostratus</i>	Meşe Palamudu Midyesi
Cap m l	<i>Capitulum mitella</i>	Japon kaz midyesi
Chl n l	<i>Chlamys nipponensis</i>	Japon tarağı
Cra g l	<i>Crassostrea gigas</i>	Pasifik ıstiridyesi
Ent d l	<i>Enteroctopus dofleini</i>	Kuzey pasifik dev ahtapotu
Eup sc l	<i>Euprymna scolopes</i>	Kısa kuyruklu kalamar
Hal d l	<i>Haliotis diversicolor</i>	Çok renkli deniz kulağı
Hal di l	<i>Haliotis discus</i>	Disk deniz kulağı
Hal r l	<i>Haliotis rubra</i>	Kara dudaklı deniz kulağı
Hal ru l	<i>Haliotis rufescens</i>	Kırmızı deniz kulağı
Lol b l	<i>Loligo bleekeri</i>	Kıyı kalamarı
Mer ly l	<i>Meretrix lyrata</i>	Lyrate sert ıstiridyeye
Myt e l	<i>Mytilus edulis</i>	Mavi midye
Myt g l	<i>Mytilus galloprovincialis</i>	Akdeniz midyesi
Nas ob l	<i>Nassarius obsoletus</i>	Doğu çamur salyangozu
Oct f l	<i>Octopus fangsiao</i>	Altın benekli ahtapot
Oct v l	<i>Octopus vulgaris</i>	Ahtapot
Omm b l	<i>Ommastrephes bartramii</i>	Perdeli kalamar
Pec fü l	<i>Pecten fumatus</i>	Tazmanya tarağı
Per v l	<i>Perna viridis</i>	Asya yeşil midye
Sep e l	<i>Sepia esculenta</i>	Altın mürekkep balığı
Sep l l	<i>Sepioteuthis lessoniana</i>	Büyük yüzgeçli kalamar
Sin c l	<i>Sinonovacula constricta</i>	Çin jiletli tarağı
Teg gr l	<i>Tegillarca granosa</i>	Kan midyesi
Tod p l	<i>Todarodes pacificus</i>	Japon kalamarı
Tre ke l	<i>Horse clam</i>	At midyesi

3.2.2. Arjinin kinaz

Arjinin kinaz; karides, yengeç, ıstakoz ve ahtapotlarda tanımlanmış bir alerjendir. Hücresel ATP seviyelerinin düzenlenmesinde rol oynar ve omurgasızların enerji metabolizmasında önemli bir enzimdir (Sharp ve Lopata 2014). Arjinin kinaz içeren kabuklular Tablo 3.2.3.'de gösterilmektedir.

3.2.3. Triozfosfat izomeraz

Triozfosfat izomerazı kabuklu deniz ürünlerinde tanımlanan diğer bir alerjendir. Karides, yengeç, ıstakoz ve diğer bazı yumuşakçalarda tanımlanmıştır (Sharp ve Lopata 2014). Triozfosfat içeren kabuklular Tablo 3.2.3.'de gösterilmektedir.

Tablo 3.2.3. Kabuklu ve Yumuşakça Alerjeni Arjinin Kinaz-Triozfosfat izomeraz ve Bu Alerjenleri İçeren Kabuklu ve Yumuşakçalar

Biyokimyasal sınıflandırma	Alerjen	Kabuklu/Yumuşakça türü	Bilinen adı
Arjinin kinaz	Oct f 2	<i>Octopus fangsiao</i>	Altın benekli ahtapot
	Oct v 2	<i>Octopus vulgaris</i>	Ahtapot
	Sep in 2	<i>Sepiella inermis</i>	Mürekkepbalığı
	Sep l 2	<i>Sepioteuthis lessoniana</i>	Büyük yüzgeçli kalamar
Triozfosfat izomeraz	Arc s 8	<i>Archaeopotamobius sibiriensis</i>	Karides
	Cra c 8	<i>Crangon crangon</i>	Kum karidesi

3.3. ANİSAKİS ALERJİLERİ

Balıkların kendi ürettiği alerjilerin yanısıra, *Anisakis* parazitine bulaş da alerjik reaksiyon yaratabilir. *Anisakis*; 13 alerjen, tropomiyozin, paramiyosin ve proteaz inhibitörleri içerir. *Anisakis* alerjenleri ısı ve pişirmeye dayanıklı görünmektedir. Bu yüzden iyi pişirilmiş balıklardaki ölü parazitler bile alerjiye sebep olabilir (Sharp ve Lopata 2014).

4. SU ÜRÜNLERİ KAYNAKLI ALERJİ BENZERİ RAHATSIZLIKLAR

Su ürünlerinden kaynaklanan immünolojik olmayan rahatsızlıklar, alerjiye benzer semptomlar göstermesi nedeni ile besin alerjiler ile karıştırılabilmektedir (Kocatepe ve Turan 2012). İyi bir hasta muayenesi, IgE antikor testi ve deri prick testi gerçek deniz ürünleri alerjisi ile benzer semptom gösteren diğer reaksiyonlar arasında ayırım yapılmasını sağlayabilir (Davis ve ark 2020).

Toksik reaksiyonlardan olan *Anisakis* enfeksiyonu, *Anisakis* larvalarının mide ve sindirim sistemine yerleşmesiyle oluşan bir enfeksiyondur. Bu enfeksiyon genellikle, *Anisakis* larvalarını içeren çiğ veya yeterince pişmemiş deniz ürünleri tüketen kişilerde görülür. Mide bulantısı, kusma ya da bağırsak hareketlerinde değişim gibi semptomlar görülebilir. Tanı sadece parazitin endoskopiyle görülmesi ile konulabilir. Çoğunlukla enfeksiyon belirtileri alerji ile karıştırılabilir, çünkü bu parazit diğer alerjenler ile çapraz aktivite gösterebilir bu yüzden tanı koymak zordur. *Anisakis* parazitinden korunmak için çiğ balıklar 48 saat içinde dondurulmalı, ya da en az 20 dakika 60°C ve üstündeki sıcaklıklarda pişirilerek tüketilmelidir

(Kocatepe ve Turan 2012). Toksik reaksiyonlara sebep olan madde tüketim miktarına göre herkeste görülebildiği için alınan miktar önemlidir (Karakılıç ve ark 2014). Toksik olmayan reaksiyonlarda bireysel duyarlılık söz konusudur (Kocatepe ve Turan 2012).

Gıda intoleransı, vücudun bir besin grubunu sindirme yetisinin olmaması anlamına gelir. Bu durum bağışıklık sistemi ile alakalı değildir bu yüzden gıda alerjilerinden farklıdır. Scombroid sendromu, bozulmuş balık tüketimi sonrası ortaya çıkan bir gıda intoleransıdır. Histamin, balık etinde doğal olarak bulunan bir amino asittir, ancak bakterilerin balık etindeki histidin amino asidini histamine dönüştürmesi sonucu balık etinde yüksek seviyelerde histamin birikir (Mater ve ark 2001). Genellikle uskumru, ton balığı, ringa balığı, sardalya, hamsi ve lüfer gibi balıklar scombroid zehirlenmesine neden olur. Genellikle semptomlar yemeğin ardından 30 dakika içinde başlar ve kızarıklık, ürtiker, bulantı ile kendini gösterir (Ruethers ve ark 2018).

5. SEMPTOMLAR

Su ürünleri alerjisi semptomları farklı şekilde kendini gösterir. Klinik semptomlar tüketimi takiben bireysel duyarlılığa bağlı olarak birkaç saniyeden 2 saate kadar değişen bir sürede ortaya çıkabilir.

a. Deri: Karıncalanma, yanma, sivilceler, kızarma, kaşıntı, üşüme, karıncalanma, terleme, ateş, ürtiker, su toplayarak kabarma, kırmızı lekeler.

b. Kulak-burun-boğaz: Burun tıkanıklığı, burun kaşıntısı, burun akması, boğaz akıntısı, boğaz ağrısı, hapşırma, kuruluk veya gıcık, damakta kaşıntı, kuru öksürük. Kulaklarda çınlama, tıkanma, ağrı, orta derecede sağırılık, baş dönmesi ve dengesizlik.

c. Gözler: Gözlerde ağrı, sulanma, kızarma, şişme, kaşıntı, görmede bulanıklık, şaşılık, ışıklardan rahatsız olma, göz kapağında seğirme.

d. Solunum: Nefes darlığı, öksürük, hırıldama, bronşlarda mukus.

e. Kardiyovasküler: Nabız hızında artış, düzensiz nabız, kalpte çarpıntı, ateş, üşüme, solgunluk, karıncalanma, bayılma, omurlarda ağrı, ellerde kızarıklık veya morarma.

f. Sindirim sistemi: Pamukçuk oluşumu, dilde acılık, ağızda kuruluk, tükürük salınımında artma, diş ağrısı, midede yanma, hazımsızlık, geğirme, bulantı, kusma, karında gurultu, yutmada zorluk, ağrı, kramplar, ishal, rektumda yanma veya kaşıntı.

g. Genitoüriner: Vajinal kaşıntı veya akıntı, sık ve ağrılı idrara çıkma, idrarını kontrol edememe.

h. Muskuler: Kas zayıflıkları, yorgunluk, eklem ve kaslarda ağrı, göğüs ağrısı, sırt ağrısı, gerginlik, boyun kaslarında spazm.

i. Sinir sistemi: Kelimeleri, numaraları veya isimleri unutma. Kekeleme, sinirlilik, baş ağrısı, migren, devamlı uyku hali, sersemlik, yavaşlık, durgunluk, donukluk, keyifsizlik, ciddiyet, ağlama nöbetleri, anksiyete, gerginlik, hiperaktiflik, huzursuzluk, gülme, konsantrasyon bozukluğu, kendini diğer insanlardan farklı hissetme (Kırıscahoğlu ve Özden 2007).

6. SU ÜRÜNLERİ ALERJİSİ EPİDEMİYOLOJİSİ

Su ürünleri kaynaklı alerjik reaksiyonların prevalans ve eşik değerlerinin tespit etmek amacıyla yapılan çok az çalışma bulunmaktadır (Kocatepe ve Turan 2012).

Asya bölgesinde, yetişkinlerin %1'inde balık alerjisi görülmüştür. Hong Kong, Filipin ve Singapur'da bildirilen kabuklu deniz ürünleri alerjisi; 7 yaşından küçük çocuklarda %0,9 ile %1,19 arasında, ergen ve yetişkinlerde %5,12-7,71 arasında değişmektedir. Vietnam'da 6 yaş altında teşhis edilen kabuklu deniz ürünleri alerji prevalansı yüksek çıkmıştır. 8600'den fazla katılımcıdan oluşan bir çalışmada; kabuklular alerjiye neden olan baskın su ürünü olarak tespit edilmiştir (Davis ve ark 2020). Singapur'da yapılan bir araştırmada 227 çocuğun; balıklara olan aşırı duyarlılığı %40, kabuklulara olan aşırı duyarlılığı %13 olarak bildirilmiştir. Çocuklarda kabuklu alerjisi prevalansının düşük olmasının sebebi; çocukluk döneminde bu tür gıdaların tüketiminin az olması ve tespit edilememesi olabilir (Kocatepe ve Turan 2012).

Klinik verilere dayanan Avrupa Gıda Güvenliği (EFSA) raporu; Avrupa'da en yüksek prevalansın %0,9 ile Almanya'da olduğunu belirtmiştir. Finlandiya'da 15-17 yaş arası gençlerde %0,2 olarak rapor edilmiştir (Tekiner ve ark 2020). Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi (EAACI) besin alerjisi rehberine göre Avrupa'da kişi tarafından rapor edilen besin alerjisi sıklığı erişkinlerde %5,1, çocuklarda %6,9 olup yaşam boyu sıklığı yaklaşık %17'dir. Besin provokasyon testi ile kanıtlanmış sıklık ise <%1'dir (Demir ve Ulusoy 2017).

Amerika'da yapılan bir çalışmada su ürünleri alerjisi şikayetlerinin %2-3'ünün bireysel olduğu bildirilmiştir. Bu alerjilerin %0,4'ünün balıktan, %2,0'nin kabuklulardan ve %0,2'sinin de her ikisinden kaynaklandığı tespit edilmiştir (Kocatepe ve Turan 2012). Yine Amerika'da yapılan bir çalışmada yetişkinlerin %50,4'ünde ve çocukların yaklaşık %0,1'in de balıkların alerjiye neden olduğu gözlenmiş. Kabuklu alerjisi çocukların %0,1'inde tespit edilmiştir. IgE kaynaklı gıda alerjilerinin ise yetişkinlerin %2'sinde görüldüğü görülmüştür. Amerikan Alerji, Astım ve İmmünoloji Akademisi (AAAAI)'nin verilerine göre çocuklarda sıklık %8 kadardır (Sampson, 2004).

Yaygınlık oranları toplumların beslenme alışkanlıklarına, coğrafi konumlarına, yaş gruplarına ve uygulanan çalışma yöntemlerine göre değiş-

mektedir. Ancak genel bir sonuç alerji prevalansında artış olduğudur (Tercanlı ve Atasever 2021).

7. GIDA İŞLEMENİN ALERJENLER ÜZERİNE ETKİSİ

Gıda işleme gıda proteinlerinin alerjenik özelliklerini değiştirebilir. Su ürünlerindeki alerjenlerin genel olarak ısıya karşı çok kararlı olduğu bilinmektedir. Gıda işlemenin ve özellikle ısıtmanın alerjen maruziyetini artırabileceği düşünülmektedir. Proteinlerin; glikoz gibi şekerlerin varlığında ısıtılması, maillard tepkimesine neden olur. Bu kimyasal işlem sonrası oluşan protein şeker birleşimi bağışıklık sistemi tarafından yeni bir alerjen olarak görülebilir (Sharp ve Lopata 2014).

Parvalbuminler; gıda işleme sırasında yaygın kullanılan fiziksel ve kimyasal işlemlere dirençli, kararlı yapıda proteinlerdir. Isıtma işlemi bu proteinlerin IgE bağlama kapasitesini değiştirmez, çünkü bu proteinler soğuduktan sonra orijinal formlarına geri dönebilirler (Fernandes ve ark 2015). Ancak balığın konserveleme işlemi sırasında uygulanan uzun süreli basınç ve buharda pişirme işlemi parvalbuminin IgE bağlama özelliği azaltmaktadır. Ton balığı veya somon balığında bulunan alerjenler pişirme ve konserve işlemi sırasında antijen özelliğini önemli ölçüde kaybetmektedir (Weber ve Paschke 2010). Tropomyozin çok dayanıklı olsa da ısıtma işleminden sonra antikor bağlanmasında artış gözlemlendiği çalışmalar bulunmaktadır (Sharp ve Lopata 2014).

8. TEŞHİS-TEDAVİ VE KORUNMA

8.1. Teşhis

Teşhis; kişinin tıbbi öyküsü, fizik muayenesi ve laboratuvar testleri ile konulabilir. Teşhis koyma aşamasında Şekil 8.1.'de gösterilen yol izlenebilir.

a. Tıbbi Öykü ve Fizik Muayene: Su ürünleri alerjisi semptomları olan kişinin tıbbi öyküsü ve fizik muayenesi, doktorların tanı koymasına yardımcı olur. Bu doğrultuda doğru ve ayrıntılı bir öykü almak önemlidir. Klinik öykü alerjiye neden olan potansiyel alerjeni belirlemeye yardımcı olur. Kişinin yaşı, sosyokültürel kimliği, beslenme geçmişi ve klinik bulguların egzersiz ile ilişkisi belirlenmelidir. Tüketilen gıda, gıdanın işlem görüp görmemesi, tüketim sıklığı ve miktarı mutlaka dikkate alınmalıdır. Alerji semptomları, genellikle su ürünleri tüketiminden sonra hızlı bir şekilde ortaya çıkar.

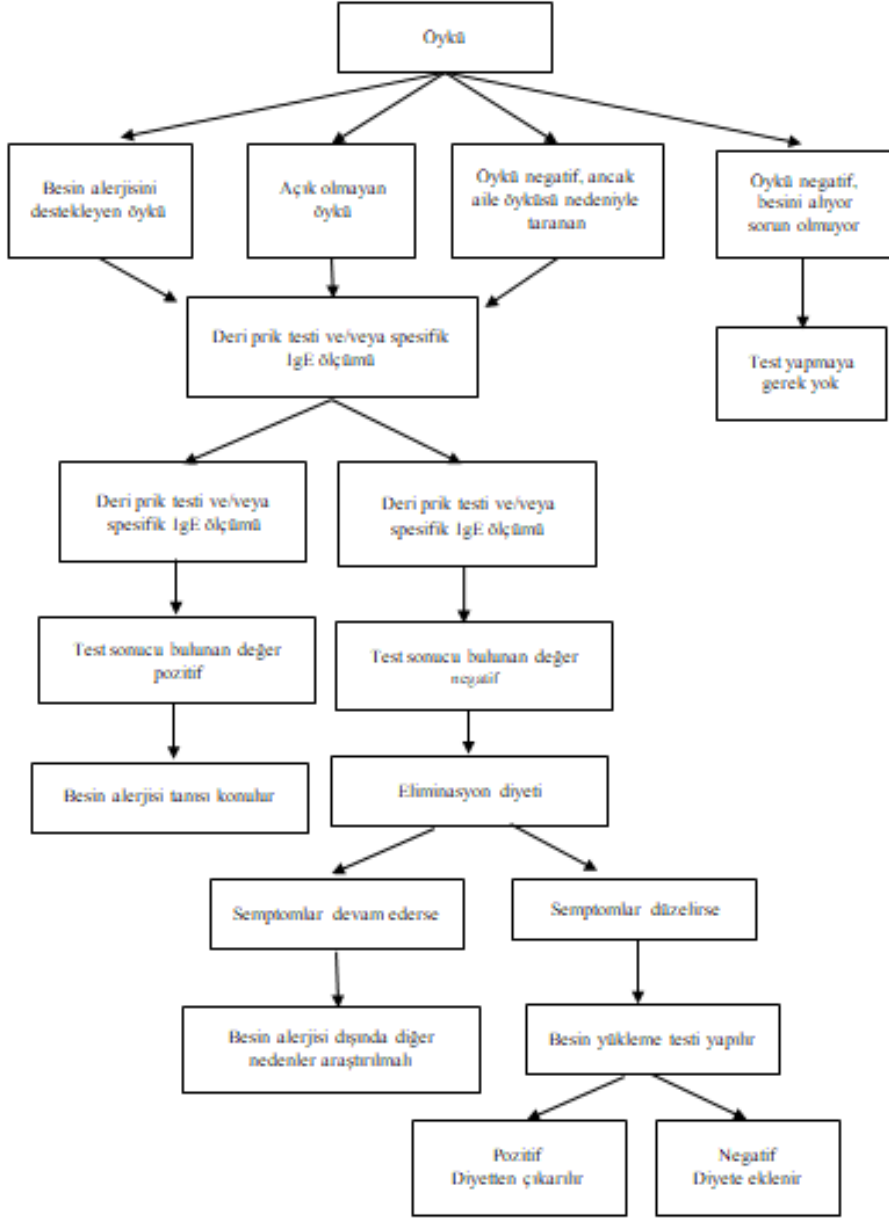
b. Besin Günlüğü: Hangi yiyeceklerin semptomlara neden olduğunu takip etmek, tanı konmasına yardımcı olabilir.

c. Deri Prick Testi: Hastaya acı ya da ağrı vermeyen, kısa sürede sonuçlanan bir testtir. Alerjen içeren solüsyon deriye damlatılır ve derinin alt kısmına geçmesi sağlanır (çizme veya iğne batırma). Test uygulandıktan sonra 10-15 dakika beklenir. Elde edilen deri cevapları değerlendirilir (Kocatepe ve Turan 2012). ≥ 3 mm'den büyük kabarıklıklar hastanın test edilen gıdaya karşı alerjik reaksiyon gösterdiğini belirtir. Test alerjene özgü IgE antikorlarının varlığını belirler (Muraro 2014).

d. Kan Testleri: Kan testleri de alerji teşhisi için kullanılabilir. Bu testler, alerjenle ilişkili IgE antikorlarının varlığını ölçer. IgE antikorları, alerjik reaksiyonlara yol açan bir protein türüdür. Kan testleri, spesifik IgE düzeylerini ölçerek, hangi alerjenlere karşı alerjinin olduğunu belirlemeye yardımcı olabilir. Deri testlerinin yapılamadığı hastalarda uygulanabilir. Sistemik reaksiyon riski yoktur, hastanın ilaç kullanımından etkilenmez.

e. Eliminasyon Diyeti: Tek başına deri prick testi veya kan testi ile tanı konulamaz. Muhtemel alerjen besinlerin diyetten belli bir süre çıkarılması gerekir. Bu süreçte hastanın klinik bulguları takip edilir. Eliminasyon diyeti yapılan hastalarda semptomlar azalıyor veya düzeliyor ise şüpheli besinin alerjik reaksiyondan sorumlu olduğu düşüncesi kuvvetlenir, ancak besin alerjisi tanısı koymak için yeterli değildir. Kesin tanı besin yükleme (provokasyon) testinden sonra yapılmalıdır (Jabrayilova 2022).

f. Gıda Provokasyon Testi: Kesin tanı konulmasında önemli bir testtir. Eliminasyon diyetinden sonra diyetten çıkarılan besinler alerjik kişiye tekrar verilerek semptomlar izlenir. Çiftkör plasebo kontrollü gıda provokasyon testleri (ÇKPKBPT) gıda alerjisi tanısında altın standart olarak kabul edilir. ÇKPKBPT besin yükleme testinde doktor ve hasta besin içeriğini bilmez. Besin ve plasebo üçüncü bir kişi tarafından hazırlanır. Test sırasında sistemik reaksiyon veya anafilaksi riski olduğu için deneyimli ve donanımlı merkezlerde alerji uzmanı gözetiminde uygulanmalıdır (Demir ve Ulusoy 2017).



Şekil 8.1. Besin alerjisi tanısında kullanılacak algoritma (Mısırlıoğlu ve Bostancı 2013)

8.2. Tedavi ve Korunma

Besin alerjisi vakalarının prevalansı gittikçe artmaktadır buna rağmen çok etkin bir tedavisi yoktur. Bu durumun yönetimi, alerjen besinlerden kaçınılması ve semptomatik tedavi ile yapılır (Tercanlı ve Ata-sever 2021). Alerjen besinden kaçınma ve alerjik reaksiyonlarda acil müdahale tedavinin temelini oluşturmaktadır (Atakul ve Karaman 2017). Son yıllarda su ürünleri alerjisinde de uygulanabilecek besin alerjen immünoterapisi umut verici gelişmeler sağlamıştır. (Moonesinghe 2016).

Bireylere gıdadan uzak durulmasının önemi anlatılmalı. Özellikle gıda üzerindeki etiketlerin okuması konusunda eğitim verilmelidir. Alerjen maddenin gıda katkı maddesi olarak kullanılabilmesi unutulmamalıdır. Restoran, market, balık hali gibi besin alımının olduğu yerler kontaminasyon açısından risk teşkil etmektedir. Bu tarz yerlerden alışveriş yaparken dikkatli olunması gerekmektedir (Atakul ve Karaman 2017). Çapraz bulaşma riskine karşı deniz ürünleri restoranları ve balık pazarlarından alışveriş yapılmamalıdır. Su ürünleri alerjisinin hafif semptomları; kusma, boğaz ağrısı, ürtiker (genellikle ağız çevresinde), kızarıklık, öksürüktür. Ağır semptomları ise anafilaksi ve solunum güçlüğüdür. Genel olarak bu semptomlardan biri gözlemlendiğinde adrenalin yüklemesi yapılarak ilk müdahale gerçekleştirilir. Alerjik bünyeye sahip, kendisine hangi gıdanın alerji yaptığını bilen bireylerin adrenalin içeren iğneleri yanında bulundurması gerekir. Anafilaksi durumunda adrenalin iğnesi dakikalar içerisinde, ortaya çıkmış olan anjiyoödem, ürtiker, hipotansiyon gibi bulguları düzeltir. Bazı hastalarda 4-6 saat sonra bifazik reaksiyon izlenebilmektedir. Bifazik reaksiyon önlenmesi açısından adrenalinin erken uygulanması oldukça önemlidir (Atakul ve Karaman 2017).

Oral immünoterapi (OİT) ve sublingual immünoterapi (SLİT), toleransı arttırmak amacıyla ortaya konulan farklı tedavi yöntemleridir. Oral immünoterapi, gıda alerjisi için gelişmekte olan bir tedavi yöntemidir. Alerjen olan besinin düşük dozlarda başlanarak haftalar içerisinde artırılmasına dayanmaktadır. Süt, fıstık ve yumurta için oral immünoterapi uygulamasına yönelik başarılı sonuçları olan randomize kontrollü çalışmalar bulunmaktadır. Sublingual immünoterapide (SLİT) ise alerjen gıda proteinleri artan dozlarda dil altına yerleştirilir. OİT besin tolerans gelişiminde daha etkin olduğu tespit edilmiştir fakat SLİT'in daha güvenli olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu uygulamalarda anafilaksi gibi ciddi reaksiyonlar olabileceği için donanımlı merkezlerde ve alerji uzmanı eşliğinde yapılması gerekir. OİT ve SLİT besin alerjilerinin tedavisinde gelecek vaat etmektedir fakat uzun vadeli sonuçları ortaya çıkarmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (Moonesinghe 2016, Demir ve Ulusoy 2017).

9. SONUÇ

Balıklar ve kabuklu deniz ürünlerinde alerjiye neden olan proteinler birbirinden farklıdır. Bu yüzden balık alerjisine sahip olan kişilerin kabuklu ürünlerden kaçınmasına gerek yoktur. Fakat bazı kişiler hem balık hem de kabuklu deniz ürünleri alerjisine sahip olabilir. Hasta ve yakınları besin alerjenleri ve bunlardan kaçınma konusunda eğitilmelidir. Besin alerjisi olan çocuklar okulda arkadaşlarının yiyeceklerini paylaşmamalıdır. Restoranlarda yenen yemeklerde çapraz bulaşma yaşanabilir. Bu yüzden yemeği hazırlayan kişiden detaylı bilgi alınmalıdır. Toplu yemek yapılan restoranlarda çapraz bulaşmaları engellemek için prosedürler oluşturulmalıdır.

Hassas ve alerjik bireyler için yaşamı tehdit eden potansiyel riskleri önlemek amacıyla doğru gıda etiketlemesi yapılmalıdır (Fernandes ve ark 2015). Paketli gıdalarda alerjen madde gıda katkı maddesi olarak kullanılmış olabilir, alışveriş esnasında besin etiketleri ve içerikli dikkatle okunmalıdır. Alerjik kişilere etiket okuma alışkanlığı kazandırılmalıdır.

Her hastaya acil eylem planı oluşturulmalıdır. Anafilaksi gibi ciddi reaksiyon riski olan kişilere adrenalin otoenjektörü verilmeli ve nasıl kullanılacağı anlatılmalıdır. Hasta yakınlarının alerji belirtilerini tanınması ve gerekirse acil müdahale edebilmeleri için eğitim verilmesi gerekir.

Alerjenlerin sadece oral tüketim yoluyla değil, deri ve solunum yoluyla da vücuda alınabildiği unutulmamalıdır (Atakul ve Karaman 2017). Özellikle pişirme ve işleme aşamalarında bulunan alerjik bireylerin kendini koruması sağlanmalıdır.

Alerjen besinden kaçınma ve alerjik reaksiyonlarda acil müdahale tedavinin temelini oluşturursa da son yıllarda immünoterapi protokolleri ile başarı sağlandığı bildirilmektedir. Henüz yolun başında olunmasına karşın umut verici gelişmeler yaşanmaktadır.

10. KAYNAKLAR

- Anvari, S., Miller, J., Yeh, C. Y., & Davis, C. M. (2019). IgE-mediated food allergy. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 57, 244-260.
- Arıcan, Ö., & Hacımustafaoğlu, O.Y. (2002). Besin Alerjisi. *Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*, 13(2), 142-146.
- Atakul G, Karaman Ö, 2017. Anafilaksi. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi*, 9 (1), 19-23
- Cianferoni, A. (2020). Non-IgE mediated food allergy. *Current pediatric reviews*, 16(2), 95-105.
- Davis, C. M., Gupta, R. S., Aktas, O. N., Diaz, V., Kamath, S. D., & Lopata, A. L. (2020). Clinical management of seafood allergy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 8(1), 37-44.
- Demir, E., & Ulusoy, E. (2017). Besin alerjilerinin değerlendirilmesi. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi*, 9(2), 74-77.
- Fernandes, T. J., Costa, J., Oliveira, M. B. P., & Mafra, I. (2015). An overview on fish and shellfish allergens and current methods of detection. *Food and Agricultural Immunology*, 26(6), 848-869.
- Jabrayilova, N. (2022). Besin Alerjisi Olan Çocukların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri. *Uzmanlık Tezi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin.*
- Kalic, T., Morel-Codreanu, F., Radauer, C., Ruethers, T., Taki, A. C., Swoboda, I., ... & Kuehn, A. (2019). Patients allergic to fish tolerate ray based on the low allergenicity of its parvalbumin. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 7(2), 500-508.
- Kalkan, G. (2020). Tıp 1 allerjik reaksiyonların klinik görünüşleri. *Journal of Contemporary Medicine*, 10(2), 290-294.
- Karakılıç, M., Suna, S., Tamer, C. E., & Çopur, Ö. U. (2014). Gıda alerjisi reaksiyonları. *Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 28 (1), 73-82.
- Karaman S. (2021). Besin Alerjisi. *Çocuk Kronik Hastalıklarında Beslenme* 2, 137-144.
- Kırışçioğlu, C. T., & Özden, A. (2007). Besin Alerjileri. *Güncel Gastroenteroloji*, 10, 148-159.
- Kocatepe, D., & Turan, H. (2012). Su ürünleri alerjisi. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 3(2), 46-51.

- Lopata, A., & Lehrer, S. (2010). Seafood allergen overview: focus on crustacea. In: Chemical and biological properties of food allergens. Eds: Jedrychowski L, & Wichers, H. J., CRC Press, pp. 233-238.
- Mater, S., Bayhan, B., & Atabey, Ş. (2001). Scombroid Balık Zehirlenmesi. Ege Journal of Fisheries and Aquatic Sciences, 18(1).
- Mısırlıoğlu, E. D., & Bostancı, İ. (2013). Besin Alerjisi. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi, 7(4), 206-213.
- Moonesinghe, H. R. (2016). Fish and Shellfish Allergy: A Study of Prevalence, Clinical Characteristics and Health-related Quality of Life in Adults (Doctoral dissertation, University of Portsmouth).
- Muraro, A., Werfel, T., Hoffmann-Sommergruber, K., Roberts, G., Beyer, K., Bindslev-Jensen, C., ... & EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. (2014). EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*, 69(8), 1008-1025.
- Neyzi, O. & Bundak, R. (2002). Büyüme-Gelişmeye giriş. *Pediatri*. Cilt 1, Nobel Tıp Kitabevi, 79-84, İstanbul.
- Ruethers, T., Taki, A. C., Johnston, E. B., Nugraha, R., Le, T. T., Kalic, T., ... & Lopata, A. L. (2018). Seafood allergy: A comprehensive review of fish and shellfish allergens. *Molecular immunology*, 100, 28-57.
- Sampson, H. A. (2004). Update on food allergy. *Journal of allergy and clinical immunology*, 113(5), 805-819.
- Sharp, M. F., & Lopata, A. L. (2014). Fish allergy: in review. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 46, 258-271.
- Tekiner, İ. H., Murat, A. Y., & Mutlu, H. (2020). Bir gıda güvenliği ve sağlık sorunu: balık ve balık ürünleri kaynaklı alerjenler. *Aydın Gastronomy*, 4(1), 1-9.
- Tercanlı, E., & Atasever, M. (2021). Besin Alerjileri. *Academic Platform Journal of Halal Lifestyle*, 3(1), 31-53.
- Weber, P., & Paschke, A. (2010). Fish allergens. In: Chemical and Biological Properties of Food Allergens. Eds: Jedrychowski, L., Wichers, HJ, CRC Press, pp. 223-232.



BÖLÜM 11

İMLANT ÜSTÜ PROTEZLERDE OKLÜZYON STRATEJİLERİ VE BİYOMEKANİK FAKTÖRLER

Gülay KAMIŞ¹

¹ Protetik Diş Tedavisi Uzmanı Dt., Elazığ Ağız ve Diş Sağlığı Hastanesi,
ORCID ID: 0000-0003-3376-5184.

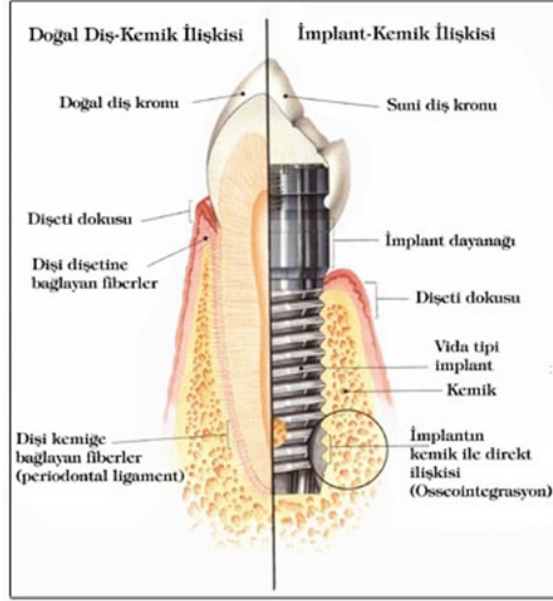
Kökene Latince olan implant kelimesi in (anlamı: içerisine) ve plan-to (anlamı: ekme, yerleştirme) sözcüklerinin birleşiminden oluşmaktadır. İnsan vücudunda kaybedilmiş bir dokuyu yerine koymak ya da hasarlı bir bölgenin iyileşmesine katkıda bulunmak için yerleştirilen yapay materyallere implant adı verilir. Dental implant ise, çene kemiğinin içerisine veya üzerine yerleştirilerek protezin tespitinde destek diş görevi gören; diş eksikliği, alveol kret rezorpsiyonu ve mandibula atrofilerinde ortaya çıkan fonksiyonel, psişik ve estetik problemleri çözmek için kullanılan materyallerdir (Tunalı, 1996).

Diş hekimliğinin temel amaçlarından biri hastaların normal fonksiyon, fonasyon ve estetiğinin hastaya sağlıklı bir şekilde geri kazandırılmasıdır. Bu noktada günümüzde implant uygulamaları büyük önem kazanmıştır. Bir implantın başarısını etkileyen en önemli faktörlerden birisi implantın osseointegrasyonudur. Branemark 1977 yılında osseointegrasyon terimini ortaya atarak, dental implant tarihinde büyük değişimlere öncülük etmiştir. Osseointegrasyon, fibröz doku olmaksızın vücuttaki kemik dokusu ve yüklenmiş implant yüzeyi arasında direkt yapısal ve işlevsel bağlantı olarak tarif edilmektedir. Başka bir deyişle osseointegrasyon; hayat boyu süren kemik yapımını, fonksiyona adaptasyonu ve tamiri ifade eder. Osseointegrasyon, kemik ve implant yüzeyinin güçlü bileşimi için mecburidir. İmplant yüzey özelliklerinin osseointegrasyonun sağlanmasında önemli bir yeri olduğu tahmin edilmektedir. Çünkü kemik dokusunun cevabı, kullanılan implantın yüzey özelliklerine göre farklılık göstermektedir (KILINÇ, ERGÜVEN, & ERKMEN, 2011).

İmplantlarda osseointegrasyon sağlandıktan sonra uygulanan kuvvetler, herhangi bir azalmaya uğramadan kemiğe direkt iletilirler. Kemik devamlı bir remodelling kapasitesine sahip bir doku olduğu için, implant çevresinde kompakt kemik oluşumu stimüle edilmiş olur. Bu süreçte aşırı yüklenmeler dengesizliğe sebep olur ve bu durumda kemik rezorpsiyonu kaçınılmazdır. İmplant üstü protezlere gelen aşırı veya orantısız yüklerin de implantın başarısız olmasına sebep olabileceği bilinmektedir (Sheridan, Decker, Plonka, & Wang, 2016).

1. Doğal Diş ve Dental İmplant Arasındaki Biyolojik Farklılıklar

Oklüzal kuvvetlerin doğal dişleri ve dental implantları farklı şekilde nasıl etkileyebileceğini anlamak için her birinin zıt biyofizyolojisinin anlaşılması gereklidir. İmplant ile doğal diş arasındaki en önemli fark periodontal ligament (PDL)'in varlığıdır. Doğal dişler soket içerisinde asılı durur ve periodontal ligament (PDL) ile alveolar kemiğe bağlanır, oysa bir implant osseointegrasyon yoluyla kemiğe doğrudan bağlanır (fonksiyonel ankiloz) (Sheridan et al., 2016).



Şekil 1. Doğal diş ve implant çevresi dokuların karşılaştırılması

PDL, doğal diş için bir tampon görevi görür. İçerisindeki mekanoreseptörler, merkezi sinir sistemine bilgi göndererek oklüzal yüklerin tespit edilmesini sağlar. PDL'den yoksun olan implant, daha az dokunsal duyarlılık ve oklüzal farkındalık göstermiştir. Hämmerle ve arkadaşları, dişlerin implantlara göre 8,75 kat daha yüksek dokunma duyarlılığı eşğine sahip olduğunu bildirmiştir (Hämmerle et al., 1995). Periodontal reseptörleri olmayan osseointegre implantların oklüzal aşırı yüklenmeye daha duyarlı olacağı tahmin edilebilir çünkü yük paylaşma yeteneği, oklüzal kuvvete adaptasyon ve mekanopersepsiyon dental implantlarda önemli ölçüde azalmıştır (Kim, Oh, Misch, & Wang, 2005).

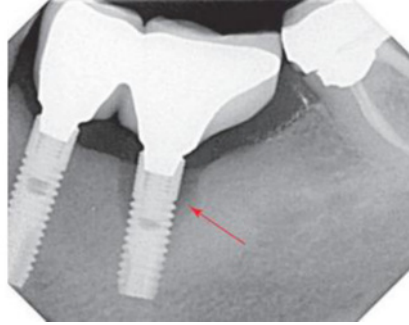
PDL'nin varlığı nedeniyle, doğal dişlerin oklüzal kuvvetler altında fizyolojik hareketliliği artmıştır. Doğal bir diş, aksiyel yönde 25-100 µm ve yatay olarak 56-150 µm yer değiştirebilir. PDL'den kaynaklı olan bu diş mobilitesi, iskelet çene deformasyonu ya da diş torsiyonuna karşı uyum yeteneği kazandırılabilir. Dental implant, fizyolojik hareket için gerekli alanı ortadan kaldırarak doğrudan kemiğe bağlanır. Bir dişin aksine, bir implant aksiyel yönde sadece 3-5 µm ve yatay olarak 10-50 µm yer değiştirebilir (Schulte, 1995; Sekine, Komiya, Potta, & Yoshida, 1986).

İmplantlarda lifli bir bağlantı yoktur ve implantın etrafındaki lifler implant gövdesine paralel olarak yönlendirilir. Tersine, PDL'nin lifleri köke diktir ve aksiyel bir yüke karşı gelecek şekilde yönlendirilmiştir. Bu,

dişin sağlığı için hayati önem taşır, böylelikle dikey olarak yönlendirilmiş fizyolojik oklüzal yükler, lateral oklüzal yükler gibi mobiliteyi uyarmaz. Aksiyel bir yüke karşı yönlendirilmiş lifler olmadan, bir implantın bükülme momentleri oluşturan lateral kuvvetlere duyarlı olma olasılığı daha yüksektir (Beyron, 1954; Michalakos, Calvani, & Hirayama, 2012).

Doğal dişler ve implantlar arasındaki hareket fazları da farklılık göstererek implantı çevreleyen kemiğin oklüzal yüklerle tepkisini etkiler. Doğal dişlerde diş doğrusal hareket etmez. Dişin PDL içinde hareket ettiği başlangıç aşamasıyla başlar. Kuvvetin devam etmesi, ikincil aşamada alveolar kemiğin elastik deformasyonuna sebep olur. Bir implant, hareketin ilk, uyarlanabilir aşamasından yoksundur. İmplant doğrusal ve elastik bir şekilde hareket eder. Yükleme altındaki bir implantın hareketi kemiğin elastik deformasyonuna bağlıdır. İmplantlarla kıyaslandığında doğal bir dişte PDL'in sıkıştırılabilirliği, şekil değiştirebilirliği kuvvetlerin adaptasyonunda farklılıklar sağlamaktadır. Bu kinetik dezavantajları sebebiyle implantlarda aşamalı yükleme tavsiye edilmektedir (Kim et al., 2005).

Doğal diş lateral yüklemde 56-150 µm arasında hareket ederek kökün apikal üçlüsünde döner ve lateral kuvvetleri kök eksenini boyunca hızlıca azaltır. Diğer yandan, implantın hareketi kademelidir, lateral yüklemde 10-50 µm kadar hareket edebilir. İmplantlarda bir rotasyon hareketi gerçekleşmez, bu durum implantları çevreleyen kemiğin tepe noktasında aşırı kuvvetlerin toplanmasına sebep olur (Kim et al., 2005). Richter, lateral yüklemelerin ve sentrik interferenslerin krestal kemikte yüksek stresle sonuçlandığını bildirmiştir (Richter, 1998).



Şekil 2. Krestal kemik kaybı

2. Oklüzal Aşırı Yük

Genel olarak, hem doğal dişler hem de dental implantlar, “çigneme sisteminin işlevleriyle uyumlu oklüzyon” olarak tanımlanan fizyolojik oklüzyonda olmalıdır. Oklüzal şema uyumlu değilse doğal dişlerde oklüzal travma meydana gelebilir. Bu durum, oklüzal aşınma veya kalınlaşmış

lamina dura gibi adaptif bir cevap, mobilite veya periodontal ligamentin genişlemesi ile seyreden travmatik bir yanıtla sonuçlanabilmektedir. İmplant oklüzyonu bağlamında, uygun terim oklüzal aşırı yüküdür. Oklüzal aşırı yükleme, yapısal veya biyolojik hasara yol açan normal işlev veya parafonksiyonel alışkanlıklar yoluyla bir implanta kuvvet uygulanmasıdır. Oklüzal aşırı yükleme protez, abutment, implant yapısı veya çevreleyen alveolar kemiğin hasar görmesi ile ilgilidir (Sheridan et al., 2016).

2.1. Oklüzal Aşırı Yüke Bağlı Olabilecek Komplikasyonlar

Oklüzal aşırı yüklenmenin, marjinal kemik kaybına katkıda bulunan faktörlerden biri olduğundan şüphelenilmektedir. Teorik olarak bu mümkündür. Bir implantın stres dağılımı krestal kemik seviyesinde meydana gelir.

Elastisite modülü sertliği veya elastik deformiteye direnci tanımlar. Mühendislikte iki madde arasındaki esneklik modülü farklı olduğunda ve biri yüklendiğinde, iki maddenin temas ettiği yerde stres uygulandığı belirtilir. Bir dişin esneklik modülü kortikal kemiğe çok benzerdir. Böylece, bir diş yüklendiğinde, kret arayüzünde büyük miktarda stres yaratmayacaktır. Öte yandan titanyum bir implantın elastisite modülü, kortikal kemiğe göre 5-10 kat daha büyüktür. Bu, oklüzal aşırı yükün varlığında krestal veya marjinal kemik kaybının meydana gelebileceği teorisi destekler. Mevcut literatürde olası bir ilişkiden, diğer faktörlere bağlı olası bir ilişkiye veya olası bir ilişki olmamasına kadar değişen çeşitli sonuçlar açıklanmıştır (Sheridan et al., 2016).

Kozlovsky ve arkadaşları, dinamik oklüzal aşırı yüklenmenin marjinal kemik kaybına yol açtığını bulmuşlardır, ancak bunun kapsamı inflamasyonun varlığı ile belirlenmektedir. Enflamasyon olmadan, implant boyunun altında kemik rezorpsiyonu gerçekleşmemiştir. Plakla indüklenen inflamasyonun varlığı, implant yiv seviyesine kadar önemli ölçüde daha fazla kemik kaybına yol açmıştır. Bazı araştırmacılar, oklüzal aşırı yüklenmenin gerçekten de marjinal kemik kaybıyla ilişkili olması durumunda, mikro hareketlerin peri-implantitis gelişimine yol açabileceğini teorize etmektedir (Kozlovsky et al., 2007; Wennerberg & Albrektsson, 2011).

Benzer bir tartışma, oklüzal aşırı yük ile osseointegrasyon kaybı arasındaki olası bir ilişkiyle ilgilidir. Konakçı direnci, plak oluşumu ve oklüzal aşırı yüklenme gibi çeşitli nedenlerle osseointegrasyonun geç başarısızlığı ortaya çıkabilir. Bu sorunlardan bazıları (plak oluşumu gibi) kolaylıkla çözümlenirken diğerleri (oklüzal aşırı yüklenme gibi) daha karmaşıktır. Oklüzal aşırı yüklenmenin peri-implant kemik kaybına ve nihayetinde osseointegrasyon başarısızlığına neden olabileceği görüşünü destekleyen kapsamlı bir literatür vardır. Bununla birlikte, bazı yazarlar, kemik kaybının ve osseointegrasyon

başarısızlığının temelde biyolojik nedenlerden, özellikle enfeksiyondan kaynaklandığını ve uzun süreli aksiyel olmayan yüklemenin implant osseointegrasyonu üzerindeki olumsuz etkisini destekleyen kesin kanıt olmadığını ileri sürmüşlerdir (Rilo, da Silva, Mora, & Santana, 2008).

Oklüzal kuvvetler, tüm kuvvetler gibi 4 konuda tanımlanabilir: büyüklük, süre, dağılım ve yön. Literatürdeki çalışmalar genellikle yalnızca bir değişkeni ya da büyüklüğü hesaba katmaktadır. Ayrıca, oklüzal yük protez veya abutment seviyesinde ölçülebilirken, mekanik ölçümler kemik-implant arayüzünden alınamaz. Ek olarak, etik nedenlerden ötürü, oklüzal aşırı yükü uygulayan klinik araştırmalar insanlarda uygulanamaz. Bu nedenle, implantlar üzerindeki oklüzal aşırı yük tartışmalıdır. Buna rağmen, oklüzal aşırı yüklenmenin hem biyolojik hem de biyomekanik birçok implant komplikasyonu ile şüpheli ilişkileri vardır. Açıkça görülen, oklüzal aşırı yüklenmenin seramik kırılması, protezin desimantasyonu, vida gevşemesi, abutment retansiyonunun kaybı ve hatta implant fiktür kırığı gibi mekanik komplikasyonlara neden olabileceğidir. Bu komplikasyonlar maliyetli olması, zaman alması ve implant fiktür kırığı gibi bazı komplikasyonların implant başarısızlığına yol açması sebebiyle önemlidir (Sheridan et al., 2016).

2.2. Oklüzal Aşırı Yüke Neden Olabilecek Faktörler

Oklüzal aşırı yüklenmeye sebep olabilecek faktörlerin bilinmesi, oklüzal aşırı yüklenmeyi ve şüpheli ilişkili komplikasyonları önlemek için yararlıdır. Bu faktörler şunlardır: uzun kantileverler, parafonksiyonel alışkanlıklar / brüksizm, dik tüberkül eğimleri, zayıf güç dağılımı, interferensler ve düşük kemik kalitesi (Sheridan et al., 2016).

2.2.1. Kemik Kalitesi

Hastanın kemik kalitesi implant oklüzyonu kararlarını etkiler. Lekholm ve Zarb, mevcut kortikal ve trabeküler kemik miktarına bağlı olarak kemiği 4 tipte kategorize etti. Tip 1 kemik, tamamen kortikal kemikten yapılmış en yoğun olanıdır. Tip 4 kemik, yapısı çoğunlukla trabeküler olan, ince bir kortikal tabaka ile çevrelenmiş kemiği tanımlar (Lekholm, 1985).

Bunun implant oklüzyonu üzerinde bir etkisi vardır çünkü yoğun olan kortikal kemik ve düşük yoğunluğa sahip trabeküler kemik arasında esneklik modülü açısından farklılık vardır. Titanyum ve trabeküler kemik arasındaki esneklik modülünde titanyum ve kortikal kemik arasında olduğundan daha büyük bir fark vardır. İmplantın düşük kemik yoğunluğuna yerleştirilmesi, daha yüksek düzeyde saf titanyum implant başarısızlığına yol açar. Jaffin ve Berman, tip IV kemiğe yerleştirilen saf titanyum implantların % 35'inin 5 yıl sonra başarısız olduğunu, ancak implantların yalnızca % 3'ünün tip I'e yerleştirildiğini buldu (Jaffin & Berman, 1991).

Goodacre ve arkadaşları, Jaffin ve Berman'ın çalışması da dahil olmak üzere farklı kemik türlerine yerleştirilen implantları karşılaştıran 7 çalışmayı analiz etti. Bu 7 çalışmanın sonuçları, tip IV kemiğe yerleştirilen implantların % 16'sında implant kaybı gösterirken, implantlar tip I ve III'e yerleştirildiğinde yalnızca % 4'ünün kaybedildiğini gösterdi (Goodacre, Bernal, Rungcharassaeng, & Kan, 2003).

Olası bir çözüm, implantın kademeli olarak yüklenmesini sağlamak veya implant yüzeyini pürüzlendirmektir. Bu, uzun iyileşme süresine izin verir, kemik yoğunluğunu artırabilir ve krestal kemik kaybını azaltabilir (C. Misch, 1995).

2.2.2. İmplant Tasarımı

İmplant tasarımının, çevreleyen kemiğin oklüzal kuvvetlere nasıl tepki vereceği üzerinde etkisi olabilir. Konik tasarımdaki implantların paralel implantlara kıyasla daha yüksek kemik-implant temasına, dolayısıyla desteğine sahip olduğu gösterilmiştir. Böylelikle kesme kuvvetlerini azaltmaya daha fazla yardımcı olur. Daha geniş çaptaki implantlar, dar çaplı olanlara göre strese daha fazla direnç gösterir. İmplantın uzunluğunun öneminin olmadığı düşünülmektedir. İmplant boyunun pürüzsüz olması tavsiye edilmez çünkü makaslama kuvvetlerini artırabilir; mikro yivler daha az makaslama kuvveti üretir. Kemik-implant teması; kare yivler, artırılmış yiv derinliği, artırılmış yiv aralığı ve kaplamalı implantlarla artırılır (Sheridan et al., 2016).

Yüksek kuron-implant uzunluğu oranı, geniş oklüzal yüzeyler, olumsuz aksiyal kuvvet yönü ve kantilever etkileri dahil olmak üzere oklüzal aşırı yüklenmeye neden olabilecek çeşitli faktörler ve durumlar bildirilmiştir. Kuşkusuz tüm bu faktörler, tek başına yüksek yoğunlukta veya birlikte daha düşük yoğunlukta meydana gelse bile oklüzal aşırı yüklenmeye neden olabilir; ancak hepsi tek bir yolla, yani oklüzal temaslarla hareket eder. Bu nedenle, oklüzal aşırı yüklenmeden kaynaklanan herhangi bir hasar, oklüzal temasların sayısına ve konumuna büyük ölçüde bağlı olacaktır. Her iki değişken de elbette diş hekimi tarafından kontrol edilebilir; başka bir deyişle, oklüzyon stratejimiz ve oklüzal ayarlamalarımız, hem normal hastalarda hem de prognozu kötüleştiren parafonksiyonel davranışlar (bruksizm, kenetleme vb.) gösteren hastalarda oklüzal aşırı yüklenme riski üzerinde büyük bir etkiye sahip olacaktır (Rilo et al., 2008).

Dental implant uygulamalarının klinik başarısının ve uzun ömürlülüğünün anahtarı, biyomekanik olarak kontrollü bir oklüzyon sağlanmasıdır. İmplant üstü protezlerde hangi oklüzyon tipinin kullanılacağı tedavi planlanmadan önce mutlaka belirlenmeli, oklüzyon biyomekaniği vakaya göre değerlendirilmelidir (Wismeijer, van Waas, & Kalk, 1995).

3. İmplant Korumalı Oklüzyon

Misch tarafından geliştirilen implant korumalı oklüzyon (IPO) kavramı, implantların uzun ömürlü ve başarılı olmalarını sağlayan tekniklerin bütünüdür. Birincil hedef protez ve implanta etki eden biyomekanik stresi minimuma düşürmektir. (Carl E Misch, 1999).

Dışler ile implantlar arasında bulunan biyomekanik farklılıklar, protezin oklüzal olarak planlanmasında dikkate alınmalıdır. Oklüzal planın uygun olmaması, gelen kuvvetlerin daha büyük olmasına ve implant sistemindeki mekanik gerilmelerin artmasına sebep olur. Bu da protezde ve kemik desteğinde komplikasyon oluşma riskini artırır. (Kim et al., 2005).

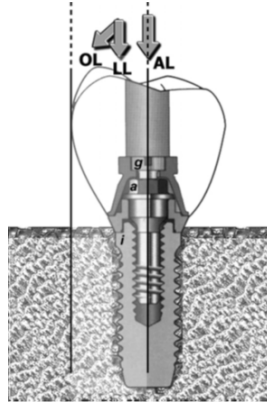
Oklüzal plan, her bir hastada biyomekanik ve fizyolojik sınırlar dahilinde implant üzerine iletilen oklüzal kuvveti kontrol etmelidir. Fakat, bu ilkeler bütün hastalar ya da protetik restorasyonlar için aynı değildir. Vakaya göre tedavi planı yapılmalı ve bazı parametrelere dikkat edilmelidir. Klinisyen, her hastada uygun implant boyutunu, sayısını ve pozisyonunu belirlemelidir. Tüm uygun olmayan temaslar belirlenmeli ve düzeltilmelidir. Ayrıca, diş hekimi hastanın dental durumunun değerlendirebilmesi için, hastalarda var olabilen çeşitli oklüzyonlar hakkında bilgi sahibi olmalıdır (C.E. Misch, 2015).

İmplant Oklüzyonunun Temel Prensipleri

- Tedaviden önce hastanın mevcut oklüzyonu değerlendirilmeli, ideal tedavi planı yapılmalıdır.
- Geniş çaplı implantlar tercih edilmelidir.
- Dar oklüzal tabla kullanılmalıdır.
- Oklüzal temasların ve kuvvetlerin eşit olarak dağılımı sağlanmalıdır.
- Aksiyel olmayan yükleme olmamalıdır.
- Kantilever uzunluğu en aza indirilmelidir.
- Erken temas olmamalıdır.
- Sığ anterior rehberlik kullanılmalıdır.
- Sentrik oklüzyonda bilateral stabilizasyon sağlanmalıdır.
- Sentrik oklüzyonda geniş serbestlik oluşturulmalıdır.
- Geri pozisyonla sentrik oklüzyon arasında interferens olmamalıdır.
- Çalışan ve çalışmayan interferensler olmadan lateral hareketler yapılabilmelidir (C.E. Misch, 2015).

3.1. Fizyolojik İmplant Oklüzyonu İçin Öneriler

İmplant oklüzyonu fizyolojik, uyumlu bir oklüzyon oluşturmayı, oklüzal aşırı yüklenmeyi önlemeyi ve gereksiz implant komplikasyonlarını önlemeyi amaçlamalıdır. Tüm kuvvetler gibi oklüzal kuvvetler de 4 şekilde tanımlanabilir: büyüklük, süre, dağılım ve yön. İmplant oklüzyonunun hedefleri bu 4 faktöre dayanmaktadır. Oklüzal kuvvetlerin yönü dikkate alındığında lateral kuvvetlerden ziyade aksiyel kuvvetler yani implant sisteminin uzun aksına paralel kuvvetler oluşturmalıdır. Makaslama kuvvetlerinin azaltılması ve sıkıştırma kuvvetlerinin hedeflenmesi tavsiye edilir. Bunun sebebi kemiğin, sıkıştırma kuvvetleri altında makaslama kuvvetlerine kıyasla daha güçlü olmasıdır (Sheridan et al., 2016).



Şekil 3. İmplant sistemine gelen kuvvetlerin aksiyel yönde ve implantın merkezine yakın olması istenir.

Aksiyel olmayan yüklenme krestal kemik çevresinde daha yüksek stres ve gerilime neden olur. İmplantın uzun eksenine gelen kuvvetin açısı ne kadar büyük olursa meydana gelen sıkıştırma, germe ve makaslama gerilmeleri o kadar büyük olur. Rangert ve arkadaşları, bukkolingual yönde 15 derecelik bir sapmanın oklüzal aşırı yüklenmeye katkıda bulunduğunu bildirdi. Bu nedenle, kuvvetlerin aksiyel yönde olmasını hedeflemek ve makaslama kuvvetlerini azaltmak, destekleyici peri-implant kemiği koruyacaktır (Rangert, Krogh, Langer, & Van Roekel, 1995).

Stresin büyüklüğü açılı yükler altında artar ve aynı zamanda kemik kaybı ve vida gevşemesine sebep olabilecek daha zararlı bir makaslama kuvveti bileşenine dönüşür. Ha ve arkadaşları, açılı abutmentlerin düz abutmentlere kıyasla daha fazla vida gevşemesine sebep olduğunu bildirmiştir. Oklüzal düzleme 12 dereceden daha büyük bir açıyla yerleştirilen implantların çoğunda açılı abutment kullanılması gerekir. Açılı abutment-

ler tasarım olarak iki parça halinde üretilmektedir ve bu tasarımın iki parçalı düz abutmentdan daha zayıf olduğu bilinmektedir. Açılı abutmentlara gelen kuvvetler nedeniyle abutment vidasında veya kret tepesinde yatay yük bileşeni daha çok gelişir ve bu durum abutment vidasının gevşeme olasılığını artırır (Ha, Lim, Kim, & Choi, 2011).

Lateral veya açılı yükler ortadan kaldırılamadığında implant sayısının artırılması, daha geniş çapta implant yerleştirilmesi (yani artan yüzey alanı), implantların splintlenmesi gibi uygulamalar yapılmalıdır. Bazı vakalarda yumuşak doku desteğinden faydalanmak, bu sayede kuvvetlerin dağılımını paylaşdırmak amacıyla sabit protez yerine hareketli protez tercih edilebilir. Komşu implant üstü kuronlar birlikte splintlenmelidir, böylelikle krestal kemiğe iletilen oklüzal kuvvetler, kemik-implant arayüzüne gelen yükler ve vida gevşemesi olasılığı azaltılır (Kim et al., 2005; C.E. Misch, 2015).

Oklüzal temasların eşit bir şekilde dağılımı, kuvvetlerin de uygun dağılımını ve bilateral oklüzal stabiliteyi sağlamaktadır. Böylelikle, her bir implanttaki kuvvet birikimi azaltılarak erken temasların meydana gelme olasılığı azaltılabilir. Bununla birlikte, sentrikte geniş serbestlik kuvvetlerin dikey doğrultuda oluşmasını sağlayıp fonksiyon esnasında erken temasları azaltılabilir. Weinberg, sentrikte geniş serbestlik için 1.5mm'lik düz fossa alanı önermiştir. Sentrik temasların etrafındaki düz saha, oklüzal kuvvetleri dikey doğrultuda iletebilir. Ayrıca Weinberg, kasp eğimlerinin dönme momentinin oluşmasına sebep olan en önemli faktörlerden biri olduğunu iddia etmektedir (Weinberg, 1998).

Gibbs ve arkadaşları, posterior rehberliğe kıyasla anterior ya da kanin rehberliğinin, çiğneme kuvvetlerini azalttığını bulmuşlardır. İmplant üstü karşıt arklı köprülerde, anterior temasın bulunmadığı durumlarda, posteriordaki implantlarda yüksek oranda marjinal kemik kaybı meydana geldiği rapor edilmiştir. Posterior implantlara iletilen olası yıkıcı kuvvetler, anterior ya da kanin rehberliğiyle azaltılabilmektedir. Ayrıca uygun kuvvet dağılımını sağlamak ve anterior bölgeyi korumak için posterior bölgede bulunan kantileverlerin temas etmediği, çalışan taraf temaslarının düz ve homojen olduğu bir oklüzal plan tercih edilebilir. Devrilme momentinin azaltılması için çalışan taraf temasları olabildiğince anteriorda sağlanmalıdır.(Gibbs et al., 1981).

3.2. Erken Temas

Doğal bir dişte erken temas oluşması durumunda, genellikle dişte mobilite izlenir. Propriyoseptif sistem oklüzal kuvvetleri fonksiyon sürerken denetler ve erken temas ihtimalini en düşük seviyeye indirir. İmplant varlığında ise, propriyoseptif sistemin olmaması sebebiyle feedback mekanizması bulunmamaktadır. Bu durum yüksek ihtimalle krestal kemik doku-

nun kaybına ve/veya mekanik başarısızlığa neden olacaktır. Biyomekanik bir formülde stresin bulunması için kuvvetin, kuvvetin uygulandığı alana bölünmesi gerekir ($S = F / A$). Oklüzal temaslar, maximum interküspidasyon ve sentrik ilişki pozisyonunda geniş bir serbestliğe (1.0-1.5 mm) izin vermelidir. Bu serbestlik erken temas ihtimalini en aza düşürecek ve daha uygun bir kuvvet dağılımı oluşmasına izin verecektir (Kim et al., 2005).

Erken temas meydana geldiğinde oklüzal kuvvet, doğal dişler ve abutment tarafından paylaşılmaksızın bir bölgeye etki edecektir. Erken temasın sıklıkla eğimli bir düzlemde oluşması, yükün yatay bileşenini, makaslama kuvvetlerini ve bütün implant sisteminde meydana gelen gerilme düzeyini artırır. Makaslama kuvvetleri komplikasyon olasılığını arttırarak implant sistemini tehlikeye sokar (Carl E Misch, 1999). Isidor, maymunlara uyguladığı sekiz implantın altısında erken temaslar sonucu 2-14 ay sürede implant başarısızlığı oluştuğunu belirtmiştir. Başarısız implantlarda, osteoklastik aktivite sonucu daha çok krestal kemik kaybı görülmüştür. Literatürde birçok çalışma, implant sisteminde oluşan erken temasın kemik kaybı veya implant başarısızlığına sebep oluşturabileceğini göstermiştir (Isidor, 1997; Miyata, Kobayashi, Araki, Ohto, & Shin, 2000).

Erken temas, mandibular kondillerin doğal pozisyonundan ayrılmasına sebep olur. Bundan dolayı, bruksizm, temporomandibular eklem ağrısı, kas yorgunluğu gibi alışılmış parafonksiyonlara sebep olabilir. Oklüzal erken temasların düzeltilmesi, bilhassa parafonksiyonel alışkanlıklar bulunduğu önem arz eder. Bunun sebebi parafonksiyon varlığında oklüzal kuvvetlerin süresinin ve büyüklüğünün artmasıdır (Gartner, Mushimoto, Weber, & Nishimura, 2000).

Yapılan çalışmalara göre; doğal dişler temasta bulunduğu yaklaşık 20 μm 'de bir temas tespit edilir. Bir implant, doğal bir dişle temasta bulunduğu ise yaklaşık 48 μm 'de bir temas tespit edilir. Minimum basıncın algılanma düzeyi ise doğal dişlere kıyasla implantlarda önemli derecede yüksektir. Uygun bir şekilde temas elde edebilmek için;

1. Ekstra ince (<10 μm) bir artikülasyon kağıdı kullanılarak, hastanın sentrik ilişkide hafif bir kuvvetle ısırması istenir ve implant üzerinde herhangi bir temas oluştuysa kaldırılır. Artikülasyon kağıdı herhangi bir engele takılmadan çıkarılabilir.

2. Artikülasyon kağıdı, implant üstü protez ile karşıt dişlerin arasına yerleştirilerek hastadan kuvvetle ısırması istenmelidir. Protezin oklüzal yüzü ve karşıt dişler arasında daha hafif bir temas, komşu doğal dişlerde maksimum interküspasyonda hafif-orta oklüzal temas önerilmektedir. Bunun nedeni, implantın doğal dişlerdeki gibi periodontal ligament desteğine ve fizyolojik, dikey hareketliliğe sahip olmamasıdır.

3. Parafonksiyon varlığında implant üstü protetik restorasyonlara gelen kuvvetler en aza düşürülmelidir. Her vaka ayrı ayrı değerlendirilmeli ve ideal oklüzyon sağlanmalıdır. (Hämmerle et al., 1995; Carl E Misch, 1993).

3.3. Protez Tasarımı

İmplant kronunun anatomisi, proteze gelebilecek kuvvetlerin yönünü, büyüklüğünü ve dağılımını önemli ölçüde etkileyebilir. Önemli faktörler arasında cuspların eğimi, oklüzal tablanın boyutu ve karşıt dişle temas noktalarının sayısı yer alır. Sonlu elemanlar analizi, yüksek cuspal eğiminin diş üzerindeki kuvvetlerin büyüklüğünü arttırdığını ve 10 derecelik cuspal eğimdeki artışın bükülme momentini % 30 arttırdığını göstermiştir. Azaltılmış bir cuspal eğiminin seçilmesi dişi, kuvvet büyüklüğü azalırken makaslama kuvvetlerinden korur (Weinberg, 2001).

Kuvvet dağılımını kontrol etmek için en hayati anatomik husus, implant kronundaki temas noktalarının sayısıdır. Arka dişler, ön dişlerin sahip olduğu propriyoseptif inhibisyon seviyesine sahip değildir ve bu nedenle çiğneme kaslarının ürettiği korumasız kuvvete maruz kalabilirler. Bu nedenle, birden fazla kontakt noktasını dahil ederek kuvvet dağılımını artırırlar. Çalışmalar, bir dental implantın birden fazla temas noktasına karşı bir temas noktasına sahip olması durumunda kemik üzerinde artan stres olduğunu göstermiştir. Ek olarak, kantileverlerden ve eğilme momentlerinden kaçınmak için temas noktaları kron üzerinde ortalanmalıdır (Sheridan et al., 2016).

3.3.1. Dar Oklüzal Tabla

Estetik bölgedeki implant üstü protezlerde kron konturları doğal diş olabildiğince benzemelidir. Posterior bölgede ise, kron konturu ile doğal diş farklılık gösterir, çünkü implant gövdesi bukkolingual olarak doğal diş göre daha dardır (Kim et al., 2005). Dar bir oklüzal tabla, yüklerin aksiyel yönde iletimini sağlar, kantilever etkilerinin ve eğilme momentlerinin oluşumuna engel olur, kuvvetlerin büyüklüğünü azaltır. Molarlar bölgesinde oklüzal tablanın % 30-40 azaltılması önerilir, ancak yine de implant çapına göre daha geniş boyutta olduğunda, kantilever etkisi ve tek üye implant üstü protezlerde olası bir dönme momenti oluşturabilir. Yapılan bir çalışmada, oklüzal tablanın % 30 oranında daraltılması lateral kuvvetlerin büyüklüğünü yaklaşık % 50 azaltmıştır (Morneburg & Pröschel, 2003). Misch, dar oklüzal tablanın porselen kırık riskini azaltacağını ve oral hijyeni arttıracığını savunmuştur (Carl E Misch, 1999).

İmplantın merkezi dişsiz alveol kretin ortasına yerleştirilir. Kret tepesi rezorpsiyon ile linguale yer değiştirdiğinde implant gövdesi çoğu zaman santral fossaya yakın ya da daha lingualde olabilir. Özellikle bukkal ke-

mikte rezorbsiyonun sık görüldüğü posterior maksiller bölgede, implantların doğal dişlerin pozisyonuna kıyasla daha palatinala yerleştirilmesi gerekebilir. Böyle bir durumda, çapraz kapanışlı oklüzyondan faydalanma, bukkal kantileverden kaçınarak aksiyal yüklenmeyi arttırmayı sağlar (Kim et al., 2005).

3.3.2. Minimal kantilever

Protez tasarımının dental implantı ve çevresindeki kemiği nasıl etkilediğinin anlaşılması, fizyolojik ve uyumlu bir implant oklüzyonu için zorunludur. Büyük kantileverler, bitişik abutmente baskı uygulayan bir kaldırma kolu görevi görür. Büyük kantileverler, makaslama kuvveti üretimi, kemik kaybı ve protez başarısızlığı ile ilişkilendirilmiştir. Shackleton ve arkadaşları, 15 mmden uzun kantileverlerde protez başarısızlığının daha yaygın olduğunu bulmuştur (Shackleton, Carr, Slabbert, & Becker, 1994). Torrecillas-Martinez ve ark. tarafından yapılan sistematik bir inceleme ve meta-analiz, abutment vidasının gevşemesi gibi küçük komplikasyonların, kantileversiz restorasyonlara göre kantileverli restorasyonlarda daha yaygın olduğunu bulmuştur (Torrecillas-Martínez et al., 2014).

Bazı yazarlar, kantileverli restorasyonların protez komplikasyonlarının aksiyal olmayan kuvvetlerle ilişkili olduğunu tahmin etmektedir. İmplant üstü protezin kantilever bölgesinde lateral kuvvetlerden kaçınılmalıdır. Kantilever üzerindeki bir oklüzal temas implantlara fazla kuvvet uygulanmasına neden olabilir. Aşırı yüksek kuron protezi de kantilever etkisine sebep olabileceği için böyle bir restorasyondan kaçınılmalıdır (Sertgöz & Güvener, 1996).

Protetik olarak uygun bir implant yerleşimi, her implant üzerindeki kesme kuvvetlerini ve kantilever etkisini azaltacaktır. Mümkünse implant yerleştirme için cerrahi kılavuz kullanılması önerilir. Makaslama kuvvetlerini ortadan kaldırmanın ek yolları arasında implant sayısının artırılması, yeterli bir kron yüksekliği boşluğunun sürdürülmesi (15 mm veya daha fazlası, daha çok mikro gerginlik yaratabilir), kron-implant oranının azaltılması, vertikal overlapın en aza indirilmesi ve pasif bir protetik uyum elde edilmesi yer alır (Sheridan et al., 2016).

3.3.3. Proksimal Temas Bölgesi

Proksimal temas bölgesi çoğunlukla ovaldir. Çoğu zaman interproksimal alanların bukkal tarafında yer alır. Proksimal temasların düzeyi genel olarak posterior bölgelerde anteriorlara göre daha fazladır. Proksimal temas bölgesi, yaş, cinsiyet, ortodontik diş tedavisi geçmişi, parafonksiyonel alışkanlıklar ve diş eksikliği gibi pek çok duruma bağlı olarak değişkenlik gösterir. Komşu dişlerin rehber düzlemleri aracılığıyla proksimal temas alanları arttırılarak, gıda retansiyonuna sebep olabilecek bir boşluk olasılı-

ğı azaltılır. Dental laboratuvarından uygun bir protez çıkış profili üretilmesi istenmelidir. Mezial ve distal proksimal temas alanlarının geniş olması, gelen kuvvetlerin geniş bir yüzey alanına dağıtılması açısından oldukça avantajlıdır (Kim et al., 2005).

3.3.4. İmplant-Diş Destekli Protezler

Bu en tartışmalı implant üstü protez türüdür. Genel olarak, diş ve implantın farklı biyomekanik davranışları nedeniyle ideal bir durum olmadığı kabul edilir, bu nedenle bir interlock veya teleskopik bir kron gibi bir tür “stres kırıcı” kullanımı önerilmiştir. Buna rağmen, takip çalışmaları iyi sonuçlar göstermiştir ve biyomekanik çalışmalarda, stres kırıcılar kullanılmadığında, rijit veya rijit olmayan konnektörlerin kullanılmasından bağımsız olarak stres gradyanları gözlemlenmemiştir. Bu tip protezlerde oklüzyon stratejisine ilişkin ayrıntılı bilimsel çalışmalar olmadığı göz önüne alınarak; posteriora, bir veya daha fazla implant distale yerleştirildiğinde ve destekleyici diş mesialde olduğunda aşağıdaki uygulama yapılabilir:

1. Temasın başlangıcında üretilen kuvvetin momentini azaltmak amacıyla implantın oklüzal yüzü ile karşıt ark arasında yaklaşık 30-50 µm boşluk bırakılabilir. İlk teması karşılayan doğal diş, alveol içine girer (1N, 10µm’lik bir diş yer değiştirmesine neden olabilir) ve en apikal konumuna ulaşır; yükler daha sonra diş ve implant arasında dağıtılır ve protez iki sabit abutment ile fonksiyon görmüş olur.

2. Destekleyici diş mükemmel kemik desteğine sahip olmalıdır. Dönme hareketlerinden kaçınılmalı ve lateral temaslar olmamalıdır. Bu koşullar altında oklüzal aşırı yüklenme beklenmez (Rilo et al., 2008).

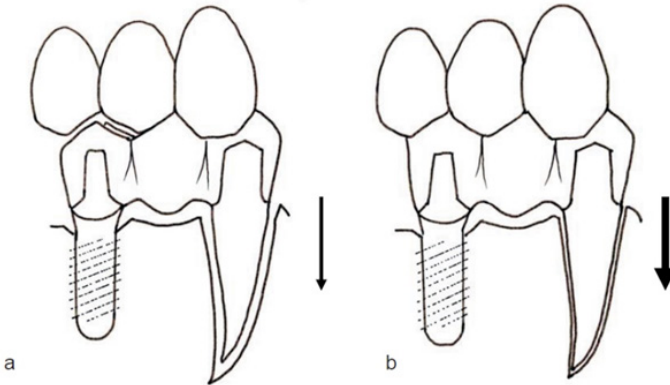


Figure 4. Implant/tooth-supported prostheses. Teeth-implant contacts:
a) During light or moderate intensity. b) During high-intensity.

3.3.5. Parafonksiyon

Bireysel hasta değerlendirmeleri implant oklüzyonunu etkiler. Örneğin, parafonksiyonel alışkanlıklar veya bruksizm implant planlamasını, restorasyonunu ve bakımını etkiler. Bruksizm, oklüzal aşırı yüklenme, marjinal kemik kaybı, mekanik problemler ve implant teknik ve biyolojik başarısızlığı ile ilişkilidir (Sheridan et al., 2016).

Zhou ve arkadaşlarının metaanalizinde, bruxers ve nonbruxers için implant başarısızlığının olasılık oranı 3.83 bulunmuştur. Bruksörlerde protez tasarımı, anatomik değerlendirmeler ve doğru implant yerleşimi, makaslama kuvvetlerinin azaltılabilmesi için anahtardır. Ek olarak, bruksörlerde daha fazla komplikasyon ve başarısızlık yaşadığından, sık takip önerilir. Parafonksiyonel alışkanlıklar nokturnal bruksizmi içeriyorsa, oklüzal nightguard (gece koruyucu) yapılmalıdır (Zhou, Gao, Luo, & Wang, 2016).

SONUÇ

Günümüzde pek çok hekim implant üstü protez yaparken hastanın oklüzyonunu son seanslarda değerlendirmeye başlar fakat son seans; uygun bir oklüzyonda restorasyon üretimi adına çok geç olabilir. Hastanın oklüzyonu, en başta protez planlaması yapılırken değerlendirilmelidir.

Doğal dişler, implant kronu gibi restoratif materyallerden daha fazla aşınma eğilimindedir. Oklüzal değişiklikler beklenebilir, çeşitli nedenlerle implant oklüzyonu tehlikeye girebilir ve implant restorasyonunda yüksek oklüzyonu önlemek için, oklüzal ayarlamalar gerekli olabilir. Oklüzal aşırı yüklenmenin olası sonuçları, periyodik değerlendirmeleri zorunlu kılar ve oklüzyonun izlenmesi klinisyenin sorumluluğundadır.

İmplant korumalı oklüzyon prensipleri, implant restorasyonunu ve doğal diş yapısını koruyan bir implant oklüzyonu oluşturmaya yardımcı olabilir. İyi bir kuvvet dağılımı ve yönünü sağlamak, implantın uzun ömürlülüğünü korumaya yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

- Beyron, H. L. (1954). Characteristics of functionally optimal occlusion and principles of occlusal rehabilitation. *J Am Dent Assoc*, 48(6), 648-656. doi:10.14219/jada.archive.1954.0111
- Gartner, J. L., Mushimoto, K., Weber, H. P., & Nishimura, I. (2000). Effect of osseointegrated implants on the coordination of masticatory muscles: a pilot study. *J Prosthet Dent*, 84(2), 185-193. doi:10.1067/mpr.2000.108067
- Gibbs, C. H., Mahan, P. E., Lundeen, H. C., Brehnan, K., Walsh, E. K., Sinkewiz, S. L., & Ginsberg, S. B. (1981). Occlusal forces during chewing--influences of biting strength and food consistency. *J Prosthet Dent*, 46(5), 561-567. doi:10.1016/0022-3913(81)90247-x
- Goodacre, C. J., Bernal, G., Rungcharassaeng, K., & Kan, J. Y. (2003). Clinical complications with implants and implant prostheses. *J Prosthet Dent*, 90(2), 121-132. doi:10.1016/s0022-3913(03)00212-9
- Ha, C. Y., Lim, Y. J., Kim, M. J., & Choi, J. H. (2011). The influence of abutment angulation on screw loosening of implants in the anterior maxilla. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 26(1), 45-55.
- Hämmerle, C. H., Wagner, D., Brägger, U., Lussi, A., Karayiannis, A., Joss, A., & Lang, N. P. (1995). Threshold of tactile sensitivity perceived with dental endosseous implants and natural teeth. *Clin Oral Implants Res*, 6(2), 83-90. doi:10.1034/j.1600-0501.1995.060203.x
- Isidor, F. (1997). Histological evaluation of peri-implant bone at implants subjected to occlusal overload or plaque accumulation. *Clin Oral Implants Res*, 8(1), 1-9. doi:10.1111/j.1600-0501.1997.tb00001.x
- Jaffin, R. A., & Berman, C. L. (1991). The excessive loss of Branemark fixtures in type IV bone: a 5-year analysis. *J Periodontol*, 62(1), 2-4. doi:10.1902/jop.1991.62.1.2
- KILINÇ, Y., ERGÜVEN, S. S., & ERKMEN, E. (2011). Dental İmplant Yüzey Özellikleri ve Biyolojik Ortamla Etkileşimler: Bölüm I: Doku İmplant Etkileşimleri ve Moleküler Olaylar. *ADO Klinik Bilimler Dergisi*, 5(1), 816-820.
- Kim, Y., Oh, T. J., Misch, C. E., & Wang, H. L. (2005). Occlusal considerations in implant therapy: clinical guidelines with biomechanical rationale. *Clin Oral Implants Res*, 16(1), 26-35. doi:10.1111/j.1600-0501.2004.01067.x
- Kozlovsky, A., Tal, H., Laufer, B. Z., Leshem, R., Rohrer, M. D., Weinreb, M., & Artzi, Z. (2007). Impact of implant overloading on the peri-implant bone in inflamed and non-inflamed peri-implant mucosa. *Clin Oral Implants Res*, 18(5), 601-610. doi:10.1111/j.1600-0501.2007.01374.x
- Lekholm, U. (1985). Patient selection and preparation. *Tissue-integrated prosthesis: osseointegration in clinical dentistry*, 199-209.
- Michalakis, K. X., Calvani, P., & Hirayama, H. (2012). Biomechanical considera-

- tions on tooth-implant supported fixed partial dentures. *J Dent Biomech*, 3, 1758736012462025. doi:10.1177/1758736012462025
- Misch, C. (1995). Progressive bone loading. *Dent Today*, 14(1), 80-83.
- Misch, C. E. (1993). Occlusal consideration for implant-supported prostheses. *Oral Implantology*, 705-733.
- Misch, C. E. (1999). Contemporary implant dentistry. *Implant Dentistry*, 8(1), 90.
- Misch, C. E. (2015). *Dental Implant Prosthetics*: Elsevier Mosby.
- Miyata, T., Kobayashi, Y., Araki, H., Ohto, T., & Shin, K. (2000). The influence of controlled occlusal overload on peri-implant tissue. Part 3: A histologic study in monkeys. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 15(3), 425-431.
- Morneburg, T. R., & Pröschel, P. A. (2003). In vivo forces on implants influenced by occlusal scheme and food consistency. *Int J Prosthodont*, 16(5), 481-486.
- Rangert, B., Krogh, P. H., Langer, B., & Van Roekel, N. (1995). Bending overload and implant fracture: a retrospective clinical analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 10(3), 326-334.
- Richter, E. J. (1998). In vivo horizontal bending moments on implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 13(2), 232-244.
- Rilo, B., da Silva, J. L., Mora, M. J., & Santana, U. (2008). Guidelines for occlusion strategy in implant-borne prostheses. A review. *Int Dent J*, 58(3), 139-145. doi:10.1111/j.1875-595x.2008.tb00189.x
- Schulte, W. (1995). Implants and the periodontium. *Int Dent J*, 45(1), 16-26.
- Sekine, H., Komiyama, Y., Potta, H., & Yoshida, K. (1986). Mobility characteristics and tactile sensitivity of osseointegrated fixture-supporting systems. In: van Steenberghe D, Albrektsson T, Branemark PI, HHenry PJ, Holt R, Linden G, editors. Tissue integration in oral and maxillofacial reconstruction. *Amsterdam: Excerpta Medica*, 326-332.
- Sertgöz, A., & Güvener, S. (1996). Finite element analysis of the effect of cantilever and implant length on stress distribution in an implant-supported fixed prosthesis. *J Prosthet Dent*, 76(2), 165-169. doi:10.1016/s0022-3913(96)90301-7
- Shackleton, J. L., Carr, L., Slabbert, J. C., & Becker, P. J. (1994). Survival of fixed implant-supported prostheses related to cantilever lengths. *J Prosthet Dent*, 71(1), 23-26. doi:10.1016/0022-3913(94)90250-x
- Sheridan, R. A., Decker, A. M., Plonka, A. B., & Wang, H. L. (2016). The Role of Occlusion in Implant Therapy: A Comprehensive Updated Review. *Implant Dent*, 25(6), 829-838. doi:10.1097/id.0000000000000488
- Torrecillas-Martínez, L., Monje, A., Lin, G. H., Suarez, F., Ortega-Oller, I., Galindo-Moreno, P., & Wang, H. L. (2014). Effect of cantilevers for implant-supported prostheses on marginal bone loss and prosthetic complica-

- ons: systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 29(6), 1315-1321. doi:10.11607/jomi.3660
- Tunalı, B. (1996). Multi-disipliner bir yaklaşımla oral implantolojiye giriş. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Yayınları.
- Weinberg, L. A. (1998). Reduction of implant loading with therapeutic biomechanics. *Implant Dent*, 7(4), 277-285. doi:10.1097/00008505-199807040-00005
- Weinberg, L. A. (2001). Therapeutic biomechanics concepts and clinical procedures to reduce implant loading. Part I. *J Oral Implantol*, 27(6), 293-301. doi:10.1563/1548-1336(2001)027<0293:Tbcacp>2.3.Co;2
- Wennerberg, A., & Albrektsson, T. (2011). Current challenges in successful rehabilitation with oral implants. *J Oral Rehabil*, 38(4), 286-294. doi:10.1111/j.1365-2842.2010.02170.x
- Wismeijer, D., van Waas, M. A., & Kalk, W. (1995). Factors to consider in selecting an occlusal concept for patients with implants in the edentulous mandible. *J Prosthet Dent*, 74(4), 380-384. doi:10.1016/s0022-3913(05)80378-6
- Zhou, Y., Gao, J., Luo, L., & Wang, Y. (2016). Does Bruxism Contribute to Dental Implant Failure? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Implant Dent Relat Res*, 18(2), 410-420. doi:10.1111/cid.12300



BÖLÜM 12

KALP TRANSPLANTASYONUNDA AEROBİK EGZERSİZ EĞİTİMİ

*Aybüke Sena DEMİR¹, Gülşah BARĞI²,
Özlem ÇİNAR ÖZDEMİR³*

1 Fzt, İzmir Demokrasi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İzmir- ORCID ID: 0009-0005-3870-9845

2 Doç. Dr., İzmir Demokrasi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, İzmir- ORCID ID: 0000-0002-5243-3997

3 Doç. Dr., İzmir Demokrasi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, İzmir- ORCID ID: 0000-0002-9205-5652

Kalp Transplantasyonu

Her geçen gün yeni kalp yetmezliği tanısı konan hasta sayısı artarken bu hastalar için gelişmiş tedavi yöntemleriyle hayatta kalma süresini uzatmak nihai tedavi hedefi haline gelmiştir. Kalp transplantasyonu bu bakımdan son evre kalp yetmezliği olan bireyler için hayat kurtaran önemli bir prosedürdür (Akpulat ve ark., 2022, ss. 366-372).

Kalp transplantasyonu, son evre kalp hastalığı olan alıcıya, beyin ölümlü gerçekleşmiş bir vericiden alınan işlevsel bir kalbin nakledilmesi işlemi olarak tanımlanabilir. New York Kalp Derneği (NYHA) fonksiyonel sınıflandırmasına göre evre III veya evre IV kılavuzlarına uyumlu olan yeterli tıbbi tedaviye rağmen sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %25'in altında olan kalp hastaları için en uygun tedavi seçeneği kalp transplantasyonu olabilmektedir (Özbaran ve Yağdı, 2011, ss. 67-75).

Alıcı seçimi için transplantasyon öncesi zirve oksijen tüketimi (VO_2) ölçümü hastanın hem kardiyak rezervi hem de prognozu hakkında değerli bilgiler verir (Ulaşlı ve Ulubay, 2013, ss. 166-169). Zirve VO_2 değeri ≤ 14 mL/kg/dk, sistolik arteriyel kan basıncı < 120 mmHg veya zirve $\%VO_2$ değeri < 50 olan hastalar kötü prognoz gösterir (Agostoni ve Guazzi, 2002, ss. 99-108). Ancak zirve VO_2 değeri ≤ 14 mL/kg/dk olan bireyler, kalp transplantasyonu için uygun adaylar olarak kabul edilir (Uithoven ve ark., 2019, ss. 1-11). Diğer yönden, kalp transplantasyonu uygulanacak bireylerin nakil öncesinde ve sonrasında yoğun bir şekilde tıbbi tedavi ve rehabilitasyon uygulamalarına hazır ve istekli olması, aynı zamanda duygusal ve psikolojik açıdan kararlı olması da önemlidir (De Jonge ve ark., 2008, ss. 79-87).

Önceki yıllarda yapılan transplantasyonlara kıyasla günümüzde organ transplantasyonu sonrasında alıcıların sağkalım süreleri artmıştır. Bu artışın sebepleri arasında organ transplantasyonu alanındaki ilerlemeler, kalp transplantasyonundaki deneyimlerin artması, gelişen cerrahi teknikler, yeni immunsupresif ilaçların kullanımı ve transplantasyon sonrası görülebilen komplikasyonların etkili bir şekilde tedavi edilmesi yer almaktadır. Ayrıca rejeksiyonun tanı ve tedavisindeki gelişmeler, enfeksiyonlarla daha etkili bir mücadele verilebilmesi ve morbidite ile mortalite için riskli durumların erkenden tespit edilerek uygun önlemlerin hızlıca alınabiliyor olması da sağkalım süresinin artmasında etkili olmuştur. Son yıllarda kalp transplantasyonu yapılan hastaların ortalama yaşam süresi 10 yılın üzerine çıkmıştır. Şu anki verilere göre, kalp nakli gerçekleştirilen merkezlerin büyük çoğunluğunda bir yıl sonraki hayat beklentisi %85'in üzerindedir ve 10 yıl sonraki hayat beklentisi %50 ile %60 arasında olduğu görülmektedir (Beyazıd ve ark., 2013, ss. 1471-1512).

Transplantasyon sonrası beklenen yaşam süresinin artması kalp transplantasyonu geçiren bireylerde fiziksel durum, işlevsellik seviyesi ve yaşam kalitesi gibi faktörlerin önemini belirginleştirmiştir. Bu bireyler için transplantasyon sonrası görülen problemlere yönelik olarak rehabilitasyon programları multidisipliner tedavi sürecinin vazgeçilmez bir parçası haline gelmiştir (Bowman ve Faux, 2013, ss. 1-6).

Kalp Transplantasyonunun Tarihçesi

Fransız cerrah Carrel, kalp transplantasyonu ile ilgili ilk hayvan deneylerine öncülük etmiştir. Carrel, 1905 yılında bir köpek yavrusundan aldığı çalışan kalbi, yetişkin bir başka köpeğe naklederek karotis arter ile juguler ven arasında heterotopik bir transplantasyon işlemi yapmıştır (Carrel ve Guethrie, 1905, ss. 1101-1102). Kalp transplantasyonu üzerine deneysel uygulamalar sürerken, 1964 yılında Hardy, bir şempanzenin kalbini 68 yaşında son dönem kalp yetmezliği olan bireye nakletmiştir. Bu olay, insanlarda ilk kez bir kalp transplantasyonu denemesinin gerçekleştirildiği tarihi göstermektedir (Hardy ve ark., 1964, ss. 1332-1340). Bu tarihten 3 yıl geçtikten sonra ise ilk kez insandan insana yapılan kalp transplantasyonu Güney Afrika Cumhuriyeti'nin Cape Town şehrinde Barnard aracılığıyla gerçekleştirilmiştir (Barnard, 1967, ss. 1271-1274).

Türkiye'deki ilk kalp transplantasyonu 1968 yılında gerçekleştirilmiştir ve hasta kanama sebebi ile 18. saatte hayatını kaybetmiştir (Beyazid ve ark., 2013, ss. 1471-1512). Koşuyolu Kalp ve Araştırma Hastanesi'nde, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği Şefi Cevat Yakut'un aktif katkılarıyla modern bir kalp nakli merkezi altyapısı geliştirilmiştir. 1989'da Ömer Bayezid ile Cevat Yakut tarafından uzun süreli izlem gerektiren ilk ortotopik kalp nakli başarıyla gerçekleştirilmiştir (Bayezid ve ark., 1990, ss. 136-141; Bayezid ve ark., 1990, ss. 3-10).

Kalp Transplantasyonu Endikasyonları

Kalp transplantasyonuna aşağıdaki tabloda gösterilen tanı ve özelliklere sahip bireylerin uygun olduğu bildirilmektedir (Tablo 1) (Özbaran ve ark., 2002, ss. 149-154):

Tablo 1. Kalp transplantasyonuna uygun olan bireylerin tanı ve özellikleri

NYHA'ya göre sınıf III veya sınıf IV kalp yetmezliği Konjenital kalp hastalığı Hipertrofik kardiyomiyopati İskemik kardiyomiyopati Azalmış serum sodyum düzeyi Artmış plazma norepinefrin düzeyi Maksimum VO ₂ <12-14 ml/kg/dk Santral venöz basınç değeri >25 mmHg Ventrikül destek cihazlarına veya mekanik ventilatöre bağımlı olma Metastaz yapmamış kardiyak tümör

Kalp Transplantasyonu Kontrendikasyonları

Kalp transplantasyonuna aşağıdaki tabloda gösterilen tanı ve özelliklere sahip bireylerin uygun olmadığı bildirilmektedir (Tablo 2) (Jonge ve ark., 2008, ss. 79-87; Alraies ve Eckman, 2014, ss. 1120-1128):

Tablo 2. Kalp transplantasyonu kontraendikasyonları

Son dönem kronik böbrek ve karaciğer yetmezliği İleri derecede geri dönüşü olmayan pulmoner arter hipertansiyon ve pulmoner parankimal hastalık Sistemik hastalıklar Kanser tanısı Şiddetli periferik veya serebrovasküler hastalık Son 5 yıl içinde geçirilmiş solid organ tümörünün veya hematolojik malignitenin tekrarlama olasılığı

Kalp Transplantasyonu Komplikasyonları

Kalp transplantasyonu sonrası erken ve geç dönemde görülen çeşitli komplikasyonlar aşağıdaki tablolarda gösterilmiştir (Tablo 3-4) (Özbaran ve ark., 2002, ss. 149-154):

Tablo 3. Transplantasyon sonrası erken dönemde hastalarda görülen komplikasyonlar

Rejeksiyon Enfeksiyon Kanama Plevral effüzyon Lenfoproliferatif hastalıklar Renal, nörolojik ve hematolojik komplikasyonlar
--

Tablo 4. Transplantasyon sonrası geç dönemde hastalarda görülen komplikasyonlar

Kronik rejeksiyon
Kardiyak ve renal sorunlar
Hipertansiyon
Metabolik ve hematolojik komplikasyonlar
Malinite
Anevrizma
Depresyon

Transplantasyon sonrası kullanılan immunsupresif ilaçların yan etkileri de dikkate alınması gereken sorunlar arasında yer almaktadır (Alraies ve Eckman, 2014, ss. 1120-1128). Kalp transplantasyonunun uzun vadeli bir komplikasyonu olan koroner arter vaskülopati, nakil yapılan alıcıların yaklaşık %30-40'ında 5 yıl içinde ortaya çıkar ve zamanla azalmayan bir insidansa sahiptir (Özbaran ve ark., 2002, ss. 149-154; Alraies ve Eckman, 2014, ss. 1120-1128). Organ nakli yapılan hastalarda, enfeksiyonlar sıkça görülen komplikasyonlardan biridir ve bu süreç immunsupresif tedavinin yoğunluğu tarafından etkilenebilir. Nakil sonrası sık rastlanan enfeksiyon türleri arasında bakteriyel enfeksiyonlar, enfekte intravasküler kateterler veya hatların neden olduğu hastane kaynaklı enfeksiyonlar ve gram-negatif pnömoni bulunmaktadır (Alraies ve Eckman, 2014, ss. 1120-1128). Kalp nakli sonrası, alıcıların %3-18'inde maligniteler tespit edilebilir ve yıllık risk yaklaşık olarak %1-2 olarak hesaplanmaktadır. Transplantasyon sonrası görülen lenfoproliferatif bozukluk, sıkça ölümcül bir komplikasyon olup kalp nakli yapılan hastaların %1,7-6'sında görülebilir (Alraies ve Eckman, 2014, ss. 1120-1128; Dias ve ark., 2014, ss. 13-18).

Aerobik Egzersiz Eğitimi

Aerobik kelimesi, vücudun oksijene bağımlı olarak çalıştığı aktiviteleri ifade eder. Bu aktiviteler, geniş kas gruplarının kullanıldığı, düşük yoğunluklu, ritmik, dinamik ve uzun süreli egzersizlerdir. Aerobik egzersizler, kalp ve akciğerleri çalıştırarak oksijen alımını artırır ve dayanıklılığı artırır. Bu tür egzersizlere örnek olarak yürüyüş, bisiklet sürme, koşu, dans ve yüzme verilebilir. Aerobik egzersizler, dayanıklılığı artırmayı hedeflediği için dirençsiz veya düşük dirençli izotonik egzersizlerle ayırt edilir. Aerobik kapasite, kardiyorespiratuar sistemin kanı ve oksijeni aktif kaslara taşıma yeteneğini ifade eder ve bu kasların maksimum fiziksel aktivite sırasında oksijeni ve enerji kaynaklarını kullanabilme yeteneğini belirtir. Kısacası, aerobik kapasite, bireylerin oksijen kullanma kapasitesini ifade eder (Beyazova ve Kutsal, 2016; DeLisa ve Gans, 2007; Ardıç, 2014, ss. 1-8).

Aerobik egzersize başlamadan önce, bireyin submaksimal ve/veya maksimal aerobik kapasitesini belirlemek önemlidir. Bu sayede, kişiye özel iş yükünde eğitim verilebilir. Aerobik kapasiteyi ölçmek amacıyla laboratuvar ve klinik testler mevcuttur. Bu testler arasında kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET), merdiven çıkma testi, artan hızda mekik yürüme testi ve 3-6-12 dakika yürüme testleri bulunmaktadır. Verilenlerin arasında daha emniyetli olanı KPET yöntemidir. KPET sıklıkla bisiklet ergometresi ya da yürüme bandı aracılığıyla gerçekleştirilir ve maksimal yük sırasında ekspirasyon havasındaki oksijen ve karbondioksit seviyelerinin ölçümünü sağlar (Yıldız, 2012, ss. 1-8). Ancak KPET laboratuvar ortamında uygulama, yer ve klinik tecrübe gerektiren pahalı altın standart bir testtir. Klinikte bu sebeple en sık kullanılan test 6 dakika yürüme testidir. Bu test öncesinde, birey en az 15 dakika dinlendirilir. Test öncesinde, test sonunda ve testin bitiminden 1 dakika sonra test yapılan bireyden kalp hızı, oksijen satürasyonu, solunum frekansı, kan basıncı, yorgunluk ve nefes darlığı ölçümleri alınır. Test başladığında, bireye 30 metrelik düz ve engelsiz bir parkurda 6 dakika boyunca git-gel yaparak olabildiğince hızlı ama koşmadan yürümesi talimatı verilir. Eğer bireyde test sırasında baş dönmesi, mide bulantısı, yorgunlukta artış, nefes darlığı veya çarpıntı gibi belirtiler olursa, test bitirilebilir (Revill ve ark., 1999, ss. 213-222).

Aerobik kapasiteyi artırmak için, haftada en az 500-1.000 MET/dk. veya günde en az 7.000 adım içeren sürekli ve ritmik büyük kas gruplarını çalıştıran aerobik egzersizler yapılmalıdır (Garber ve ark., 2011, ss. 1334-1359). Aerobik egzersiz yoğunluğunu belirlemek için çeşitli yöntemler vardır. Bunlardan biri Karvonen yöntemidir. Karvonen yönteminde kalp hızı (KH) rezervi yüzdesi ile istirahat kalp hızı toplanarak hedef kalp hızı bulunur. Bazı kılavuzlar hafif-orta şiddetli aerobik egzersizi maksimal oksijen tüketiminin %60'ına kadar olan bir seviyede önermektedir (Price ve ark., 2016, ss. 1715-1733). Aerobik egzersiz eğitimi, sürekli egzersiz eğitimi olarak uzun süre boyunca yapılabilir veya egzersiz periyotları dinlenme aralıklarıyla ayrıldığı interval (aralıklı) egzersiz olarak uygulanabilir.

Elliot ve diğer araştırmacıların yaptığı bir çalışma, aralıklı aerobik egzersiz eğitiminin sürekli aerobik egzersiz eğitimine kıyasla aerobik kapasitede daha çok ilerleme sağladığını göstermektedir (Elliott ve ark., 2015, ss. 149-157). Aralıklı eğitim, hastaların kısa sürelerde yüksek yoğunluklu egzersiz yapmalarına olanak tanır. Fizyolojik olarak, yüksek yoğunluklu aralıklı antrenman, kardiyak kontraktiletiyi uyarır ve orta yoğunlukta sürekli antrenmanla karşılaştırıldığında endotel ve iskelet kası mitokondriyal işlevinde daha fazla etki oluşturur. Böylelikle de zirve VO_2 için daha pozitif cevap oluşmasını sağlar (Wisløff ve ark., 2007, ss. 3086-3094). Ancak yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz eğitimi, kardiyak arrest ve kalp krizi riskini artırabileceği için daha temkinli ve denetimli bir şekilde uygulan-

malıdır. Aralıklı aerobik egzersizde, egzersiz ve dinlenme periyotları konusunda kesin bir düşünce birliği yoktur. Tipik olarak, bir egzersiz eğitim periyodu, genellikle zirve VO_2 'nin yaklaşık %85-90'ında veya zirve kalp hızının %90-95'inde gerçekleştirilen 4 dakikalık yüksek yoğunluklu egzersizle başlar ve ardından zirve VO_2 'nin %50-60'ında veya zirve kalp hızının %60-70'inde gerçekleştirilen 3 dakikalık aktif dinlenme periyotlarıyla devam edebilir (Conraads ve ark., 2015, ss. 203-210). Aralıklı egzersiz eğitimi, genellikle egzersiz için zaman kısıtlaması olan hastalar tarafından tercih edilir. Aerobik egzersiz eğitiminin sıklığı haftada en az 3 gün olmalıdır ve her bir seansın süresi en az 20-30 dakika olarak planlanmalıdır (Price ve ark., 2016, ss. 1715-1733).

Kalp Transplantasyonu ve Aerobik Egzersiz Eğitimi

Transplantasyon taburculuğu sonrasında bireyler, faz II kardiyak rehabilitasyon programına dahil edilmelidir. Bu program sıklıkla 8-12 hafta sürmektedir. Birey, yalnız başına egzersiz yapabilme düzeyine geldiğinde veya bir rehabilitasyon merkezinde programa devam edebilecek durumda olduğunda faz II rehabilitasyon programı biter. Bu dönemde egzersizler haftada 3 kez yapılmalı ve ilk 3 ay boyunca yakın izleme uygulanmalıdır. Hastane dışı program öncesinde hastanın fiziksel ve fonksiyonel kapasitesini değerlendirmek önerilir. Egzersiz testleri, komplikasyonsuz ilerleme gösteren bireylerde cerrahiden 6-8 hafta geçtikten sonra yapılabilir (Pinto ve ark., 2011, ss. 274-283).

Transplantasyon sonrası erken dönemde, cerrahi öncesinde bireylerde görülen aerobik kapasitenin azalması, kas atrofileri ve fiziksel fonksiyonlardaki düşme devam eder. Hastane dışı rehabilitasyon programının ana hedefleri; hastanın aerobik kapasitesini artırmak, kas ve kemik kütlelerini korumak ve hastaya fonksiyonel aktivitelerini yeniden kazandırmaktır. Kalp transplantasyonu sonrası geç dönemde, fonksiyonel kapasitenin sağlıklı kişilerin yarısı kadar olduğu rapor edilmektedir. Bu dönemde, bireylerde kalp hızı, kan basıncı ve solunum sorunları sürmektedir. Pik kalp hızı, sağlıklı bireylerden daha düşüktür. Ayrıca, egzersize verilen yavaş kalp hızı tepkisi ve azalan difüzyon kapasitesi nedeniyle solunum cevabında da bozulmalar gözlenebilir (Habedank ve ark., 2007, ss. 310-316). Kasın düşen kapiller dansitesi ve kas fonksiyon kayıpları gibi periferik sınırlamalar da fonksiyonel kapasitenin azalmasına neden olabilmektedir (Lanfranconi ve ark., 2006, ss. 1374-1383).

Kalp transplantasyonu sonrası geç dönemde, etkili bir egzersiz programı aerobik ve kuvvetlendirme egzersizlerinden oluşur. Aerobik egzersiz programları içinde yürüyüş yapma, koşu bandı ve bisiklet ergometresi üzerinde egzersiz yapma ve merdiven çıkma gibi aktiviteler yer alabilir. Egzersiz eğitimi programlarında mutlaka ısınma ve soğuma için kesinlikle

10-15 dakikalık periyotlar bulunmalıdır. Kalp transplantasyonu sonrası görülen kardiyak denervasyon sebebiyle egzersiz şiddetini bulmada kalp hızının kullanılması genellikle doğru bulunmayabilir. Kalp transplantasyonu sonrası egzersiz programı oluştururken ve egzersiz şiddetini belirlerken, uygun bir seçenek olmamakla birlikte ventilatuar eşik, hız-basınç ürünü, algılanan egzersiz şiddeti veya fizyolojik izlem gibi alternatif yöntemler kullanılabilir. Kalp transplantasyonu sonrası hastalar, diğer kardiyak hastalar gibi aerobik eğitimden yakın iyileşmeler elde edebilirler. 2-6 aylık bir aerobik egzersiz programının ardından, kalp transplantasyonu hastalarının zirve oksijen tüketiminde ortalama %24'lük bir yükselme kaydedilmiştir ve bu yükselmenin mitokondriyal oksidatif kapasiteyi iyileştirdiği rapor edilmiştir (Karapolat ve ark., 2007, ss. 1586-1588).

Aerobik egzersizlerin kalp transplantasyonu olan bireylerde sağladığı faydalar aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 5) (Squires, 2011, ss. 429-436):

Tablo 5. Aerobik egzersizlerin kalp transplantasyonu olan bireylerde sağladığı faydalar

Submaksimal egzersiz sırasında dakika ventilasyonunda azalma
Dispne ve yorgunluk belirtilerinde azalma
Aynı submaksimal iş yükünde egzersiz sırasında kalp hızında düşüş
Ventilatuar (anaerobik) eşikteki artış
Submaksimal egzersiz sırasında algılanan egzersiz şiddetinde azalma
Submaksimal egzersiz endüransında artma
Psikososyal fonksiyonlarda iyileşme
İstirahat ve submaksimal egzersiz sırasında sistolik ve diyastolik kan basıncında düşüş
Maksimal egzersiz sırasındaki diyastolik kan basıncında düşüş
Maksimal egzersiz sırasındaki iş yükünde artış
Maksimal egzersiz sırasındaki iş yükünde artış
Yağsız vücut kütlelerinde artış
Vücut yağ kütlelerinde azalma
Kemik mineral yoğunluğunda artış

Kalp transplantasyonu alıcılarının egzersiz kapasitesi, transplantasyon sonrasında artsa da sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında hala düşük kalır (Leung ve ark., 2003, ss. 16–27). Bu nedenle, egzersiz eğitimi, kalp transplantasyonu alıcılarının egzersiz kapasitesini, kas kuvvetini, yaşam kalitesini ve kronotropik yanıtını geliştirmek için önemli bir farmakolojik olmayan yöntem olarak kabul edilir (Bernardi ve ark., 2007, ss. 356–362). Bu sebeple, egzersiz eğitimi, kalp transplantasyonu alıcılarının rehabilitasyon sürecinin önemli bir parçasıdır (Haykowsky ve ark., 2009, ss. 734–739).

Kalp yetmezliği hastaları için egzersizin fonksiyonel durumu iyileştirmede faydalı ve güvenli olduğu kanıtlanmıştır. İlerlemiş kalp yetmezliği vakalarında Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi (CRT) umut verici bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir. CRT hastalarında yapılan bir çalışmaya göre, egzersiz zorluklarına rağmen, egzersizin CRT implantasyonu sonrası anlamlı bir iyileşme sağladığını göstermiştir. Bu nedenle, tıbbi açıdan stabil olan CRT hastalarına son bir ayda özellikle egzersiz reçete edilmesi güvenlidir (Haennel, 2012, ss. 23-28). CRT cihazına yanıt verme durumuna bakılmaksızın, aerobik egzersiz eğitimi fonksiyonel kapasiteyi geliştirmek için güvenli ve etkilidir ve bu nedenle önerilmektedir (Sinagra ve ark., 2018, ss. 112-115; Auricchio ve Prinzen, 2011, ss. 521-527; Yanagi ve ark., 2019, ss. 55-60). Genellikle haftada 3-5 gün boyunca 30 dakika ile 1 saat arasında egzersiz yapılması tavsiye edilir. Egzersiz yoğunluğunu değerlendirmek için farklı yöntemler bulunsa da, hastaların hedef olarak kalp atış hızı rezervinin %80'ine ulaşması yeterlidir ve bu hedef, 6 dakika yürüme testi ile ölçülebilir (Piepoli ve ark., 2011, ss. 347-357). Kullanılabilecek egzersiz yöntemleri arasında yürüme aerobik egzersizleri (koşu bandı veya normal yürüyüş) ve statik bisiklet bulunur.

Kalp transplantasyonu sonrası hastalarda egzersiz eğitiminin faydalarını araştıran çalışmaya göre; egzersiz eğitimi, kalp transplantasyonu alıcılarında egzersiz kapasitesini artırmanın yanı sıra kardiyak ve vasküler endotel fonksiyonunu da iyileştirebilir. Rehabilitasyon öncesi düzenli aerobik veya kombinasyonlu egzersiz programları, son dönem kalp yetmezliği hastaları için kalp transplantasyonu beklerken daha yüksek bir kondisyon seviyesini sürdürmeye yardımcı olabilir ve aynı zamanda yoğun bakım ünitesinde yatış sonrası gelişen güçsüzlük veya kalp kaşeksisini gibi komplikasyonların riskini azaltabilir (Kourek ve ark., 2021, ss. 466-479).

Kalp transplantasyonu alıcılarında egzersiz intoleransı, birden çok faktörün karmaşık etkileşimlerini içeren bir kökene sahiptir. Ancak bu anormalliklerin rolü, transplantasyon sonrası zamanın yanı sıra diğer birçok değişkenle birlikte farklılık gösterebilir. Bu sebeple bir çalışma kalp transplantasyonu alıcılarında maksimum aerobik performansını sınırlamada pulmoner, kardiyak ve kas faktörlerinin rolünü ve kronik egzersizin faydalarını değerlendirmiştir. Sonuçta; solunum fonksiyonu, gaz değişimini etkilemese de kalp ve iskelet kası fonksiyonundaki bozulma, maksimal ve submaksimal aerobik performansı sınırlayabilir. Kardiyak fonksiyon, kronotropik yetersizlik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu nedeniyle sınırlıdır, kas aktivitesi ise azalmış oksijen kaynağından kaynaklanabilir. Bu durumlar immunsupresif tedavi veya kondisyon kaybına bağlı olabilir. Ancak dayanıklılık ve kuvvet antrenmanı, kalp transplantasyonu alıcılarının kas fonksiyonunu ve maksimum aerobik performansını önemli ölçüde geliştirebilir, immunsupresif tedavi yan etkilerini azaltabilir ve kardiyak allograft

vaskülopatisi için risk faktörlerini kontrol edebilir. Bu nedenlerle, egzersiz kalp transplantasyonu alıcılarının uzun vadeli tedavisinde önemli bir terapötik araç olarak düşünülmelidir (Marconi ve ark., 2003, ss. 250-259).

Kalp transplantasyonu sonrası sağlanan egzersiz eğitimleri, fiziksel kapasiteyi artırması ve prognozun iyileştirilmesi bakımından hayati bir rol oynamaktadır. Kalp transplantasyon hastaları, sıklıkla orta şiddetli aerobik egzersizlerden yarar görmüşlerdir, ancak son araştırmalar yüksek yoğunluklu aralıklı antrenmanın da pozitif etkiler sağladığını göstermektedir. Yüksek yoğunluklu aralıklı antrenman uygulaması sonrasında, kalp nakli hastalarında VO₂ zirvesi, anaerobik eşik, zirve ekspiratuar akış, ekstansör kas kapasitesi, genel sağlık, sistolik kan basıncı ve endotel fonksiyonunda gözle görülür bir iyileşme bulunmuştur. Bir  alışma, kalp transplantasyon hastaları arasında yüksek yoğunluklu aralıklı antrenman ve orta yoğunluk-taki egzersizleri karşılaştırmış ve yüksek yoğunluklu aralıklı antrenmanın daha iyi iyileşme sağladığı sonucuna varmıştır (Rajandekar ve John, 2022, ss. 215-216).

Sonuç

Gün geçtikçe daha fazla insanın kalp yetmezliği teşhisi alması, bu hastaların hayatta kalma sürelerini uzatmak için gelişmiş tedavi yöntemlerinin önemini artırmıştır. Bu nedenle son evre kalp yetmezliği yaşayan bireyler için kalp transplantasyonu, yaşam kurtaran kritik bir prosedür olarak öne çıkmaktadır. Transplantasyon sonrası süreçte bireylerde aerobik kapasite düşmeye devam eder, kaslar atrofiye uğrar ve fiziksel fonksiyonlar azalır. Bu sebeple bu bireylerin rehabilitasyonun hem erken hem de geç evresinde temel amaç; aerobik kapasiteyi arttırmaktır. Bu yüzden de kalp transplantasyonunun rehabilitasyonunun her aşamasında aerobik egzersiz eğitimi önemli bir yapı taşıdır. Aerobik egzersiz programını takiben, kalp transplantasyonu olan bireyde zirve VO₂ artar. Aerobik egzersiz eğitimi, sadece egzersiz kapasitesini artırmakla kalmaz, aynı zamanda kardiyak ve vasküler endotel fonksiyonları da iyileştirir. Sonuç olarak, aerobik egzersiz eğitimi kalp transplantasyonu olan bireylerde fonksiyonel kapasiteyi arttırmak için güvenli, etkili ve gerekli bir yoldur.

Kaynakça

- Agostoni, P., Guazzi, M. (2002). Clinical Exercise Testing: Evolving role of Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure and Cardiac Transplantation, Eds. Weisman IM, Zebollas RJ, Karger, pp. 99-108.
- Akçulat, S., Akçun, AN., Sezgin, A., Muderrisoglu, H. (2022). Factors associated with survival of patients with cardiac transplantation. *Turk J Clin Lab.*, pp. 366-372.
- Alraies, M. C. and Eckman, P. (2014). Adult Heart Transplant: Indications and Outcomes, *Journal of Thoracic Disease*, 6(8), 1120-1128.
- Ardıç, F. (2014). Egzersiz reçetesi. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg.* 60, 1-8.
- Auricchio, A., Prinzen, FW. (2011). Non-responders to cardiac resynchronization therapy. *Circ J*;75(3): 521-527.
- Barnard, CN. (1967). The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J*; 41: 1271-1274.
- Bayezid, Ö., Balkanay, M., Carin, M. (1990). Türkiye'de ilk takipli ortotopik kalp transplantasyonu. *Türk Kardiyol Dern Arş*; 18: 136-141.
- Bayezid, Ö., Balkanay, M., Öztekin, İ. (1990). The first successful heart transplantation in Turkey. *Koşuyolu Heart Journal*; 1: 3-10.
- Bernardi, L., Radaelli, A., Passino, C., Falcone, C., Auguadro, C., Martinelli, L., Rinaldi, M., Viganò, M., & Finardi, G. (2007). Effects of physical training on cardiovascular control after heart transplantation. *International journal of cardiology*, 118(3), 356-362.
- Beyazıd, Ö., Erbasan, O., Türkay, C. (2013). Kalp Transplantasyonu. Paç M, Akçetin A, Aka SA, Böket S ve Sarıoğlu T. (Ed.). *Kalp ve Damar Cerrahisi*, 2. baskı, ikinci cilt, İstanbul, Akademisyen Kitapevi, ss. 1471-1512.
- Beyazova, M., Kutsal, Y.G. (2016). Fiziksel tıp ve rehabilitasyon: Güneş Tıp Kitabevleri.
- Bowman, M., Faux, S. (2013). Outcomes of an Inpatient Rehabilitation Program Following Complicated Cardio-Pulmonary Transplantation. *Int J Phys Med Rehabil* 1: 152.
- Carrel, A., Guethrie, CC. (1905). The transplantation of veins and organs. *Am J Med*; 10: 1101- 1102.
- Conraads, V. M., Pattyn, N., De Maeyer, C., Beckers, P. J., Coeckelberghs, E., Cornelissen, V. A., Denollet, J., Frederix, G., Goetschalckx, K., Hoymans, V. Y., Possemiers, N., Schepers, D., Shivalkar, B., Voigt, J. U., Van Craenenbroeck, E. M., & Vanhees, L. (2015). Aerobic interval training and continuous training equally improve aerobic exercise capacity in patients with coronary artery disease: the SAINTEX-CAD study. *International journal of cardiology*, 179, 203-210.

- De Jonge, N., Kirkels, J. H., Klöpping, C., Lahpor, J. R., Caliskan, K., Maat, A. P., Brügemann, J., Erasmus, M. E., Klautz, R. J., Verwey, H. F., Oomen, A., Peels, C. H., Golüke, A. E., Nicastia, D., Koole, M. A., & Balk, A. H. (2008). Guidelines for heart transplantation. *Netherlands heart journal : monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation*, 16(3), 79–87.
- De Lisa, J.A. ve Gans, B.M. (2007). Fiziksel tıp ve rehabilitasyon: ilkeler ve uygulamalar: Güneş Tıp Kitabevleri.
- Dias, R. R., Fernandes, F., Ramires, F. J. A., Mady, C., Albuquerque, C. P. and Jatene, F. B. (2014). Mortality and Embolic Potential of Cardiac Tumors. *Original Article*, 103(1), 13- 18.
- Elliott AD, Rajopadhya K, Bentley DJ, Beltrame JF, Aromataris EC. (2015). Interval Training Versus Continuous Exercise in Patients with Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *Hear Lung Circ*; 24: 149-157.
- Garber, C. E., Blissmer, B., Deschenes, M. R., Franklin, B. A., Lamonte, M. J., Lee, I.M., Nieman, D. C., Swain, D. P. and American College of Sports Medicine. (2011). American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardio-respiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 43(7), 1334-1359.
- Habedank, D., Ewert, R., Hummel, M., Wensel, R., Hetzer, R., & Anker, S. D. (2007). Changes in exercise capacity, ventilation, and body weight following heart transplantation. *European journal of heart failure*, 9(3), 310–316.
- Haennel, RG. (2012). Exercise rehabilitation for chronic heart failure patients with cardiac device implants. *Cardiopulm Phys Ther J.*; 23(3): 23-28.
- Hardy, JD., Kurrus, FD., Chavez, CM. (1964). Heart transplantation in man: Developmental studies and report of a case. *JAMA*; 188: 1332-1340.
- Haykowsky, M., Taylor, D., Kim, D., Tymchak, W. (2009). Exercise training improves aerobic capacity and skeletal muscle function in heart transplant recipients. *Am J Transplant*; 9: 734–739.
- Jonge, N., Kirkels, J. H., Klöpping, C., Lahpor, J. R., Caliskan, K., Maat, A.P.W.M., Brügemann, J., Erasmus, M.E., Klautz, R.J.M., Verwey, H.F., Oomen, A., Peels, C.H., Golüke, A.E.J., Nicastia, D., Koole, M.A.C. and Balk, A.H.M.M. (2008). Guidelines for Heart Transplantation. *Netherlands Heart Journal*, 16(3), 79-87.
- Karapolat, H., Eyigör, S., Zoghi, M., Yagdi, T., Nalbangil, S., & Durmaz, B. (2007). Comparison of hospital-supervised exercise versus home-based exercise in patients after orthotopic heart transplantation: effects on functional capacity, quality of life, and psychological symptoms. *Transplantation proceedings*, 39(5), 1586–1588.

- Kourek, C., Karatzanos, E., Nanas, S., Karabinis, A., & Dimopoulos, S. (2021). Exercise training in heart transplantation. *World journal of transplantation*, 11(11), 466–479.
- Lanfranconi, F., Borrelli, E., Ferri, A., Porcelli, S., Maccherini, M., Chiavarelli, M., & Grassi, B. (2006). Noninvasive evaluation of skeletal muscle oxidative metabolism after heart transplant. *Medicine and science in sports and exercise*, 38(8), 1374–1383.
- Leung, T. C., Ballman, K. V., Allison, T. G., Wagner, J. A., Olson, L. J., Frantz, R. P., Edwards, B. S., Dearani, J. A., Daly, R. C., McGregor, C. G., & Rodeheffer, R. J. (2003). Clinical predictors of exercise capacity 1 year after cardiac transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*, 22(1), 16–27.
- Marconi, C., & Marzorati, M. (2003). Exercise after heart transplantation. *European journal of applied physiology*, 90(3-4), 250–259.
- Özbaran, M. ve Yağdı, T. (2011). Kalp Nakli ve Diğer Cerrahi Tedaviler. *Klinik Gelişim*, 24, 67-75.
- Özbaran, M., Yağdı, T., Nalbantgil, S., Hamulu, A., Zoghi, M. ve Nart, D. (2002). Short and Long-Term Complications After Cardiac Transplantation. *Turkish J Thorac Cardiovasculer Surgery*, 10, 149-154.
- Piepoli, M. F., Conraads, V., Corrà, U., Dickstein, K., Francis, D. P., Jaarsma, T., McMurray, J., Pieske, B., Piotrowicz, E., Schmid, J. P., Anker, S. D., Solal, A. C., Filippatos, G. S., Hoes, A. W., Gielen, S., Giannuzzi, P., & Ponikowski, P. P. (2011). Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *European journal of heart failure*, 13(4), 347–357.
- Pinto, B. M., Goldstein, M. G., Papandonatos, G. D., Farrell, N., Tilkemeier, P., Marcus, B. H., & Todaro, J. F. (2011). Maintenance of exercise after phase II cardiac rehabilitation: a randomized controlled trial. *American journal of preventive medicine*, 41(3), 274–283.
- Price, KJ., Gordon, BA., Bird, SR., Benson, AC. (2016). A review of guidelines for cardiac rehabilitation exercise programmes: Is there an international consensus? *Eur J Prev Cardiol*; 23: 1715-1733.
- Rajandekar, T. and John, G. (2022). The effect of high intensity interval training on patients with heart transplantation: a systematic review, *European Heart Journal*, vol 43, ss. 215-216.
- Revoll, S., Morgan, M., Singh, S., Williams, J. and Hardman, A. (1999). The endurance shuttle walk: a new field test for the assessment of endurance capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 54(3), 213-222.
- Sinagra, G., Proclemer, A., Zecchin, M. (2018). Resynchronization therapy in heart failure: the “nonresponder”. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*; 19,

e112–e115.


- Squires RW. (2011). Exercise therapy for cardiac transplant recipients. *Prog Cardiovasc Dis*; 53: 429-436.
- Uithoven, K. E., Smith, J. R., Medina-Inojosa, J. R., Squires, R. W., Van Iterson, E. H., & Olson, T. P. (2019). Clinical and Rehabilitative Predictors of Peak Oxygen Uptake Following Cardiac Transplantation. *Journal of clinical medicine*, 8(1), 119.
- Ulaşlı, S.S., Ulubay, G. (2013). Kardiyopulmoner egzersiz testinin kullanıldığı bilimsel çalışmalar: Türkiye’den bir bakış. *Tuberk Toraks*; 61(2): 166-169.
- Yanagi, H., Nakanishi, M., Konishi, H., Yamada, S., Fukui, N., Kitagaki, K., Fujii, S., & Kohzuki, M. (2019). Effect of Exercise Training in Heart Failure Patients Without Echocardiographic Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Circulation reports*, 1(2), 55–60.
- Yıldız, S. A. (2012). Aerobik ve anaerobik kapasitenin anlamı nedir. *Solunum Dergisi*, 14(1), 1-8.
- Wisløff, U., Støylen, A., Loennechen, J. P., Bruvold, M., Rognum, Ø., Haram, P. M., Tjønnå, A. E., Helgerud, J., Slørdahl, S. A., Lee, S. J., Videm, V., Bye, A., Smith, G. L., Najjar, S. M., Ellingsen, Ø., & Skjaerpe, T. (2007). Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation*, 115(24), 3086–3094.




BÖLÜM 13

ORAL İMPLANTOLOJİ VE DENTAL İMPLANTLARDA PROTEZ

Oğuzhan GÖRLER¹, Gizem YEŞİLYURT²

1 Doç. Dr., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, e-posta: oguzhangorler@gmail.com,  0000-0001-6545-8811

2 Uzm Dt., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, e-posta: gizemgzmyyrt@gmail.com,  0000-0002-8821-4489

Oral İmplantoloji

Diş hekimliği sözlüklerinde implant terimi; bir dokunun içine veya üstüne cerrahi olarak yerleştirilen alloplastik parçalar olarak ifade edilir. Protez terimleri sözlüğüne göre ise kemik içinden veya üzerinden sabit ve hareketli protezlere destek ve tutuculuk sağlamak amacıyla mukoza ya da periost altına yerleştirilen alloplastik materyallerden üretilmiş protezik aygıt olarak tanımlanmaktadır (1,2). Dental implantlar hakkındaki ilk bulgu ilk çağ dönemine ait bir iskelette bulunan taştan yapılmış bir keser diş olarak karşımıza çıkmaktadır. 18. yüzyılın başlarında kök şeklindeki altından üretilmiş vidalar ise gerçek anlamdaki dental implant bulgusudur. (3,4). Gelişen teknoloji ve bilimle paralel olarak dental implantlar zaman içerisinde güta-perka, lastik, porselen ve birçok metalin de kullanıldığı farklı malzemelerden üretilmiştir (5-7). İmplantolojinin gerçek temellerini 1960'larda Brånemark ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmalar oluşturmaktadır. Tavşan femur kemiği üzerinde yapmış oldukları çalışmada implant materyali olarak titanyum vidaları kullanmışlardır. Osseointegrasyon kavramının oluşmasına Brånemark'ın yara iyileşmesi, canlı doku ve implant materyalleri arasındaki bağlantı üzerine yaptığı mikrobiyolojik araştırmalar yön vermiştir (8-10). Osseointegrasyon terimi; "canlı kemik yüzeyi ile yük taşıyıcı implant yüzeyi arasındaki direkt yapısal ve fonksiyonel bağlantı" olarak ilk kez Brånemark ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (11-13). Dental implantların ilk çıkış amacı tam dişsizlik durumunda yapılacak olan protezlere destek sağlamak iken, modern teknolojinin de yardımı ile dental implantlar parsiyel dişsizlik vakalarında, çene yüz cerrahisinde ve ortodontik tedavide de kullanılabilen bir tedavi prosedürü haline gelmiştir (5,6,14,15).

Dental İmplantların Sınıflandırılması

Dental implantlar,

- *İmplantın yerleştirildiği yer ve destek dokulara göre;*

- a) Subperiosteal implant (kemik üzeri),
- b) Transosteal implant (kemik boyunca),
- c) Endosteal implant (kemik içi) olarak sınıflandırılabilirler.

- *Geometrik şekillerine göre;*

- a) Blade,
- b) Kök formunda (Silindirik, vida, kombinasyon tipi),
- c) Transmandibular olarak sınıflandırılabilirler.

- *Yüzey özelliklerine göre;*

- a) Cilalı yüzeyli,
- b) Titanyum plazma sprey (TPS) kaplı,
- c) Hidroksiapatit (HA) kaplı,
- d) Asitle pürüzlendirilmiş (SLA) olarak sınıflandırılabilirler (16).

Dental İmplant Materyalleri

İdeal bir implant materyali, istenilen mekanik ve fiziksel özelliklerin yanında uygun biyolojik özelliklere de sahip olmalıdır. Oluşabilecek reaksiyonların önüne geçilebilmesi için, implant materyali ve canlı doku arasındaki biyolojik etkileşimin minimum olması gerekmektedir. Mekanik açıdan ise dental implantın, çekme-basma dayanımının ve young modülünün yeterli miktarlarda olması ve aynı zamanda en az kemik kadar sert olması beklenmektedir (17,18).

İmplant üretiminde kullanılan materyaller;

- Metaller ve alaşımları
- Seramikler
- Polimerler esaslı olan maddeler olarak 3 grupta incelenebilirler (19).

A. Metal ve Metal Alaşımları

Dental implantların üretiminde; krom-kobalt, paslanmaz çelik, altın gibi çeşitli metaller kullanılmıştır. Bu metallerin özellikle doku reaksiyonları oluşturması alternatif materyal aranmasına sebep olmuştur (20).

Titanyum ve alaşımları (Ti-6Al-4V);

İmplant sistemlerinin genelde kemik içerisinde kalan kısmında titanyum ve alaşımları kullanılırken; protetik üstyapı sistemlerinde de krom-kobalt, paslanmaz çelik ve altın alaşımları kullanılmaktadır (7, 21, 22). Fiziksel, kimyasal ve biyolojik özellikleri sebebiyle kemik içerisinde kullanılabilen en önemli materyal titanyumdur. Titanyumun, biyolojik uyumlu ve biyoinert olması, kemiğe benzer elastisite modülü, hafifliği, korozyon direncinin yüksek ve antibakteriyel olması sebebiyle implant biyomateryallerinin en uygunu olarak ifade edilmiştir (23). Branemark titanyumun dişetinde herhangi bir reaksiyon oluşturmadığını ve kemik ile tam entegre olduğunu bildirmiştir (24). Titanyumun yapısına karbon, hidrojen, demir, azot, alüminyum, vanadyum gibi elementler eklenerek, materyalin mekanik ve fizikokimyasal özellikleri geliştirilmiştir (10,21,25). Titanyum dental implantlarda ve abutment kısmında saf formda veya Ti6Al-4V (titanyum-6alüminyum-4vanadyum) formunda kullanılır. Saf Titanyum (Commercially Pure Titanium-CpTi): Saf titanyum demir ve oksijen içeriğine göre dört farklı şekilde (Grade 1-4) bulunmaktadır. Saf titanyum, be-

yaz, parlak, düşük yoğunluklu, yüksek mukavemetli ve korozyon direnci mükemmel bir malzemedir. Yumuşaktır ve diğer pek çok metal için önemli bir alaşımlama materyalidir. Saf titanyumun gerilim özelliği, büyük oranda oksijen içeriğine bağlıdır. Oksijen içeriğinin artması, gerilim streslerini ve sertliğini artırmasına rağmen esnekliğini azaltmaktadır (26-30).

Ti-6Al-4V (Grade 5) ve Ti-6Al-4V ELI (Grade 23) : Titanyum, pek çok metal ile alaşımlanabilme özelliğine sahiptir. Bu şekilde, mukavemetin artırılması, akma direncinin artırılması ve dökülebilirlik gibi özelliklerin geliştirilmesi amaçlanmaktadır. Titanyumun mekanik özellikleri, alüminyum ve vanadyum ile alaşımlanması sonucunda artmaktadır. Titanyuma az miktarlarda alüminyum ve vanadyum ilave edildiğinde alaşımların mukavemeti, saf titanyuma göre daha fazla olmaktadır. Grade 23 titanyum (Ti-6Al-4V ELI), grade 5 titanyuma (Ti-6Al-4V) oldukça benzerdir fakat daha az oksijen, nitrojen ve demire sahiptir. Bu sebeple grade 23 titanyum, grade 5 titanyuma göre daha şekillendirilebilir ve daha iyi kırılma dayanımına sahiptir. Bu alaşımlar farklı titanyum alaşımları arasında, kolay ulaşılabilirliği, çalışma şartlarının uygunluğu ve düşük sıcaklıklarda güçlü mekanik özelliklere sahip olmalarından dolayı hala en yaygın olarak kullanılan biyomalzemelerdir (31-33).

Titanyum yapı olarak reaktif bir materyal olduğu için, başka bir elektrot ile teması durumunda kendi üzerinde oluşturduğu oksit tabaka sayesinde kimyasal saldırılara karşı direnç göstermektedir (13). Titanyum üzerinde oluşan oksit tabakası titanyumun en önemli özelliğidir. Bu oksit tabaka korozyona engel olmasının yanı sıra, implantın doku ile karşılaştığı, doku hücreleri veya bakteri hücresiyle etkileşimin olduğu yerdir. Bu oksidasyon kemik içerisinde daha da hızlıdır (17). Titanyum kemikten daha serttir fakat diğer tüm implant malzemeleri arasında kemiğe en yakın elastikiyet modülüne sahiptir. Bu özelliği sayesinde stres, kemik ile implant birleşiminde daha düzenli dağılır. Titanyum ve alaşımları, bu özelliklerinden dolayı dental implantolojide en çok tercih edilen biyomateryallerdir (34).

Titanyum ve Alaşımlarına Uygulanan Yüzey İşlemleri

Yüzey işlemleri, materyalin kütleli özelliklerini devre dışı bırakıp yüzeyin morfolojisini, yapısını ve bileşimini değiştirme işlemleridir. Yüzey işlemleri ile, materyalin kimyasal ve mekanik dayanıklılığı arttığı gibi, yüzey tabakasının dokularla uyumluluğu da iyileşebilmektedir. Malzemelerin yüzey özellikleri biyoyumlu materyaller için büyük önem taşımaktadır (35). Biyoyumlu materyallerin yüzeylerine uygulanan işlemlerin başlıca amaçları; aşınmaya karşı direnci arttırmak, antibakteriyel özelliği ve doku uyumluluğunu iyileştirmektir. Titanyumun biyomateryal amaçlı kullanımında uygulanan yüzey işlemlerinin başlıcaları; kumlama, asitle dağlama, hidroksiapatit kaplama ve oksidasyon işlemidir (36).

Titanyum nitür kaplama; titanyumun aşınmaya karşı direncini ve sert doku uyumluluğunu artırmayı hedefleyen bir yüzey işlemdir. Titanyum oksit kaplama ise korozyon direncini artırırken biyouyumluluğu da geliştirmek için uygulanan yüzey işlemdir. Bu yüzey kaplamaları için; mikro ark oksidasyon, anodik oksidasyon ya da termal oksidasyon yöntemleri kullanılabilir (36). Mikro ark oksidasyon işleminde temel olarak bir güç kaynağı, bir elektrolit banyosu, katot, anot ve soğutma sistemleri kullanılır. Materyal yüzeyinde oksit filmi oluşumu anot olan numuneye negatif voltaj verilmesi ile başlamaktadır. Bu işlem klasik anodik oksidasyondur. Fakat, verilen voltaj belli bir kritik değeri geçtiğinde, materyalin yüzeyinde ark oluşumu ile mikro ark oksidasyon da başlamış olur. Mikro ark oksidasyon süreci, elektrolit içerisindeki anot numuneye negatif voltaj, katoda ise pozitif voltaj verilmesi sonucunda anot üzerinde ark oluşturulması ve numune yüzeyinin oksit tabaka ile kaplanması olarak tanımlanabilir (37).

B. Seramikler

Seramikler dental implant biyomateryali olarak ya da sadece implantın yüzey kaplamasında kullanılırlar (38).

Seramik materyaller arasında dental implant üretiminde en sık kullanılanlar; alüminyum oksit, hidroksiapatit ve trikalsiyum fosfattır. Bu materyallerden hidroksiapatit ve trikalsiyum fosfat doku ile reaksiyona giren (biyoaktif), alüminyum oksit ise doku ile reaksiyona girmeyen (inert) bir materyeldir (11).

Hidroksiapatit ve trikalsiyum fosfattan üretilmiş olan dental implantların, başarılı bir implantın sahip olması gereken direnci gösteremedikleri ve yüksek kırılma güçleri nedeniyle kullanımlarının uygun olmadığı ifade edilmiştir. Bu nedenle seramik materyallerinin genellikle implant yüzeylerinin kaplanmasında kullanıldığı bildirilmiştir (39).

C. Polimerler

Biyomateryallerden daha düşük elastikiyet katsayısına sahip olan polimerler daha esnek ve yumuşak malzemelerdir bu özellikleri sebebiyle periodontal dokuları taklit edebileceği düşünülmüştür. Ancak, zayıf mekanik ve biyolojik özellikleri sebebiyle implantolojiye uygun değildir (40).

Dental İmplantlarda Başarı Kriterleri

İmplant tedavilerinin başarı kriterleri, implant sistemleri ve uygulanan tedaviler arasında kıyaslama yapabilmek açısından önem taşımaktadır. İmplant tedavilerinin başarı kriterleri objektif, bilimsel olarak dünyaca kabul görmüş belli kriterlere ve standartlara uygun olarak hazırlanması gereklidir (41, 42). 1978'den bu yana implant tedavilerinin başarılarını değerlendirmek amacıyla farklı ülkelerden ve farklı araştırmacılar tarafından,

özellikle klinik ve radyografik parametrelerin referans olarak alındığı birçok kriter tanımlanmıştır. Albrektsson ve ark'nın kriterleri günümüzde en çok kullanılan başarı kriterleridir (43). Bunlar;

- İmplantın mobil olmaması,
- Radyolojik incelemede implant çevresinde radyolusensi görülmemesi,
- İmplant uygulanan bölgesinde ağrı, enfeksiyon ve patolojik lezyonlar olmaması,
- Vertikal kemik kaybının implantın yerleştirilmesinden itibaren ilk 1 yıl içinde 1 mm'den, takip eden yıllarda ise 0,2 mm'den daha az olması,
- 5 yılın sonunda başarı oranının minimum % 85; 10 yılın sonunda ise minimum % 80 olmasıdır (43).

İmplant Destekli Hareketli Protezler

Modern diş hekimliğinin amacı fonksiyon, fonasyon ve estetiği yeniden sağlamaktır. Ancak kaybedilen diş sayısı arttıkça başarıya ulaşmakta o kadar zor olmaktadır. Güncel araştırmaların sonuçları, implant dizaynı, materyali ve yapım teknikleri sayesinde tedavisi güç vakaların bile rehabilitasyonunun başarılı bir şekilde gerçekleştirildiğini göstermektedir (44). Tam dişsiz hastalar için konvansiyonel tedavi yöntemi alt ve üst çeneye tam protez yapılmasıdır. Fakat tam protez kullanan hastalar özellikle alt çeneye uygulanan tam protezlerinin hareket etmesinden ve çiğneme yeteneklerinin azalmasından şikayetçidirler. Bu sebeplerden dolayı protetik aygıtların retansiyonu için kemik içinden destek alma düşüncesi birçok araştırmacı tarafından desteklenmiştir. Doğal diş eksikliğinde başarılı bir şekilde uygulanan dental implantlar, protetik tedavide her geçen gün daha çok kullanım alanı bulmaktadırlar. Tam dişsizlikte implantların kullanıldığı çeşitli tedavi seçenekleri vardır. Bunlar; hibrit protezler, implant üstü sabit protezler ve implant üstü hareketli protezlerdir (45). Alt çene tam dişsiz hastaların implantlarla tedavi edilmesinde sabit veya hareketli protezlerin kullanımı konusunda kesin bir fikir birliği bulunmamaktadır. Diş ve implant destekli hareketli protezleri kıyaslayan Mericske-Stern implant destekli hareketli protezlerin başarı yüzdesinin daha yüksek olduğunu ifade etmiştir (46). Alt çeneye yapılan implantların protetik üst yapıları yapıpı yüklendikten sonra beş yıllık kullanım sonundaki başarı oranları %94,5 ile %99 arasında olmaktadır. Başarı yüzdelерinin artmasıyla daha fazla kabul görmeye başlayan İDHP'ler son yıllarda diş destekli olan hareketli protezlerin yerini almaktadır (47). Daha sonraki yapılan çalışmalarda da tam protezler ve implant destekli tam protezler kıyaslanmıştır. Atwood ve ark (48) ve Tallgren (49) alt çene ön bölgedeki fizyolojik kemik yıkımının yıllık 0,4 mm olduğunu bildirmiştir. Alt çene ön bölgede iki implantla desteklenen tam protez yapımı sonucunda ise kemik yıkımı 5 yıl sonunda 0,5 mm ol-

muş ve yıllık 0,1 mm kemik yıkımı gözlenmiştir (49,50). Yapılan çalışmalarda tomografi görüntülerinin incelenmesi ile alt tam protez kullanan hastaların 5 sene sonunda alveolar kret yüksekliğindeki azalma ortalama 1,63 mm, alt çene implant destekli hareketli protez kullanan hastaların ise 0,69 mm olduğu bulunmuştur (51). Fonksiyonel hareketler sırasında alt çene konvansiyonel tam protezler yaklaşık 10 mm hareket edebilir. Bu nedenle oklüzal temasların tekrarlanabilirliği ve ısırma kuvvetlerinin kontrol edilebilmesi mümkün değildir. Çoğu çalışmada ısırma kuvvetlerinin alveolar kret üzerine dik gelmesi istenildiği belirtilmektedir (52). İmplant destekli tam protezler konvansiyonel tam protezlere göre daha stabil olduğu için, hastalarda tekrarlanabilir bir sentrik ilişki ve daha dengeli kuvvet dağılımı sağlanmış olur (53). Konvansiyonel tam protezler ile implant destekli tam protezlerin kıyaslandığı çalışmalarda, implant destekli tam protezlerde çiğneme etkinliğinin ve hasta memnuniyetinin daha fazla olduğu belirtilmektedir (54,55).

İmplant Destekli Hareketli Protezlerin Avantajları

İmplant destekli hareketli protezlerin avantajları şunlardır (56,57):

- Anterior bölgede minimum kemik kaybı, kemik kaybını önlemesi.
- Estetiğin daha iyi olması.
- Stabilitenin daha iyi olması.
- Tekrar edilebilen sentrik ilişki oklüzyonunun sağlanabilmesi.
- Yumuşak doku travmalarının azalması.
- Çiğneme etkinliği ve kuvvetinde önemli artış sağlaması.
- Protez retansiyonunun artması.
- Daha iyi destek sağlaması.
- Fonetikte iyileşme.
- Protezin hacimsel olarak küçülmesi.

Ek olarak Misch, implant üstü hareketli protezlerin implant üstü sabit protezlere göre avantajlarının şu şekilde olduğunu ifade etmiştir (57):

- İmplant sayısının az olmasından dolayı implantların daha kolay yerleştirilmesi.
- Orta veya ilerlemiş kemik kaybında estetiğin daha iyi olması; dudak ve yumuşak dokuları destekler ayrıca protez stabilitesi implantlar aracılığı ile sağlandığı için yapay dişler en estetik pozisyonda dizilebilir.
- Protez abutmentların üzerini kapladığı için fonksiyon sırasında abutmentlara yemek artığı birikimini engeller.

- İmplant çevresindeki cebin incelenmesi daha kolaydır.
- Hijyen durumu; bakımı daha kolaydır.
- Protezlerin yatarken çıkarılması özellikle parafonksiyona sahip bireylerde implant sistemine aşırı yük gelmesini engeller.
- Maliyeti daha düşüktür.

İmplant Destekli Hareketli Protezlerin Dezavantajları

İmplant destekli hareketli protezlerin dezavantajları şunlardır (57,58):

- Hastaların psikolojik gereksinimlerini karşılayamaz (protezlerinin çıkmasını istemezler)

- Alveolar kretler arasındaki mesafenin yeterli olmadığı durumlar.
- Uzun dönem takip gerektirmesi ve hekim kontrolüne ihtiyaç duyulması (besleme, tutucu parçaların değişimi, protez yenileme).
- Posterior bölgede devam eden kemik kaybı.
- Protezin altına yemek artığı birikimi.
- Fonksiyon sırasında protezin hareket etmesi.

İmplant Destekli Hareketli Protezlerin Endikasyonları

- Konvansiyonel tam protezler için yeterli kemik desteği olmadığında,
- Nöromusküler koordinasyon eksikliğinde,
- Akrilik kaideye mukozanın düşük tolerans gösterdiği durumda,
- Protez stabilitesini etkileyen parafonksiyonel alışkanlıkların mevcudiyetinde,
- Özellikle üst protezlere karşı aktif veya hiperaktif bulantı refleksinin olduğu durumlarda,
- Psikolojik açıdan protez hareketliliğini tolere edememe halinde,
- Hastanın kullandığı tam protezlerinden memnuniyetsizliği, daha fazla stabilite ve konfora ihtiyaç duyması halinde,
- Hastaların konvansiyonel tam protezlerden memnun olmadığında, daha stabil ve konforlu protez istemeleri durumunda,
- Oral veya maksillofasiyal defektlerin tedavisinde,
- Protetik açıdan beklenti fazla ise tercih edilir (59).

İmplant Destekli Hareketli Protezlerde Tedavi Planlaması

İmplant destekli hareketli protezlerde, protez kadesine ve implantın üstüne sabitlenmiş tutucu parçalar destek ve retansiyon sağlar. İmplant

destekli hareketli protezler çiğneme kuvvetlerinin dağıtım yeri ve destek aldığı yapıya göre 3 şekilde sınıflandırılabilir ;

- Büyük ölçüde dokudan destek alan protezler,
- İmplant-doku destekli protezler,
- Asıl desteğini implanttan alan protezler (60).

Esas desteğini dokudan alan implant destekli hareketli protezlerde genellikle birbirine splintlenmeyen 2 adet tutucu parça (topuz başlı, locator veya mıknaş tutucu) kullanılır. Retansiyonu bu tutucular sağlar. Konvansiyonel tam protezler gibi protez kaidesi maksimum doku örtücülüğüne sahip olmalıdır. Bu nedenle çiğneme kuvvetleri büyük ölçüde rezidüel kret üzerine dağılır (61). İmplant ve doku destekli hareketli protezlerde destek daha çok implanttan alınır. Genellikle 2 veya 4 implant üzerine bar tutucu bağlanır. Protez içine yerleştirilen tutucular, barın çevresinde bir miktar rotasyona imkan sağlamalıdır. Bu protezlerde de protez kaidesi geniş bir doku örtücülüğüne sahip olmalıdır. Çiğneme kuvvetlerini büyük ölçüde tutucu parçalar ve bunları destekleyen implantlar karşılar. İmplantların splintlenmesinin stabilite açısından daha iyi sonuç verdiği, bar eksenini etrafında dönebilen tutucu matriksin, özellikle yatay kuvvetler karşısında kuvvetin implantlar arasında paylaşılmasını sağladığı bu sebeple implant çevresindeki kemiğin korunmasına yardımcı olduğu bildirilmiştir (62). Asıl desteğini implanttan sağlayan hareketli protezlerde de 4 veya 6 implant üzerine bar tutucu kullanılır. Bu protezler bar tutucu üzerindeki rijit yapılara bağlanır. Fonksiyon sırasında tutucu parçalar, çiğneme kuvvetlerinin tümünü destek implantlara iletir. Bu protezler tamamen implantlardan destek aldığı için çok az düzeyde doku örtücülüğü gereklidir. Bu tip protezlerin bıçak sırtı kretlerde, kas ataşmanları yüksek olduğunda, mental sinir yüzeye çıktığında ve aktif bulantı refleksi olan hastalarda kullanılması önerilir (63).

Misch'e göre alt çenesi tam dişsiz hastaların 5 farklı implant destekli hareketli protezlerle tedavisi yapılabilir.

Bunlar;

1- Alt anterior bölgede birbirinden bağımsız 2 implant üzerine O-ring, topuz başlı, locator, teleskop veya mıknaş tutucular yerleştirilerek protezler yapılır. Bu seçenek hasta için maliyet birincil faktör ise ve hastanın yeterli kalitede ve miktarda kemik dokusu var ise uygulanabilir.

2- Alt anterior bölgede 2 adet implant birbirine bar tutucu ile splintlenerek üzerine protezleri yapılır. Bu seçenek için hastanın anatomik koşulları uygun olmalı ve hasta bar tutucuyu kabul edebilmelidir.

3- a: Alt anterior bölgede 3 adet implant birbirine bar tutucu ile splint-

lenerek üzerine protezleri yapılır. Bu seçenek retansiyon, destek ve stabilize açısından daha iyi olduğundan ilk alternatif olarak hastaya sunulabilir. b: Alt anterior bölgede birbirlerine yakın olarak uygulanan 3 adet implant birbirlerine bar tutucu ile splintlenerek üzerine protezleri yapılır.

4- Alt anterior bölgede 4 adet implant birbirine bar tutucu ile splintlenerek üzerine protezleri yapılır. Bu seçenekte implantlar 10 mm'ye kadar olan distal kantilever için yeterli desteği sağlarlar. Bu protez tipi iyi stabilize gösterirken daha az protez alanına imkan sunar.

5- Anterior bölgede 5 adet implant birbirine bar tutucu ile splintlenerek üzerine protezleri yapılır. Bu seçenekte implantlar 15 mm'ye kadar olan distal kantilever için yeterli desteği sağlarlar. Konvansiyonel tam protezlerle ortailere derecede problem yaşayan hastalar için endikedir. Hastada anatomik olarak konvansiyonel tam protez yapılması uygun değilse ve protezin hacimsel olarak küçültülmesi gerektiğinde tercih edilebilir. Diğer endikasyonu da, mandibula posterior bölgede kemik kaybı devam ederken, gelen oklüzal yükleri azaltarak kemik kaybı sürecini yavaşlatmaktır (52).

Misch'e göre üst çenesi tam dişsiz hastaların 2 farklı implant destekli hareketli protezlerle tedavisi yapılabilir.

Bunlar;

1- Tam dişsiz üst çenede en az 3 tanesi premaksillada olmak üzere 4-6 adet implant yapılarak bar tutucu ile splintlenirler ve üzerlerine protezleri yapılır. Yapılacak implantların uzunluğu en az 9 mm, gövde çapı ise 3.5 mm olmalıdır.

2- Tam dişsiz üst çenede 7-10 adet implant yapılarak bar tutucu ile splintlenirler ve üzerlerine protezleri yapılır. Premaksilladaki kemik kaybı fazla olan hastalarda sabit restorasyon kontrendike olduğu için estetik olarak bu protez seçeneği daha iyi sonuç verebilir (52).

İmplant Destekli Hareketli Protezlerde Tutuculuk Kavramı ve Kullanılan Tutucu Sistemler Retansiyon, bir protezin fonksiyon sırasında giriş yolunun zıt yönündeki harekete direnci olarak tanımlanmaktadır (64). Diş köklerine hassas tutucular uygulanarak tam protezlerin retansiyon ve stabilizasyonunu artırma fikri yüzyıllar önce ortaya çıkmıştır. 1898 yılında İsviçrede overdenture protezler için hassas tutucu uygulaması ortaya çıkmıştır (65). Osseointegrasyondaki başarının artmasıyla implantlar diş kökleri gibi işlev görmeye başlamıştır ve overdenture protezler için güvenilir destek ve retansiyon sağladığı gösterilmiştir (66). İmplant destekli hareketli protezlerin planlamasındaki en önemli aşamalardan biri, protez ile implant arasındaki bağlantıyı sağlayan tutucu sistemin seçimidir. Tutucu sistemlerin yapısı, şekli, stres iletimi, retansiyon ve reziliens miktarları farklılık gösterse de hangi tutucu sistemin daha iyi olduğuna dair fikir

birliği yoktur (67). Tutucu sistem, implant üzerinde yerleştirilen patriks (erkek parça) ve protez içine yerleştirilen matriks (dişi parça) komponentlerden oluşan ve bunların birine karşılık gelmesiyle retansiyon sağlayan mekanizma olarak tanımlanır (66).

Tutucu tipi seçiminde etkili olan faktörler (68, 69, 70) şunlardır:

- İmplant sayısı ve implantların kretteki yeri
- Alveolar kretin formu ve kemik kaybı miktarı
- Retansiyon ihtiyacı
- Tutucunun reziliensi
- İnteroklüzal mesafe
- Karşıt ark dentisyonu
- Hastanın beklentisi
- Maliyet
- Oral hijyen

İmplant destekli hareketli protezlerde kullanılan tutucu sistemler 2 grup altında incelenebilir;

1. Splintlenmemiş (tek) tutucular

a- Kuvvet kırıcı mekanizmalı:

- Mıknatıs tutuculu sistemler
- Topuz başlı ataşmanlar

b- Rijit mekanizmalı:

- Teleskop tutucu sistemi
- Locator tutucu sistemi

2. **Splintlenmiş tutucular**

a- Kuvvet kırıcı mekanizmalı:

- Yuvarlak kesitli bar
- Yumurta kesitli bar (Dolder-Oval)

b- Rijit mekanizmalı:

- Paralel (U kesitli) bar (71).

Splintlenmemiş tutucuların, splintlenmiş tutuculara göre avantajları şunlardır;

1. Komplikasyon oranı daha azdır.

2. Temizlenmesi daha kolaydır.
3. Maliyetleri daha düşüktür.
4. İnteroklüzal mesafe yetersiz olduğunda tercih edilebilir.
5. Teknik hassasiyet gereksinimleri daha azdır.
6. Tutuculukları ayarlanabilir ve belli bir düzeyde kontrol edilebilir (72- 74).

A. Splintlenmemiş Tutucu Sistemler

a. Mıknatıs Tutucular

Mıknatıs tutucuların protetik diş hekimliğinde uygulama alanları şu şekilde sıralanabilir: - Diş üstü protezlerde, - Tam ve parsiyel hareketli protezlerde, - İmplant üstü protezlerde, - Maksillo fasial protezlerde (75).

b. Teleskopik Tutucular

Teleskopik tutucular primer ve sekonder kron olarak 2 bölümden oluşur.

1. Primer kron: Ağız içindeki desteğe daimi olarak simante edilen ve kıymetli metal alaşımlarından yapılması istenilen kronur.

2. Sekonder kron: Desteğe simante edilen primer kronla birebir uyumlu olan hareketli proteze rijit bir şekilde bağlanan kronur. Tutuculuk ve stabilite esas olarak sekonder kronun primer kron üzerine oturması ile sağlanır. Kronların üretildiği materyalin aynı olması tercih edilir. Eğer farklı materyaller kullanılırsa zamanla sert olan malzeme yumuşak malzemeyi aşındırıp retansiyon kaybına sebep olabilir.

c. Topuz Başlı Ataşmanlar veya O-Ring

d. Locator Tutucular

B. Splintlenmiş Tutucu Sistemler

a. Bar Tutucular

Bar tutucuların çeşitleri:

U şeklinde kesitli bar: U şeklinde kesiti olan barlar rijittir. 4 implanttan destek alması ve Kennedy 3 hastalarda kullanılması uygundur.

Yuvarlak kesitli bar: Rezilient bir bar tipidir. Dayanıklara gelen lateral kuvvetleri azaltır.

Yumurta kesitli bar (DOLDER): Rezilient bir bar tipidir. İndirekt tutuculuk sağlar (76).

HADER bar: Üst kısmı yuvarlak kesitlidir, alt kısmında ise diş etine

doğru metal uzantısı vardır. Anahtar deliğine benzer kesite sahiptir. Mentşe hareketi yapabilen yarı esnek bir bar çeşididir (77,78).

İmplant Destekli Tam Protezlerde Kullanılan Tutucu Sistemlerin Karşılaştırılması

İmplant destekli tam protezlerde kullanılan tutucu sistemler kemiğin korunması, kemiğe aktarılan stres, antagonist çeneye etkisi, protetik uygulamalardaki komplikasyonlar, marjinal kemik düzeyi, implant başarı yüzdesi, periimplant dokuların sağlığı, retansiyon kuvveti, hasta memnuniyeti ve uygulanabilmeleri için gerekli olan inter-ark mesafe miktarı açısından karşılaştırılabilir (79).

A. Kemiğin Korunması Yönünden

Alt çene implant destekli tam protez kullanan hastalarda yapılan çalışmalarda 5 yılda anterior bölgede ortalama 0.5 mm kemik rezorpsiyonu olduğu bildirilmiştir. İlerleyen zamanlarda ise kemik rezorpsiyonu yılda ortalama 0,1 mm olmuştur (50, 80,81). Yapılan başka bir çalışmada tutucunun tasarımından bağımsız olarak, implantlarla birlikte fonksiyon arttığı için anterior mandibulaya gelen yük artmış ve bununla ilişkili olarak pozitif kemik şekillenmesi gözlemlenmiştir (82). Yine başka bir çalışma implant destekli tam protez kullanan hastalarda, posterior bölgedeki kemikte kayıp olmadığı aksine rejenerasyon gözlemlendiği belirtilmiştir (83).

B. Antagonist Çeneye Etkisi

Alt çene implant destekli tam protez kullanan hastaların karşıt üst çenelerinde tam protez olduğu durumda kombinasyon sendromunun görüldüğü bildirilmiştir (84- 87). Alt çene implant destekli tam protezlerin karşıt üst çenesine yapılan tam protezlere 5 seneden uzun takip süresi sonunda %25-33 oranında besleme yapılması gerektiği bildirilmiştir (88,89). Fakat bu konuda çelişkili çalışmalar mevcuttur. Takip süresi 6 yıl olan bir çalışmada; konvansiyonel tam protezler, implant destekli bar tutuculu protezler ve implant destekli rezilient tutuculu protezlerin karşıt üst çenesinde, protez çeşidinden bağımsız olarak, kemik kaybı olduğu bildirilmiştir (90). Oklüzyon ilişkisi üst çene kemiğini korumada önemli bir yere sahiptir (20). Yazarların çoğu, sentrik ilişkide keser dişlerde temassızlık ve alt çenenin eksentrik pozisyonlarında minimum keser diş temasını tavsiye etmektedir (91-93).

C. Kemiğe İletilen Stres

Yazarlar in-vivo ve in-vitro çalışmalarla 2 implant destekli bar-klips ve topuz başlı ataşmanların kemiğe ilettiği stres miktarını karşılaştırmış ve bar-klips tutucularda kemiğe iletilen stres miktarını daha fazla bulmuşlardır (94). Bu sonuç Kenney ve ark.'nın (95) yaptıkları çalışmayla paralellik

gösterirken, rijit bar tutucularla stres dağılımının daha dengeli olduğunu bildiren araştırmacılar da vardır (96). Chao ve ark.'ları (97) yaptıkları çalışmalarında, oklüzal kuvvetlerin yönünü stres dağılımındaki en temel faktör olarak bulmuşlardır, implantların splintlenmesi veya splintlenmemesi önemli bir fark oluşturmamıştır. Mericske-Stern'e (98) göre de implantlara gelen streste temel kriter tutucu tasarımı değil, oklüzal ilişki ve üst yapının pasif uyumudur.

D. İmplant Başarı Oranı

6 farklı çalışmada implant başarı oranı değerlendirilmiş, uygulanan 688 adet implant 3 yıldan uzun süreli takip edilmiştir. Üst çenede başarı oranının %90-%95,5 arasında olduğu bildirilirken alt çenede ise bu oranın %95,3-%100 arasında olduğu bulunmuştur (99-103). 5 yıl takipli randomize klinik bir çalışmada 2 implant ile destekli tam protezlerde tutucu tipinden bağımsız olarak uygulanan implantların başarı oranının %100 olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak, implantın başarı oranını tutucu tasarımından ziyade kemiğin kalitesi ve miktarı, implant boynu ve ark şekli etkiler. Üst çene ve alt çenede tutucu tasarımı ve implant başarı oranı arasında bir korelasyon bulunmamaktadır (100).

E. Protetik ve Teknik Komplikasyonlar

Splintlenmiş veya splintlenmemiş tutuculardan hangisinin protetik komplikasyonunun daha fazla olduğu konusunda fikir birliği yoktur. Ancak bütün tutucu tiplerinde de tamir ihtiyacı sıklıkla ilk sene içerisinde görüldüğü fikrinde uzlaşa sağlanmıştır (63, 86, 104-110). Bu konuyla ilgili araştırmalardan yola çıkarak komplikasyonlar mekanik ve biyolojik olmak üzere 2 başlık altında incelenebilir (111). Mekanik komplikasyonlar; implant kırığı, tutuculuk sağlayan parçalarda oluşan aşınma ve korozyon, üstyapı kırığı, patriks ya da matriks kırığı, vida gevşemesi ya da kırılması, patriksin veya klipslerin değiştirilmesi, kaidenin besleme ihtiyacı veya yenilenmesi, kaide kırığı olarak sayılabilir (58). Locator tutucu sistemlerde protezin giriş yolundan farklı pozisyonlarda takılıp çıkarılmasıyla plastik tutucular kısa sürede deforme olup, tutuculuklarını kaybedebilirler. Dayanakların tepe kısımlarındaki yuvaya besin artıkları birikebilir eğer bu alan tam olarak temizlenmezse plastik parçalar yerlerine oturamaz ve bunun sonucunda da retansiyon değerlerinde azalma meydana gelir. Bar tutucu sistemlerde görülen problemler ise protezlerin aşırı konturlu olması, dikey boyutun artırılmak zorunda kalınması, protezde kırık ya da çatlak meydana gelmesi olarak sayılabilir (112). 2 implantla desteklenen bar tutucu sistemi kullanılan alt çene implant destekli hareketli protezlerin değerlendirildiği bir çalışmada, en sık karşılaşılan komplikasyonun barın altındaki mukozanın hiperplazisi olduğu, az sayıda hastada da retansiyon kaybı gö-

rüldüğü bildirilmiştir (113).

2 implant üzerine yapılan alt çene tam protezlerde iki farklı tasarımda topuz başlı ataşman ve locator tutucunun karşılaştırıldığı 3 yıllık takipli çalışmada protetik açıdan tutucu sistemler arasında önemli bir fark görülmemiştir (114). Topuz başlı ataşmanların ve locator tutucuların kullanıldığı alt çene implant üstü tam protezlerin 5 yıllık sonuçlarının bildirildiği bir çalışmada, protetik komplikasyon sıklığının topuz başlı ataşmanlarda daha fazla olduğu; fakat bunun tedavinin sürdürülebilirliğini azaltmadığı belirtilmiştir (115). Protetik komplikasyonların tutucu sistemlerle ilişkili olmadığını gösteren çalışmalar da vardır. Bu çalışmalarda distal kantilever uzantısı olan bar tutucuların kırılma oranlarının daha fazla olduğu belirtilmiştir (99, 116). Ayrıca 4 implant destekli rezilient yuvarlak kesitli bar tutuculu protezler, rijit bar tutuculu protezlerle karşılaştırıldığında daha az protetik komplikasyona sebep oldukları bildirilmiştir (120).

F. Periimplant Dokuların Sağlığı

Splintlenmiş ya da splintlenmemiş implant destekli tam protezlerde yapılan çalışmalarda periimplant dokuların sağlığında anlamlı bir fark bulunamamıştır (99,100). Ancak Karabuda ve ark. (121) çalışmalarında, Dolder bar tutuculu tam protez kullanan hastaların, topuz başlı tutuculu protez kullanan hastalara göre dayanakların etrafını fırçalamakta zorlandıklarını belirtmişlerdir. Bu sebepten dolayı, Dolder bar etrafındaki gingiva kanamaya daha yatkındır (121).

G. Hasta Memnuniyeti

Wismeijer ve ark.'ı (122) tutucu tasarımı ile hasta memnuniyeti arasındaki ilişkinin anlamlı olmadığını ifade etmişlerdir, Naert ve ark.'ı (123) bar, mıknaş ve topuz başlı tutuculu tam protezleri kıyaslamışlar, mıknaş tutuculu protezlerde hasta memnuniyetinin daha az olduğunu göstermişlerdir. Bilhan ve ark.'ı,(124) ataşman tipi ve implant sayısının yaşam kalitesine ve hasta memnuniyetine olan etkisini araştırdıkları çalışmalarında yaşam kalitesinin alt çene bar tutuculu tam protezlerde daha yüksek olduğunu; fakat implant sayısı ve ataşman tipinin hasta memnuniyeti üzerine etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Tutucu tipinden bağımsız olarak konvansiyonel tam protez kullanan hastaların implant destekli tam protez kullanan hastalarla karşılaştırıldığında genel memnuniyetlerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (123).

İmplant Destekli Tam Protezlerde Retansiyon

Protezin fonksiyon sırasında, protezi taşıyan dokulardan dikey yönde uzaklaşmasına gösterdiği direnç retansiyondur. Kavrama kuvveti olarak bilinir (120). Protez, hasta tarafından kolay takılıp çıkarılabilmelidir aynı

zamanda fonksiyona engel olmayacak kadar retantif olmalıdır. Az sayıda implant ile desteklenen hareketli protezlerde kullanılan tutucu ataşmanlar daha fazla strese maruz kalır ve aşınmaya uğrarlar. Protezin fonksiyon sırasındaki hareketi destek implant sayısı arttıkça azalır. Günümüzde retansiyon özellikleri farklı birçok tutucu sistem mevcuttur. Literatürde, topuz başlı ataşman, mıknatıs ve bar gibi tutucuların retansiyon kuvvetlerinin 3-85 Newton (N) arasında olduğu bildirilmiştir. Retansiyon kuvveti titanyum-altın alaşımlı topuz başlı ataşmanların (85 N) en yüksektir, mıknatıs tutucuların (3 N) ise en düşüktür (124). İmplant destekli hareketli protezlerde retansiyon kuvveti birçok faktörden etkilenir. Bu faktörler; implant sayısı, tutucunun üretildiği materyal, tutucunun tasarımı, tutucunun boyutu olarak sayılabilir (121).

Kaynaklar

1. Babbush C, Fehrenbach M, Emmons M ve D, Nunez D. Mosby'nin Diş Hekimliği Sözlüğü (Aydın M, Çev.) Nobel Kitapevi, Adana, 2011.
2. Yavuzylmaz H, Ulusoy MM, Kedici PS ve Kansu G. Protetik Diş Tedavisi Terimleri Sözlüğü. Türk Protodonti ve İmplantoloji Derneği Ankara Şubesi Yayınları, Ankara, 2003.
3. Ring ME. A thousand years of dental implants: a definitive history-part 1. The Compendium Of Continuing Education In Dentistry, 16(10), 1060-1064, 1995.
4. Dalkız M. Pratik Dişhekimliği İmplantolojisi. Vestiyer Yayıncılık, İstanbul, s.23- 27, 2009.
5. Misch CE. Dental Implant Prosthetics. (9th ed.). St Louis: Elsevier Mosby, s.1, 2005.
6. Ulusoy M ve Aydın K. Dişhekimliğinde Hareketli Bölümlü Protezler 3. Baskı. Ankara Üniversitesi Yayınları, Ankara, 2010.
7. Adell R, Hansson BO, Branemark PI ve Breine U. Intra osseous anchorage of dental prostheses. II. Review of clinical approaches. Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery, 4,19-34, 1970.
8. Brånemark PI, Adell R, Breine U, Hansson BO, Lindstrom J ve Ohlsson A. Intra-osseous anchorage of dental prostheses. Experimental studies. Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery, 3, 81-100, 1969.
9. Linder L, Albrektsson T, Branemark PI, Hansson HA, Ivarsson B, Jonsson U et al. Electron microscopic analysis of the bonetitanium interface. Acta Orthopaedica Scandinavica, 54, 45-52, 1983.
10. Buser D, Schenk RK, Steinemann S, Fiorellini JP, Fox CH ve Stich H. Influence of surface characteristics on bone integration of titanium implants. A histomorphometric study in miniature pigs. Journal of Biomedical Material Research, 25, 889-902, 1991.
11. Cooper LF. Biologic determinants of bone formation for osseointegration: clues for future clinical improvements. Journal of Prosthetic Dentistry, 80, 439- 49, 1998.
12. Yang X, Wang D, Liang Y, Yin H, Zhang S, Jiang T et al. A new implant with solid core and porous surface: The biocompatibility with bone. Journal Of Biomedical Materials Research, Jul;102(7):2395-407, 2014
13. Kulak-Özkan Y. Tam protezler ve implant üstü hareketli protezlerde problemler ve çözüm yolları. Vestiyer Yayıncılık, İstanbul, s.291, 2012.
14. Tunalı B. Muti-Disipliner bir yaklaşımla oral implantoloji, geliştirilmiş 2. Baskı. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, s.3-22, 2000.
15. Kawasaki T, Takayama Y, Yamada T, Notani K, Relationship between the stress distribution and the shape of the alveolar residual ridge--three-dimensional

- behaviour of a lower complete denture. *J Oral Rehabil.*, Oct;28(10):950-7, 2001.
16. Smith DC. Dental implants: materials and design considerations. *The International Journal of Prosthodontics*, 6(2),106-117, 1993.
 17. Wataha JC. Materials for endosseous dental implants. *Journal of oral rehabilitation*, 23(2), 79-90, 1996.
 18. Sykaras N, Iacopino AM, Marker VA, Triplett RG, Woody RD, Implant materials, designs, and surface topographies: their effect on osseointegration. A literature review. *Int J Oral Maxillofac Implants.*, Sep-Oct;15(5):675-90, 2000.
 19. Parr GR, Gardner LK ve Toth RW. Titanium: the mystery metal of implant dentistry. *Dental materials aspects. The Journal Of Prosthetic Dentistry*, 54(3), 410-414, 1985.
 20. Meffert RM, Langer B ve Fritz ME. Dental implants: A review. *Journal of Periodontology*, 63, 859-870, 1992. 111
 21. Tanahashi M, Kokubo T, Nakamura T, Katsura Y ve Nagano M. Ultrastructural study of an apatit layer formed by a bio-mimetic process and its bonding to bone. *Biomaterials*, 17(1), 47-51, 1996.
 22. Brunski JB. Biomaterials and biomechanics in dental implant design. *Int J Oral Maxillofac Implants.*, Summer;3(2):85-97, 1988.
 23. Branemark PI, Osseointegration and its experimental background. *J Prosthet Dent.*, Sep;50(3):399-410, 1983.
 24. Nünomi M. Metallic biomaterials. *Journal Of Artificial Organs : The Official Journal Of The Japanese Society For Artificial Organs*, 11, 105-110, 2008.
 25. Adhestop website. CP titanium. Available at: www.medinfo.dist.unige.it/adhestop/cp_titanium.htm.
 26. Wang RR, Fenton A. Titanium for prosthodontic applications: a review of the literature. *Quintessence Int.*, 27: 401-408, 1996.
 27. Van Noort R. *Introduction To Dental Materials*. Edinburgh ; New York : Mosby: 221-230, 2002.
 28. Brown D. All you wanted to know about titanium, but were afraid to ask. *Br Dent J.*, 182: 393- 394, 1997.
 29. Craig RG, Powers JM. *Restorative Dental Materials*. Missouri: Mosby, 480-513, 2002.
 30. Mark JJ, Waqar A. *Surface Engineered Surgical Tools and Medical Devices*. New York: Springer, 533-576, 2007.
 31. Niinomi M. Mechanical properties of biomedical titanium alloys. *Mater Sci Eng A.*, 243: 231- 236, 1998.
 32. Niinomi M. Metallic biomaterials. *J Artif Organs.*, 11: 105-110, 2008.

33. Sykaras N, Iacopino AM, Marker VA, Triplett RG, Woody RD, Implant materials, designs, and surface topographies: their effect on osseointegration. A literature review. *Int J Oral Maxillofac Implants.*, Sep-Oct;15(5):675-90, 2000.
34. Dee KC, Puleo DA ve Bizios R. *An Introduction To: TissueBiomaterial Interactions.* John Wiley & Sons, Inc., New Jersey, 2003.
35. Hin TS. *Engineering Materials for Biomedical Applications,* World Scientific, Singapore, 2004.
36. Li JF, Wan L ve Feng JY. Study on the preparation of titania films for 112 photocatalytic application by micro-arc oxidation. *Solar Energy Materials & Solar Cells,* 90. 2449–2455, 2006.
37. Lacefield WR, Current status of ceramic coatings for dental implants. *Implant Dent.*, 7(4):315-22, 1998.
38. LeGeros RZ, Calcium phosphate materials in restorative dentistry: a review. *Adv Dent Res.*, Aug;2(1):164-80, 1988.
39. Meijer GJ, Dalmeijer RA, de Putter C, van Blitterswijk CA. A comparative study of flexible (Polyactive) versus rigid (hydroxylapatite) permucosal dental implants. II. Histological aspects. *J Oral Rehabil.*, Feb;24(2):93-101, 1997.
40. Albrektsson T, Zarb GA. Determinants of correct clinical reporting. *Int J Prosthodont.*, 1(5):517-21, 1998.
41. Weng D, Jacobson Z, Tarnow D, Hürzeler MB, Faehn O, Sanavi F, Barkvoll P, Stach RM. A prospective multicenter clinical trial of 3i machined-surface implants: results after 6 years of follow-up. *J Oral Maxillofac Implants,* 18(3): 417-23, 2003.
42. Albrektsson T, Zarb G, Worthington P, Eriksson AR. The long-term efficacy of currently used dental implants: A review and proposed criteria of success. *Int J Oral Maxillofac Implant.*, Summer;1(1):11-25, 1986.
43. Misch CE. *Dental İmplant Protezler.* Nobel Tıp Kitabevi 1. Baskı, s.206-207, 2009.
44. Bueno-Samper A, Hernandez-Aliaga M, Calvo-Guirado J. The implantsupported milled bar overdenture: A literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.*, Mar;15(2):375–378, 2010.
45. Burns DR. The mandibular complete overdenture. *Dent Clin N Am.*, 48:60323, 2004.
46. Davodi A, Nishimura R, Beumer J. III. An implant supported fixed-removable prosthesis with a milled tissue bar and hader clip retention as a restorative option for the edentulous maxilla. *J Prosthet Dent.*, 78:212-217, 1997.
47. Atwood DA. Some clinical factors related to rate of resorption of residual ridges. *J Prosthet Dent.*, 86:119-25, 2001.

48. Tallgren A. The continuing reduction of the residual alveolar ridges in complete denture wearers: A mixed-longitudinal study covering 25 years. *J Prosthet Dent.*, 89:427-35, 2003. 113
49. Naert I, Gizani S, Vuylsteke M, van Steenberghe D. A 5-year randomized clinical trial on the influence of splinted and unsplinted oral implants in the mandibular overdenture therapy. Part I: peri-implant outcome. *Clin Oral Imp Res.*, 9:170-7, 1998.
50. Kordatzis K, Wright PS, Meijer HJ, Posterior mandibular residual ridge resorption in patients with conventional dentures and implant overdentures. *Int J Oral Maxillofac Implants.*, May-Jun;18(3):447-52, 2003.
51. Fenton AH, The decade of overdentures: 1970-1980. *J Prosthet Dent.*, Jan;79(1):31-6, 1998.
52. Jemt T, Stalblad PA, The effect of chewing movements on changing mandibular complete dentures to osseointegrated overdentures. *J Prosthet Dent.*, Mar;55(3):357-61, 1986.
53. Stellingsma K, Slagter AP, Stegenga B, Raghoobar GM, Meijer HJ, Masticatory function in patients with an extremely resorbed mandible restored with mandibular implant-retained overdentures: Comparison of three types of treatment protocols. *J Oral Rehabil.*, Jun;32(6):403-10, 2005.
54. Naert I, Alsaadi G, van Steenberghe D, Quirynen M, A 10-year randomized clinical trial on the influence of splinted and unsplinted oral implants retaining mandibular overdentures: Peri-implant outcome. *J Prosthet Dent.*, May;93(5):452, 2005.
55. Bryant SR, Zarb GA. Outcomes of implant prosthodontic treatment in older adults. *J Can Dent Assoc.*, 68:97-102, 2002.
56. Misch CE. An organized approach to treatment options for mandibular implant overdentures. İçinde: Misch CE, editör. *Dental Implant Prosthetics* St. Louis: Mosby, pp. 206-27, 2005.
57. Goodacre CJ, Bernal G, Rungcharassaeng K, Kan JY, Clinical Complication with Implants and Implant Protheses. *J Prosthet Dent.*, Aug;90(2):125-132, 2003.
58. Shafie HR. *Clinical and Laboratory Manual Implant Overdentures*. WileyBlackwell. 2007.
59. Wismeijer D, van Waas MA, Mulder J, Vermeeren JI, Kalk W, Clinical and radiological results of patients treated with three treatment modalities for overdentures on implants of the ITI Dental Implant System. A randomized 114 controlled clinical trial. *Clin Oral Implants Res.*, Aug;10(4):297-306, 1999.
60. Mericske-Stern R, Clinical evaluation of overdenture restorations supported by osseointegrated titanium implants: a retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants.*, Winter;5(4):375-83, 1990.

61. Porter JA , Petropoulos VC, Brunski JB, Comparison of load distribution for implant overdenture attachments. *Int J Oral Maxillofac Implants.*, Sep-Oct;17(5):651-62, 2002.
62. Wismeijer D, van Waas MA, Kalk W, Factors to consider in selecting an occlusal concept for patients with implants in the edentulous mandible. *J Prosthet Dent.*, Oct;74(4):380-4, 1995.
63. Glossary of prosthodontic terms. *J Prosthet Dent.*, 94: 10-92, 2005.
64. Mensor MCJr. Attachment fixation for overdentures. Part I. *J Prosthet Dent.*, 37:366-373, 1977.
65. Adell R, Lekholm U, Rockler B, Branemark P. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *Int J Oral Surg.*, 10:387-416, 1981.
66. Uludag B ve Polat S. İmplant destekli overdenture uygulamalarında kullanılan tutucular. *Türkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences Special Topics*, 1(1), 80-86, 2010.
67. Laney WR, Broggini N. Glossary of Oral and Maxillofacial Implants. Quintessence Publishing Co, Berlin, 2007.
68. Duyck J, Van Oosterwyck H, Vander Sloten J, De Cooman M, Puers R ve Naert I. In vivo forces on oral implants supporting a mandibular overdenture: the influence of attachment system. *Clinical Oral Investigations*, 3(4) , 201-207, 1999.
69. Geckili O, Bural C ve Bilmenoğlu Ç. İmplant destekli tam protezlerde kullanılan tutucu tipleri. *Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 31, 9-18, 2010.
70. Trakas T, Michalakis K, Kang K ve Hirayama H. Attachment systems for implant retained overdentures: a literature review. *Implant Dentistry*, 15(1), 24-34, 2006.
71. Zarb GA, Symington JM. Osseointegrated dental implants: Preliminary report on a replication study. *J Prosthet Dent.*, 50(2):271-276, 1983.
72. Becker W, Becker BE, Newman MG, Nyman S, Clinical and microbiologic 115 findings that may contribute to dental implant failure. *Int J Oral Maxillofac Implants.*, Spring;5(1):31-8, 1990.
73. Dula K, Mini R, van der Stelt PF, Buser D, The radiographic assessment of implant patients: decision-making criteria. *Int J Oral Maxillofac Implants.*, JanFeb;16(1):80-9, 2001.
74. Friberg B, Sennerby L, Meredith N, Lekholm U. A comparison between cutting torque and resonance frequency measurements of maxillary implants. *Int J Oral Maxillofac Surg.*, Aug;28(4):297-303, 1999.
75. Ai M, Shiao Y, New Magnetic Applications in Clinical Dentistry. Quintessence Pub Co Inc, Chicago, 2004.

76. Uludağ B, Polat S. İmplant Destekli Overdenture Uygulamalarında Kullanılan Tutucular. *Turkiye Klin J Dent.*, 1(1):80-6, 2010. 141.
77. Walton JN, Dorin Ruse N. In vitro changes in clips and bars used to retain implant overdentures. *J Prosthet Dent.*, Nov;74(5):482-486, 1995. 142.
78. Stoumpis C, Kohal RJ. To splint or not to splint oral implants in the implant-supported overdenture therapy? A systematic literature review. *J Oral Rehabil.*, Nov;38(11):857-69, 2011. 143.
79. Jemt T, Chai JY, Harnett J, Robin Heath M. A 5-year prospective multicenter follow-up report on overdentures supported by osseointegrated implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.*, Nov 11(3):291-8, 1996. 144.
80. Quirynen M, Naert I, van Steenberghe D, Dekeyser C, Callens A. Periodontal aspects of osseointegrated fixtures supporting a partial bridge: An up to 6- years retrospective study. *J Clin Periodontol.*, Feb;19(2):118-26, 1992. 145.
81. Von Wowern N, Gotfredsen K. Implant-supported overdentures, a prevention 118 of bone loss in edentulous mandibles?: A 5-year follow-up study. *Clin Oral Implants Res.*, Feb;12(1):19-25, 2001. 146.
82. Davis DM, Packer ME. Mandibular overdentures stabilized by Astra Tech implants with either ball attachments or magnets: 5-year results. *Int J Prosthodont.*, May-Jun;12(3):222-9, 1999., 147.
83. Barber HD, Scott RF, Maxson BB, Fonseca RJ. Evaluation of anterior maxillary alveolar ridge resorption when opposed by the transmandibular implant. *J Oral Maxillofac Surg.*, Dec;48(12):1283-7, 1990. 148.
84. Jacobs R, van Steenberghe D, Nys M, Naert I. Maxillary bone resorption in patients with mandibular implant-supported overdentures or fixed prostheses. *J Prosthet Dent.*, Aug;70(2):135-40, 1993. 149.
85. Lechner SK, Mamnen A. Combination syndrome in relation to osseointegrated implant-supported overdentures: a survey. *Int J Prosthodont.*, Jan-Feb;9(1):58-64, 1996. 150.
86. Maxson BB, Powers MP, Scott RF. Prosthodontic considerations for the transmandibular implant. *J Prosthet Dent.*, May;63(5):554-8, 1990. 151.
87. Payne AG, Solomons YF. Mandibular implant-supported overdentures: a prospective evaluation of the burden of prosthodontic maintenance with 3 different attachment systems. *Int J Prosthodont.*, May-Jun;13(3):246-53, 2000. 152.
88. Watson RM, Davis DM. Follow up and maintenance of implant supported prostheses: A comparison of 20 complete mandibular overdentures and 20 complete mandibular fixed cantilever prostheses. *Br Dent J.*, Nov 9;181(9):321-7, 1996. 153.
89. Närhi TO, Geertman ME, Hevinga M, Abdo H, Kalk W. Changes in the edentulous maxilla in persons wearing implant-retained mandibular overdentures.

- J Prosthet Dent., Jul;84(1):43-9, 2000. 154.
90. Denissen HW, Kalk W, van Waas MA, van Os JH. Occlusion for maxillary dentures opposing osseointegrated mandibular prostheses. *Int J Prosthodont.*, Sep-Oct;6(5):446-50, 1993. 155.
 91. Lang BR, Razzoog ME. Lingualized integration: tooth molds and an occlusal scheme for edentulous implant patients. *Implant Dent.*, Fall;1(3):204-11, 1992. 156.
 92. Thiel CP, Evans DB, Burnett RR. Combination syndrome associated with a mandibular implant-supported overdenture: A clinical report. *J Prosthet Dent.*, 119 Feb;75(2):107-13, 1996. 157.
 93. Menicucci G, Lorenzetti M, Pera P, Preti G. Mandibular implant-retained overdenture: a clinical trial of two anchorage systems. *Int J Oral Maxillofac Implants*, Nov-Dec;13(6):851-6, 1998. 158.
 94. Kenney R, Richards MW. Photoelastic stress patterns produced by implant-retained overdentures. *J Prosthet Dent.*, Nov;80(5):559-64, 1998. 159.
 95. Mericske-Stern R, Piotti M, Sirtes G. 3-D in vivo force measurements on mandibular implants supporting overdentures. A comparative study. *Clin Oral Implants Res.*, Dec;7(4):387-96, 1996. 160.
 96. Chao YL, Meijer HJ, Van Oort RP, Versteegh PA. The incomprehensible success of the implant stabilised overdenture in the edentulous mandible: a literature review on transfer of chewing forces to bone surrounding implants. *Eur J Prosthodont Restor Dent.*, Dec;3(6):255-61, 1995. 161.
 97. Mericske-Stern R. Three-dimensional force measurements with mandibular overdentures connected to implants by ball-shaped retentive anchors. A clinical study. *Int J Oral Maxillofac Implants*, Jan-Feb;13(1):36-43, 1998. 162.
 98. Bergendal T, Engquist B. Implant-supported overdentures: A longitudinal prospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants.*, Mar-Apr;13(2):253-62, 1998. 163.
 99. Gotfredsen K, Holm B. Implant-supported mandibular overdentures retained with ball or bar attachments: a randomized prospective 5-year study. *Int J Prosthodont.*, Mar-Apr;13(2):125-30, 2000. 164.
 100. Kiener P, Oetterli M, Mericske E, Mericske-Stern R. Effectiveness of maxillary overdentures supported by implants: maintenance and prosthetic complications. *Int J Prosthodont.*, Mar-Apr;14(2):133-40, 2001. 165.
 101. Naert I, Alsaadi G, van Steenberghe D, Quirynen M. A 10-year randomized clinical trial on the influence of splinted and unsplinted oral implants retaining mandibular overdentures: peri-implant outcome. *Int J Oral Maxillofac Implant.* Sep-Oct;19(5):695-702, 2004. 166.
 102. Oetterli M, Kiener P, Mericske-Stern R. A longitudinal study on mandibular implants supporting an overdenture: the influence of retention mechanism

- and anatomic-prosthetic variables on periimplant parameters. *Int J Prosthodont.*, Nov-Dec;14(6):536-42, 2001. 167.
103. Behr M, Lang R, Leibrock A, Rosentritt M, Handel G. Complication rate with 120 prosthodontic reconstructions on ITI and IMZ dental implants. *Clin Oral Implants Res.*, Feb;9(1):51-8, 1998. 168.
 104. Davis DM, Rogers JO, Packer ME. The extent of maintenance required by implant-retained mandibular overdentures: a 3-year report. *Int J Oral Maxillofac Implants.*, Nov-Dec;11(6):767-74, 1996. 169.
 105. Den Dunnen AC, Slagter AP, De Baat C, Kalk W. Professional hygiene care, adjustments and complications of mandibular implant-retained overdentures: A three-year retrospective study. *J Prosthet Dent.*, Oct;78(4):387-90, 1997. 170.
 106. Johns RB, Jemt T, Heath MR, Hutton JE. A multicenter study of overdentures supported by Branemark implants. *Int J Oral Maxillofac Implant.*, Winter;7(4):513-22, 1992.
 107. Naert IE, Hooghe M, Quirynen M, van Steenberghe D. The reliability of implant-retained hinging overdentures for the fully edentulous mandible. An up to 9-year longitudinal study. *Clin Oral Investig.*, Sep;1(3):119-24, 1997. 172.
 108. Scmitt A, Zarb GA. The notion of implant-supported overdentures. *J Prosthet Dent.*, Jan;79(1):60-5, 1998. 173.
 109. Walton JN, MacEntee MI. Problems with prostheses on implants: A retrospective study. *J Prosthet Dent.*, Mar;71(3):283-8, 1994. 174.
 110. Andreiotelli M, Att W, Strub JR. Prosthodontic complications with implant overdentures: a systematic literature review. *Int J Prosthodont.*, May-Jun;23(3):195-203, 2010.
 111. Geckili O, Bilhan H, Bilgin T, Locator attachments as an alternative to ball attachments in 2-implant retained mandibular overdentures. *J Can Dent Assoc (Tor).*, Dec; 73(8):679-682, 2007.
 112. Bressan E, Tomasi C, Stellini E, Sivoilella S, Favero G, Berglundh T. Implantsupported mandibular overdentures: a cross-sectional study. *Clin Oral Implant Res.*, Jul;23(7):814-9, 2012 177.
 113. Mackie A, Lyons K, Thomson WM, Payne AGT. Mandibular two-implant overdentures: three-year prosthodontic maintenance using the locator attachment system. *Int J Prosthodont.*, Jul;24(4):328-31, 2011.
 114. Akça K, Çavuşoğlu Y, Sağırkaya E, Çehreli MC. Early-loaded onestage implants retaining mandibular overdentures by two different mechanisms: 5- year results. *Int J Oral Maxillofac Implant.*, May-Jun;28:824-30, 2013. 121.
 115. Dudic A, Mericske-Stern R. Retention mechanisms and prosthetic complications of implant-supported mandibular overdentures: Long-term results.

- Clin Implant Dent Relat Res., 4(4):212-9, 2002.
116. Krennmair G, Krainhöfner M, Piehslinger E. The influence of bar design (round versus milled bar) on prosthodontic maintenance of mandibular overdentures supported by 4 implants: a 5-year prospective study. *Int J Prosthodont.* NovDec;21(6):514-20, 2008.
 117. Karabuda C, Yaltırık M, Bayraktar M. A clinical comparison of prosthetic complications of implant-supported overdentures with different attachment systems. *Implant Dent.*, Mar;17(1):74-81, 2008.
 118. Wismeijer D, Van Waas MAJ, Vermeeren JIJF, Mulder J, Kalk W. Patient satisfaction with implant-supported mandibular overdentures: A comparison of three treatment strategies with ITI-dental implants. *Int J Oral Maxillofac Surg.*, Aug;26(4):263-7,1997.
 119. Naert I, Gizani S, Vuylsteke M, Van Steenberghe D. A 5-year prospective randomized clinical trial on the influence of splinted and unsplinted oral implants retaining a mandibular overdenture: Prosthetic aspects and patient satisfaction. *J Oral Rehabil.*, Mar;26(3):195-202,1999.
 120. Bilhan H, Mumcu E, Arat S. The comparison of marginal bone loss around mandibular overdenture- supporting implants with two different attachment types in a loading period of 36 months. *Gerodontology.* Mar;28(1):49-57, 2011.
 121. Timmerman R, Stoker GT, Wismeijer D, Oosterveld P, Vermeeren JIJF, Van Waas MAJ. An eight-year follow-up to a randomized clinical trial of participant satisfaction with three types of mandibular implant-retained overdentures. *J Dent Res.*, Aug; 83(8): 630-633.,2004.
 122. Petropoulos VC, Smith W. Maximum dislodging forces of implant overdenture stud attachments. *Int J Oral Maxillofac Implants.*, Jul-Aug;17(4):526-35,2002.
 123. Setz I, Lee SH, Engel E. Retention of prefabricated attachments for implant stabilized overdentures in the edentulous mandible: an in vitro study. *J Prosthet Dent.* , Sep;80(3):323-9.,1998.
 124. Alsabeeha NH , Payne AG., Swain MV. Attachment Systems for Mandibular Two-Implant Overdentures: A Review of In Vitro Investigations on Retention an Wear Features. *Int J Prosthodont.* , Sep-Oct;22(5):429-40, 2009.



BÖLÜM 14

**BENİGN TİROİD NODÜLLERİNE
HİPERTERMAL ABLASYON
YÖNTEMLERİ İLE TEDAVİ
YAKLAŞIMLARI: RADYOFREKANS
ABLASYON (RFA) VE MİKRODALGA
ABLASYON (MWA)**

Süleyman SÖNMEZ¹

¹ Uzm.Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Girişimsel Radyoloji Bölümü. suleymansonmez84@gmail.com , ORCID: 0000-0002-2475-7804

Giriş

Benign tiroid nodülleri, giderek daha fazla kişiyi etkileyen yaygın bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Büyüklükleri ve konumları nedeniyle estetik kaygılara ve bası semptomlarına yol açabilmekte olup, bu durum hastaların yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyebilmektedir. Geleneksel yöntem olarak, benign tiroid nodülleri için cerrahi müdahale veya ilaç tedavileri önerilmekteydi. Ancak, cerrahi prosedürlerin riskleri ve iyileşme süreçleri nedeniyle bazı hastalar bu seçeneklerini tercih etmemeleri sebebiyle, minimal invaziv tedavi yöntemleri arayışı önem kazanmıştır.

Ultrason rehberliğinde gerçekleştirilen radyofrekans ablasyon (RFA) ve mikrodalga ablasyon (MWA) gibi termal ablasyon yöntemleri, hem estetik sorunları gidermesi hem de nodül hacmini azaltarak bası problemlerine çözüm olması sebebiyle, son dönemlerde benign tiroid nodüllerinin tedavisinde kullanılan ana seçeneklerden biri haline gelmeye başlamıştır (Pacella, vd.,2000; Jeong, vd.,2008).

Bu yöntemler, bir iğne veya anten aracılığıyla tiroid nodülüne ısı uygulayarak tümör hücrelerinin tahrip edilmesini sağlamaktadır. Bu prosedürler minimal invazivdir ve cerrahiye kıyasla daha düşük komplikasyon oranlarına sahip olabilirler. Radyofrekans ablasyon (RF) ve Mikrodalga ablasyon (MWA) yöntemleri, benign tiroid nodüllerinin tedavisinde sıklıkla kullanılan iki ana hipertermal ablasyon yöntemi olarak karşımıza çıkmakta olup, kitabın bu bölümünde, “Radyofrekans Ablasyon” ve “Mikrodalga Ablasyon” yöntemleri hakkında bilgi verilecektir.

Hipertermal Ablasyon

Hipertermal ablasyon, iğneye monte edilmiş elektrotlar veya antenler kullanarak hedef dokuya elektrik veya elektromanyetik enerji ileten ısı temelli tekniklerdir. RFA sırasındaki ısınma, yüksek frekansta salınan elektrik akımı tarafından indüklenen dirençli ısınma ile karakterize edilir ve bu durum dokunun hipertermisine yol açar (Knavel & Brace, 2013).

MWA ise, elektromanyetik enerjinin bir anten aracılığıyla hedef dokuya iletilmesi yoluyla gerçekleşir. Elektromanyetik dalgalar, anten üzerinden hedef dokuya gönderilirken su molekülü gibi polar molekülleri etkileyerek, moleküllerin kinetik enerjisi artar. Polar moleküllerin bu hızlı reaksiyonu ile kinetik enerji ısıya dönüşerek, hedef dokunun sıcaklığı hızla yükselir. Ablasyon sırasında, dokunun sıcaklığında yaklaşık 2-3 katlık bir artış (37°C’den $\geq 100^\circ\text{C}$ ’ye) meydana gelir. Bu yüksek sıcaklıklara sürekli maruz kalmak, hücrelerin doğrudan ve dolaylı olarak hasara uğramasına ve sonuç olarak hücre ölümüne yol açar (Chu & Dupuy, 2014).

Yüksek sıcaklıklar, hücreleri farklı şekillerde etkileyebilir ancak termal ablasyon sırasındaki temel mekanizma akut koagülasyon nekrozudur.

41 °C'ye kadar olan sıcaklıklar, kan damarlarının dilatasyonuna ve kan perfüzyonunun artmasına neden olur. Ayrıca, hücreler ısıya karşı kendilerini korumaya yönelik bir ısı şoku yanıtı başlatır; bu yanıt, hücreleri termal hasara karşı koruma amacı güderek ve meydana gelen hasarı onarmayı amaçlar. Doğrudan etki ise, $\geq 50^{\circ}\text{C}$ sıcaklığa maruz kalan uygulama ucuna en yakın dokuda meydana gelir. Bu bölgede, protein denatürasyonu ve hücre zarı fonksiyon bozukluğu gerçekleşir ve akut koagülasyon nekrozu meydana gelir (Chu & Dupuy, 2014; Nikfarjam, Muralidharan & Christophi, 2005; Paulet vd.,2008).

Radyofrekans Ablasyon (RFA)

RFA, elektrokoter teknolojisinin evrimiyle ortaya çıkmış ve tıp alanında yaygın olarak kullanılan bir ablasyon yöntemi haline gelmiş olup, benign tiroid nodüllerinin tedavisinde de, umut vaat eden minimal invaziv bir yöntem olarak kullanılmaktadır.

Ablasyon işlemi sırasında, ufak bir kesi aracılığıyla gerekli bölgelere yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla yüksek frekansta elektrik akımı doğrudan hedef bölgeye uygulanır. Akımın gerçekleşebilmesi için en az iki elektrotla ihtiyaç duyulur. Elektrotlardan biri işlem yapılacak bölgeye yerleştirme için kullanılır ve interstisyel elektrot olarak adlandırılır, diğer elektrot ise dispersif elektrottur; cilt yüzeyine veya vücudun diğer bölgelelerine yerleştirilir. Bu konfigürasyon şekline “unipolar” denir (Brace,2011).

RF jeneratörleri, yüksek güç üretebilen cihazlar olup, genellikle voltaj kaynağı olarak çalışırlar. Bu güç, “devre empedansı”na göre hesaplanır. Devre empedansı, elektrot-doku sınırının yüzey alanı ve dokunun türüne bağlı olarak değişir. Su ve iyon içeriği yüksek olan dokular düşük empedansa sahip olması sebebiyle elektrik akımını daha iyi iletirlerken, daha az iletken dokular daha yüksek empedansa sahip olmaları sebebiyle RF ablasyonu bu tür bölgelerde daha zorlu hale gelebilmektedir.

RFA'nın bir başka zorluğu ise, yüksek sıcaklığa ulaşan dokuların hızla kurumaması ve bu durumun devre empedansının artmasıyla birlikte uygulama gücünün azalmasına yol açar. Bu durum, işlem sırasındaki ısınmanın kendisi bir sınırlayıcı faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu sınırlayıcı etkinin azaltılabilmesi adına, yeni nesil tasarımlarda elektrodu içten soğutmaya yarayacak çeşitli teknikler uygulanmaya başlanmıştır. Devre empedansı artmaya başladığında RF gücü birkaç saniye boyunca askıya alınır, böylece dokunun sıcaklıkları dengelenir ve elektrot etrafındaki su buharı yoğunlaşır. Bu sonucunda dokunun iletkenliği artar ve bir sonraki ısınma döngüsünde daha fazla RF gücünün uygulanmasına izin verir (Goldberg, Gazelle, Solbiati, Rittman, & Mueller, 1996).

Doku içindeki termal iletim, RF ısınmasından çok daha yavaştır, bu nedenle gücün kapatılması, ablasyon bölgesinin büyümesini etkilemez. Aslında, elektrot soğutma ve darbeli güç (pulsed-power) kombinasyonu, her iki çözümün ayrı ayrı oluşturacağından daha büyük ablasyon bölgeleri meydana getirir (Goldberg, vd., 1999).

RF ablasyon zonunu artırmak için başka bir çözüm, gücü tümör hacmi boyunca mekansal olarak dağıtmaktır. Bu, birden fazla elektrot kullanılarak veya açılabilir uçlara sahip elektrotlar kullanarak yapılabilir (Goldberg, vd., 1998; Lee, vd., 2003; Denys, vd., 2003).

İlk çözüm, üç elektrodun yerleştirilmesini ve yönlendirilmesini gerektirebilir. Bu elektrotlar paralel olarak, bipolar dizi olarak veya hedef bölgedeki ısınmayı homojenleştirmek için sırayla anahtarlanarak çalıştırılabilir. İkinci çözüm ise sadece bir cihazın yerleştirilmesini gerektirir ve açılabilir uçların şemsiye veya yıldız şeklindeki konuşlandırılmasıyla gerekli elektrik akımının dağılımını sağlar. Bu açılabilir elektrotlar, soğutmalı elektrotlardan daha büyük çaplıdır ve üzerinde bulunan dişlerin birden çok tümöre ilerletilmesi zor olabilir. Hem çoklu elektrot hem de açılabilir tekniklerin, RF ablasyon bölgelerini artırdığı gösterilmiştir (Livraghi, vd., 1997).

Bu yöntem dışında, elektrot etrafına salin gibi iyonik bir sıvı enjekte edilerek çevre dokunun elektriksel iletkenliği artırılabilir. Bu yöntem, elektrot çevresindeki dokunun aşırı ısınmasını engellemek ve susuz kalmış veya yanmış dokunun düşük iletkenliğini gidermek için oldukça faydalı olabilir. Ancak, salin enjeksiyonu yaygın olarak kullanılmaz çünkü tuzlu suyun dağılımı öngörülemez ve heterojen olabilir. Bu sebeple, amaçlanan tedavi bölgesinden uzakta ciddi ısınmalara sebebiyet verebilir (Gillams & Lees, 2005).

Radyofrekans ablasyonunun benign tiroid nodüllerinin tedavisindeki rolü, hastaların dikkatli şekilde seçilmesi ve prosedürün titizlikle uygulanması ile belirlenir. Tedavi sonuçlarının başarısı ve hasta bakımını optimize etmek için daha fazla büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmalar, radyofrekans ablasyonunun uzun vadeli etkinliğini ve güvenilirliğini daha iyi anlamamıza yardımcı olacaktır. Ayrıca, klinisyenlerin, her hastanın özgün ihtiyaçlarını ve beklentilerini dikkate alarak tedavi seçeneklerini kişiselleştirmeleri önem arz etmektedir. Bu, radyofrekans ablasyonunun benign tiroid nodüllerinin tedavisinde başarılı bir şekilde uygulanmasına katkı sağlayacaktır.

Mikrodalga Ablasyon (MWA)

Mikrodalga enerjisinin termal tümör ablasyonunda yaygın bir şekilde kullanılması, oldukça yeni bir gelişmedir. MWA, RF ablasyonuna benzer bir şekilde çalışır, ancak temel fark, mikrodalgaların interstisyel bir anten

aracılığıyla yayılmasıdır (şekil 1). Anten geometrisi tarafından radyasyonun meydana geldiği için toprak pedlerine gerek yoktur ve elektrik akımı iletimine bağlı dezavantajlar en aza indirgenir. Mikrodalga enerjisi olarak ortaya çıkan ısı, öncelikle su gibi polar moleküllerle elektromanyetik etkileşim yoluyla üretilir. Unutulmaması gereken nokta, düşük iletkenliğe sahip dokular, aynı alan altında uygulanan yüksek iletkenliğe sahip dokulardan daha az ısı üretecektir olup, dolayısıyla bu tür dokulardan enerji zayıflayarak geçecektir.



Şekil 1: Mikrodalga ablasyon sisteminin ana bileşenlerini içeren yapılar

Mikrodalga güç kaynağı, katı hal veya vakum cihazlarına dayalı olabilir ve güç, koaksiyel kablolar aracılığıyla aplikatör antenine dağıtılır. Mikrodalga ablasyon uygulamalarında kritik rol oynayan unsurlardan biri anten tasarımlarıdır. Bu tasarımlar genellikle sap ve yayıcı bölümlerini içerir ve karşımıza farklı tasarımlar çıkabilmektedir (Bertram, vd.,2006 ; Brace, 2010).

Anten tasarımlarının temel amacı iki ana hedefi gerçekleştirmektir:

1-Enerji İletimi ve Verimlilik: Antenler, mikrodalga enerjisini çevre dokuya mümkün olduğunca verimli bir şekilde iletmek için optimize edilirler.

2-Radyasyon Deseni Kontrolü: İstenen ablastyon bölgesinin geometrisini oluşturmak için radyasyonun nasıl yayıldığını kontrol etmek esastır.

Bu tasarımlar, mikrodalga ablastyonunun etkinliğini artırmak ve dokuya odaklanmak için kritik öneme sahiptir. Her bir tasarım, belirli bir uygulama senaryosuna uygun olarak tercih edilebilir ve hangi tasarımın kullanılacağı, klinik hedeflere ve hastanın gereksinimlerine bağlı olarak belirlenmelidir.

Bazı durumlarda, genel bir küresel ısıtma geometrisi termal ablastyonun hedeflediği tümör şekli ile uyumlu olabilirken, daha uzun şekiller gerektiren durumlarda veya interstisyel anten dizileri kullanıldığında veya tümörler cerrahi olarak çıkarılmadan tedavi edildiğinde, uzun ve ince şekillerin kullanılması avantajlı olabilir. Mikrodalga ablastyonunun erken dönem zorluklarından biri, antenin proksimal kısmı boyunca ısının yeterince kontrol edilememesi sebebiyle ortaya çıkan gözyaşı damlası benzeri ablastyon bölgelerinin oluşmasıdır.

Benzer şekilde, antenlerin taşıdığı ince çaplı koaksiyel kablolar, yüksek mikrodalga güçlerini (genellikle 30 W'den fazla) ilettiklerinde aşırı ısınabilir ve başta fistül olmak üzere potansiyel tehlikeli komplikasyonlara yol açabilir. Yüksek güçlere maruz kalan bu ince kablolar, anten shaftı boyunca aşırı ısınmaya ve olası fistül gibi tehlikeli komplikasyonlara yol açabilir. Daha büyük çaplı kablolar (genellikle 3 mm çapından büyük) bu tür aşırı ısınmalara daha dayanıklı olabilir, ancak perkütan uygulama için uygun değildir.

Bu sorunun bir çözümü, anteni su veya kriyojenik gazın genleşmesi ile soğutarak aşırı ısınmayı önlemektir.

Etkili soğutma ile artık 1,5 mm çapında antenler aracılığıyla 200 W'den fazla güç iletilmesi mümkün olabilmektedir. Bu nedenle mikrodalgalar, nispeten kısa sürelerde (10 dakikadan az) oldukça büyük ablastyon bölgeleri (4 cm çapından yukarı) oluşturabilir. Birçok yönüyle, MWA, RF ablastyonunun doğal evrimi olabilir. Elektromanyetik dalga yayılması, dehidre doku, su buharı veya düşük su içeriği dokular tarafından sınırlanmadığı için, mikrodalga ablastyon, daha etkili bir modalite olabilir. Mikrodalgalar, RF ablastyonun daha yaygın hale geldiği prosedürler için daha kısa sürede daha büyük ablastyon bölgeleri oluşturabilmektedir.

Mikrodalga ablastyon, termal tümör ablastyonu için etkili bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Ancak, bu teknolojinin potansiyelini daha da artırmak ve yavaş ısınma sorununu ele almak için gelecekte daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Daha yüksek güç jeneratörleri, gelişmiş anten tasarımları ve daha etkili doku soğutma yöntemleri gibi teknolojik ilerlemeler, mikrodalga ablastyonunu daha cazip bir seçenek haline getirebilir.

Bununla birlikte, sağlık ekonomisi ve uzun vadeli klinik veriler, mikrodalga ablasyonunun ne kadar yaygın kullanılacağını belirleyecektir.

Hasta Seçimi ve Uygulama Prosedürüne Genel Bakış

Tiroid nodülü şikâyeti ile başvuran hastalara rutin hemogram ve koagülasyon testlerine ilave olarak tiroid fonksiyon testleri, ultrasonografi yapılarak volüm ölçümü, benign veya malign ayrımı yapabilmek için ince iğne aspirasyon biyopsisi gerçekleştirilir. Nodüllere bağlı semptomlar incelenirken ağrı, disfaji, yabancı cisim hissi ve kozmetik sorun değerlendirilmeye alınır. Bası semptomu veya kozmetik problemi olup İİAB ile benign tiroid nodülü tanısı alan solid veya mikst kistik komponenti olan benign tiroid nodüllü semptomatik hastalara tedavi uygulanabilir. Ablasyon işlemlerinden önce, hastalara uygulanacak işlemle ilgili gerekli bilgiler verilir ve işlemle ilgili oluşabilecek yan etki ve komplikasyonlar (ağrı, hematoma, enfeksiyon, yanık, ses kısıklığı, hipotiroidizm vs.) hastalara ayrıntılı olarak anlatılarak onam formları imzalatılır. Antikoagulan tedavi altında olan hastaların işlemden 7 gün önce tedavileri durdurulur, ablasyon işlemi öncesi mutlaka koagülasyon test sonuçları kontrol edilir.

Hastaların ağrı, disfaji, yabancı cisim hissi gibi diğer subjektif semptomları 10 cm-lik görsel analog skalası ile ölçülebilir (şekil 2).

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Yok								En şiddetli	

Şekil 2: Görsel analog skalası

Klinisyen, kozmetik skorlamayı ise, aşağıda bulunan derecelendirme sistemi üzerinden yapar:

1	Palpabl nodül yok
2	Kozmetik problem yok ama palpabl nodül var
3	Sadece yutkunmada kozmetik problem
4	Kolayca gözlemlenebilir kozmetik problem

Kaynak: (Lee, vd., 2012)

İşlem öncesi USG yardımıyla nodüllerin boyutu, volümü, şekli, ekojenitesi, kalsifikasyon durumu, solid/kistik oranları, internal vasküleritesinin değerlendirilmesi, işlem sonrası takipler açısından önem arz eder.

Radyofrekans Ablasyon (RFA) İşleminin Uygulanması

Özel bir durum olmadıkça, RFA işlemlerinin tümü gününbirlik ve ayakta tedavi yöntemi ile lokal anestezi altında gerçekleştirilir. İşlemin gerçekleştirilebilmesi için, soğutma sistemi olan bir elektrot ve RF jeneratörü kullanılır. Elektrot içerisinden pompa aracılığıyla salınan sirkülasyonu yapan soğutma sistemi ile radyofrekans enerjisinin etkin yayılımı sağlanır. Önemli anatomik komşuluklar %5 dekstroz yardımı ile disseke edilerek uzaklaştırılır. Elektrot, nodülün postero-inferioruna yerleştirilir ve “moving shot technique” yöntemiyle ablasyona başlanır.

Sistemin başlangıç ablasyon enerji gücü 25 W olarak ayarlanır ve ablasyondan ortalama 45 saniye sonra nodül içerisinde hiperekoik bölge görülünce, elektrodun yeri nodülün diğer kısımlarına doğru yer değiştirilir. Eğer hiperekoik bölge 45 saniye sonra görülmez ise, enerji gücü 5 W adımlarla artırılarak 60 W sınırına kadar yükseltilir. Tüm bölgeler hiperekoik görüntüledikten sonra işlem sonlandırılır.

Hastalar işlem sonrası yaklaşık bir saat gözlem altında tutulur, ardından kontrolleri yapılarak, oral analjezikler reçete edilerek, kontrole çağırılmak üzere taburcu edilir.

Mikrodalga Ablasyon (MWA) İşleminin Uygulanması

MWA yöntemi de, RFA tekniğinde anlatılmış olanlara benzer prensiplerle gerçekleştirilir. Sistem mikrodalga frekans ile çalışan ve 2.45 Ghz dalga boyunda güç üreten bir jeneratör ve buna bağlı olarak çalışan problardan oluşur. Jeneratör 60-140 W güç aralığında mikrodalga enerjisi üretebilen ve on saniyeden altı dakikaya üretilen enerjiyi kaybetmeden, sürekli enerji gönderebilen özelliklere sahiptir. Problemlerin ısı kontrolü mevcut olduğu için oluşan yüksek ısılar kontrol altına alınabilmektedir. MWA problemleri tek işlemde ortalama 1-6 cm boyutlarında nodüllerin ablasyonunu gerçekleştirebilir.

Nodülün lokalizasyonuna uygun olarak lokal anestezi altında, 2 mm boyutunda cilt insizyonu yapılarak, MWA probu USG altında işlem yapılacak nodülün postero-inferioruna yerleştirilir (şekil 3).



Şekil 3: *MWA probu USG altında işlem yapılacak nodülün posterio-inferioruna yerleştirilir*

Mikrodalga probunun tüm uzunluğunu görmek ve nörovasküler yapıları korumak için transisthmik girişim tercih edilir. MWA sırasında USG görüntülerinde hiperekojenik alanların görülmesi ablyasyon alanında sıcaklığın oluşmasını gösterdiğinden, MWA probu nodülün diğer kısımlarına doğru ilerletilerek ablyasyona devam edilir. Hastalar işlem sonrası yaklaşık bir saat gözlem altında tutularak, oral analjezikler reçete edilerek, kontrole çağırılmak üzere hastalar taburcu edilirler.

RFA ve MWA, benign tiroid nodüllerinin tedavisinde başarıyla uygulanan etkili yöntemlerdir. Ancak, bu tekniklerin daha da geliştirilmesi ve yaygınlaştırılması için bazı önemli noktalar gözden kaçırılmaması gereken noktalar aşağıdaki gibi özetlenmiştir.

1. Minimal İnvaziv Tedavi Yöntemlerinin Artan Önemi:

Benign tiroid nodülleri, giderek daha fazla kişiyi etkileyen bir sağlık sorunu olmaya devam ediyor. Nodüllerin büyüklüğü ve konumu, estetik kaygılara ve bası semptomlarına yol açabilir. Geleneksel cerrahi ve ilaç tedavilerinin yanı sıra, minimal invaziv tedavi yöntemleri, özellikle radyofrekans ablasyon (RFA) ve mikrodalga ablasyon (MWA), bu sorunun tedavisinde umut vadeden seçenekler haline gelmektedir.

2. Minimal İnvaziv Tedavilerin Avantajları:

Minimal invaziv tedavi yöntemleri, cerrahi müdahalelere kıyasla bir dizi avantaja sahiptir. Daha az komplikasyon riski taşırlar ve hastalar için daha hızlı iyileşme süreçleri sunabilirler. Bu nedenle, uygun hastalar için bu tedavilere yönelmek, hastaların yaşam kalitesini artırabilir.

3. Radyofrekans Ablasyon (RFA) ve Mikrodalga Ablasyon (MWA):

Radyofrekans ablasyon (RFA) ve mikrodalga ablasyon (MWA), termal ablasyon yöntemleri olarak benign tiroid nodüllerinin tedavisinde kullanılan iki ana seçenektir. RFA, yüksek frekansta elektrik akımı kullanırken, MWA elektromanyetik enerjiyi bir anten aracılığıyla hedef dokuya ileterek çalışır. Her iki yöntem de nodül içinde hücre tahribatını hedefler ve minimal invazivdir.

4. Ablasyonun Temel İlkeleri:

Ablasyon sırasında, dokunun sıcaklığı önemli bir rol oynar. Yüksek sıcaklıklar, hücre hasarına yol açar ve akut koagülasyon nekrozu meydana getirir. Bu, tedavinin temel mekanizmasıdır. Her iki yöntemde de, dokunun bu yüksek sıcaklıklara maruz bırakılması sağlanır.

5. Hasta Seçimi:

Tedavi seçenekleri belirlenirken hastaların özel ihtiyaçları ve beklentileri göz önünde bulundurulmalıdır. RFA ve MWA gibi minimal invaziv tedaviler, özellikle semptomatik hastalar için ideal seçeneklerdir. Hasta seçimi titizlikle yapılmalıdır.

6. İşlem Sonrası Bakım:

Hastalar, işlem sonrası yaklaşık bir saat boyunca gözlem altında tutulmalı ve ardından kontrolleri yapılarak taburcu edilmelidirler. Ayrıca, oral analjezikler gibi uygun tedaviler reçete edilmelidir.

7. Teknolojik İlerlemelerin Rolü:

Mikrodalga ablasyonun potansiyelini daha da artırmak için teknolojik ilerlemelere ihtiyaç vardır. Daha yüksek güç jeneratörleri, gelişmiş anten tasarımları ve daha etkili doku soğutma yöntemleri gibi ilerlemeler, bu tedavi yöntemini daha çekici hale getirebilir.

8. Gelecekteki Araştırmalar:

Minimal invaziv tedavi yöntemlerinin uzun vadeli etkinliği ve güvenilirliği konusunda daha fazla büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmalar, bu tedavilerin geniş çapta kabul edilmesine ve klinik uygulamalara daha fazla rehberlik etmeye yardımcı olacaktır.

Sonuç olarak, radyofrekans ablasyon (RFA) ve mikrodalga ablasyon (MWA) gibi minimal invaziv termal ablasyon yöntemleri, benign tiroid nodüllerinin tedavisinde önemli bir yere sahiptir. Öncelikle, hastaların seçimi ablasyon yöntemlerinin başarısını ve sonuçlarını etkileyen kritik bir faktördür. Hangi hasta adaylarının bu yöntemlere uygun olduğunu ve ne tür bir sonuç bekleyebileceklerini belirlemek için titiz bir şekilde klinik rehberlik yapılmalıdır. Bu, her hastanın bireysel ihtiyaçları ve beklentileri dikkate alınarak tedavi seçeneklerinin kişiselleştirilmesine yardımcı olur. Bu nedenle, klinisyenlerin hastalarını dikkatlice değerlendirmesi ve doğru tedaviyi seçmesi önemlidir. Bunun ötesinde, RFA ve MWA'nın benign tiroid nodüllerinin tedavisindeki rolünü daha iyi anlamak için daha fazla büyük ölçekli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu tür çalışmalar, tedavi sonuçlarını iyileştirmek ve hasta bakımını optimize etmek için rehberlik sağlayacaktır. Hem kısa vadeli hem de uzun vadeli sonuçları değerlendirmek için kapsamlı verilere ihtiyaç vardır. Teknolojik ilerlemeler de bu ablasyon yöntemlerini daha etkili hale getirebilir. Daha yüksek güç jeneratörleri, gelişmiş anten tasarımları ve daha etkili doku soğutma yöntemleri gibi ilerlemeler, bu yöntemleri daha cazip bir seçenek haline getirebilecektir. Ancak, bu teknolojik gelişmelerin sağlık ekonomisi ve uzun vadeli klinik verilerle dengelenmesi önemlidir. Tedavi maliyetleri ve uzun vadeli etkileri dikkate alınarak bu yöntemlerin yaygın kullanımının değerlendirilmesi gerekecektir.

KAYNAKLAR

- Bertram, J. M., Yang, D., Converse, M. C., Webster, J. G., & Mahvi, D. M. (2006). A review of coaxial-based interstitial antennas for hepatic microwave ablation. *Critical Reviews™ in Biomedical Engineering*, 34(3).
- Brace, C. L. (2010). Microwave tissue ablation: biophysics, technology, and applications. *Critical Reviews™ in Biomedical Engineering*, 38(1).
- Brace, C. (2011). Thermal tumor ablation in clinical use. *IEEE pulse*, 2(5), 28-38.
- Chu, K. F., & Dupuy, D. E. (2014). Thermal ablation of tumours: biological mechanisms and advances in therapy. *Nature Reviews Cancer*, 14(3), 199-208.
- Denys, A. L., Baere, T. D., Kuoch, V., Dupas, B., Chevallier, P., Madoff, D. C., ... & Doenz, F. (2003). Radio-frequency tissue ablation of the liver: in vivo and ex vivo experiments with four different systems. *European radiology*, 13, 2346-2352.
- Gillams, A. R., & Lees, W. R. (2005). CT mapping of the distribution of saline during radiofrequency ablation with perfusion electrodes. *Cardiovascular and interventional radiology*, 28, 476-480.
- Goldberg, S. N., Gazelle, G. S., Solbiati, L., Rittman, W. J., & Mueller, P. R. (1996). Radiofrequency tissue ablation: increased lesion diameter with a perfusion electrode. *Academic radiology*, 3(8), 636-644.
- Goldberg, S. N., Solbiati, L., Hahn, P. F., Cosman, E., Conrad, J. E., Fogle, R., & Gazelle, G. S. (1998). Large-volume tissue ablation with radio frequency by using a clustered, internally cooled electrode technique: laboratory and clinical experience in liver metastases. *Radiology*, 209(2), 371-379.
- Goldberg, S. N., Stein, M. C., Gazelle, G. S., Sheiman, R. G., Kruskal, J. B., & Clouse, M. E. (1999). Percutaneous radiofrequency tissue ablation: optimization of pulsed-radiofrequency technique to increase coagulation necrosis. *Journal of vascular and interventional radiology*, 10(7), 907-916.
- Pacella, C. M., Bizzarri, G., Guglielmi, R., Anelli, V., Bianchini, A., Crescenzi, A., ... & Papini, E. (2000). Thyroid tissue: US-guided percutaneous interstitial laser ablation—a feasibility study. *Radiology*, 217(3), 673-677.
- Jeong, W. K., Baek, J. H., Rhim, H., Kim, Y. S., Kwak, M. S., Jeong, H. J., & Lee, D. (2008). Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules: safety and imaging follow-up in 236 patients. *European radiology*, 18, 1244-1250.

- Knavel, E. M., & Brace, C. L. (2013). Tumor ablation: common modalities and general practices. *Techniques in vascular and interventional radiology*, 16(4), 192-200.
- Lee Jr, F. T., Haemmerich, D., Wright, A. S., Mahvi, D. M., Sampson, L. A., & Webster, J. G. (2003). Multiple probe radiofrequency ablation: pilot study in an animal model. *Journal of vascular and interventional radiology*, 14(11), 1437-1442.
- Livraghi, T., Goldberg, S. N., Monti, F., Bizzini, A., Lazzaroni, S., Meloni, F., ... & Gazelle, G. S. (1997). Saline-enhanced radio-frequency tissue ablation in the treatment of liver metastases. *Radiology*, 202(1), 205-210.
- Na, D. G., Lee, J. H., Jung, S. L., Kim, J. H., Sung, J. Y., Shin, J. H., ... & Baek, J. H. (2012). Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules and recurrent thyroid cancers: consensus statement and recommendations. *Korean journal of radiology*, 13(2), 117-125.
- Nikfarjam, M., Muralidharan, V., & Christophi, C. (2005). Mechanisms of focal heat destruction of liver tumors. *Journal of Surgical Research*, 127(2), 208-223.
- Paulet, E., Aubé, C., Pessaux, P., Lebigot, J., Lhermitte, E., Oberti, F., ... & Pereira, P. L. (2008). Factors limiting complete tumor ablation by radiofrequency ablation. *CardioVascular and Interventional Radiology*, 31, 107-115.



BÖLÜM 15

ORAL İMPLANTOLOJİDE Tİ-BASE

Oğuzhan GÖRLER¹, Hüseyin Anıl BANAZLI²

1 Doç. Dr., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, e-posta: oguzhangorler@gmail.com 0000-0001-6545-8811

2 Uzm Dt., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, e-posta: huseyanilbanazli@gmail.com

İmplant Tedavisinde Endikasyonlar ve Kontraendikasyonlar *Endikasyonlar*

Diş eksikliğinin büyüklüğüne göre 4 ana endikasyon vardır:

1. Total dişsizlik
2. Serbest sonlanan çeneler
3. Tek diş eksiklikleri
4. Büyük dişsiz boşluklar olarak tanımlanabilir (1).

Kontraendikasyonlar

Cerrahi operasyon anında veya sonrasında hastanın ve uygulama alanının medikal prognozunu olumsuz etkileyebilecek kontrol altında olmayan sistemik hastalık, ilaç, patoloji vb. varlığında implant uygulaması kontraendike olabilmektedir. Bunlar;

- Yeni geçirilmiş miyokard enfarktüsü,
- Generalize sekonder osteoporoz,
- Kontrol altında olmayan diabetes mellitus,
- Radyoterapi tedavisi gören hastalar,
- Kronik ve ağır alkolizm,
- Uzun süre immunsupresan ilaç kullananlar,
- Ağır kan ve bağ dokusu hastalıkları,
- İntravenöz bifosfonat kullanan hastalar olarak özetlenebilir.

İmplant Başarı Ölçütleri

Oral implantolojinin klinik sonuçları hasta ve hekim için implant sistemleri ve tedavileri arasında bir kıyaslama yapmak ve diğer hekimlerin tecrübelerinden faydalanmak açısından önem taşımaktadır. Ancak sonuçların güvenilir olması ve uzun süreli başarıları tanımlayabilmesi için objektif, sistemden bağımsız ve bilimsel olarak dünyaca kabul edilmiş belli kriterlere ve standartlara uygun olarak hazırlanması gerekmektedir (2).

1978'den itibaren farklı araştırmacılar tarafından, klinik ve radyolojik parametrelerin referans alındığı çok sayıda kriter tanımlanmıştır. Günümüzde en çok kullanılan başarı kriterleri Albrektsson ve ark.'nın kriterleridir (3). Bunlar;

- Dental implantta mobilite olmamalı,
- Radyografilerde peri-implant alanda radyolüseni olmamalı,
- Fonksiyonun ilk yılından sonra vertikal kemik kaybı yıllık 0,2'den az olmalı,
- Ağrı, parestezi veya enfeksiyon olmamalı,
- İmplantın güvenilir olması için yukarıda belirtilen başarı kriterlerini beş yılın sonunda en az %85, on yılın sonunda en az %80 oranında sağlamalıdır (4-6).

İmplant Destekli Sabit Protez Bileşenleri

Dental implant destekli protetik tedavi planlaması düşünülen parsiyel veya tam ark dişsiz bireylerde, sağkalım oranı yüksek, estetik, fonetik ve fonksiyon özellikleri bakımından başarılı restorasyonların uygulanması amaçlanmaktadır (7). Dental implant bileşenlerinin (gövde, dayanak vidası, dayanak ve restorasyon) geometrik tasarımları, mekanik özellikleri ve uygulama yapılan biyomekanik alan büyük önem taşımaktadır (8).

Dayanaklar

Protetik restorasyonlar dental implant gövdesine bağlanırken dayanak adı verilen ara bileşenler kullanılmaktadır. Genellikle bu ara bileşenler implant gövdesine ek vida ile sabitlenmektedir. Dayanaklar dental implantların ağız boşluğuna açılan kısmıdır. Dayanaklar protetik restorasyonlara tutuculuk, mekanik destek sağlaması gibi özelliklerinin yanında, ideal dişeti çıkış profiline oluşturulması, kemik yapısı ile ağız ortamı arasında bariyer görevi görmesi, estetik olarak sonuca etki edebilmesi gibi önemli özelliklere sahiptir (9,10). Dayanaklar materyal, tasarım, implant gövdesi ile bağlanma türüne göre sınıflandırılmaktadır. İmplant destekli protezlerde geçmişten günümüze dayanak olarak kullanılmış temel 3 materyal titanyum, alümina ve zirkonyadır. Alümina, klinik ve laboratuvar araştırmalarının sonucunda düşünüldüğü kadar dirençli olmaması, titanyuma oranla üretim aşamalarının daha fazla teknik hassasiyet gerektirmesi ve radyolüsent görüntü vermesi sebebiyle alternatif bir materyal arayışı başlamıştır (11).

A-) Titanyum Dayanaklar

Mükemmel biyouyumluluğu ve yüksek mekanik özellikleri, dayanak materyali olarak titanyumun tercih edilmesinde önemli etkenlerdir. Dayanak materyali olarak kullanılan titanyumun başarısı, uzun dönem klinik

çalışmalar ile kanıtlanmıştır. Titanyum dayanaklarda en sık karşılaşılan komplikasyon ise vida gevşemesidir (12,13). Titanyum, ince dişeti biyotipine sahip hastalarda gri renk yansıması, seramik restorasyonlarda ise renk uyumunun bozulması gibi estetik problemlere neden olabilmektedir (14,15). Bu nedenle ön bölgeye uygulanan implant destekli protetik restorasyonlarda titanyum dayanakların kullanımı sınırlı kalmaktadır.

B-) Seramik Dayanaklar

Estetik beklentiler nedeniyle titanyum dayanaklara alternatif olarak tam seramik dayanaklar önerilmiştir (16,17). Seramik dayanaklar, metal dayanaklar ile karşılaştırıldığında daha iyi estetik ve biyolojik özelliklere sahiptir. İnce dişeti biyotipine sahip hastalarda estetik olarak daha iyi sonuçlar vermektedir. Daha az plak retansiyonu sağlar (17). Ancak seramik dayanaklar çekme tipi kuvvetlere karşı dayanıklılığının düşük olması, metal dayanaklara göre daha kırılabilir yapıda olmasına neden olmaktadır (18). Seramik dayanaklara alümina ve zirkonyadan üretilmiş dayanaklar da dahil edilmektedir. Alümina dayanaklar, sinterize edilmiş ve saflaştırılmış AIO2 seramik çekirdeklerinden üretilmektedir. Titanyum dayanaklara göre daha estetik olmasına rağmen kırılabilir yapıları nedeniyle klinik uygulamalarda tercih edilmemektedir (19). 1997 yılında Wohlwend ve Schaerer (20), 2004 yılında ise Glauser ve ark. (13), itriyum ile stabilize zirkonyadan (YTZP) dayanaklar üretmişlerdir. Zirkonya dayanaklar, alümina dayanaklara kıyasla 2 kat daha fazla kırılma direncine sahiptir. Ancak Stimmelmayer ve ark. yaptıkları çalışma ile zirkonya dayanakların titanyum dayanaklara göre implant dayanak arayüzünde daha fazla aşınmaya neden olduğunu bildirmiştir. Bu durum, zirkonyanın knoop sertlik derecesinin titanyuma oranla yüksek olmasına bağlanmaktadır (20). Ayrıca titanyumdan üretilen dayanaklarda en sık görülen komplikasyon vida gevşemesi iken zirkonyadan üretilmiş dayanaklarda daha çok vida gevşemesi, zirkonya dayanağın kırılması, titanyumda aşınma olarak bildirilmiştir. Bu nedenle seramik materyalleri kullanılan restorasyonlarda görülen mekanik komplikasyonlar, daha yıkıcı ve çözülmesi zor olarak belirtilmiştir (20-23).

C-) Hibrit Dayanaklar

Zirkonya dayanak-implant bağlantısında görülen kırık ve aşınmaların titanyum ve zirkonyum dioksit materyallerinin sertlik değerlerindeki farklılıktan kaynaklandığının deneysel araştırmalarla kanıtlanması ve bu mekanik komplikasyonun giderek yaygınlaşması sebebiyle üretici firmalar dayanak-implant bağlantısının titanyum bir boyun ile sağlandığı ve bu titanyum platform üzerine zirkonya dayanağın oturtulduğu yeni bir sistem oluşturmuşlardır. Bu sisteme 'hibrit dayanak' denmekte ve titanyum dayanakların sağlamlığı ile zirkonya dayanakların estetik özelliklerinin birleştirildiği bir tasarım olarak günümüzde tercih edilmektedir (24). Titan-

yum implant gövdesi ile temas eden dayanak taban platformunun titanyum olması ile zirkonya dayanaklarda görülen aşındırma ve kırılmanın önüne geçilmesini sağlar. Estetik beklentilerin yüksek olduğu ön bölge restorasyonlarda da titanyum tabanın gri rengi zirkonya kaide ile kapatılmaktadır. Bu sayede restorasyonun dişeti bölgesinde daha estetik ve daha biyouyumlu zirkonya materyali kullanılmış olur (24). Hibrit dayanakların, prefabrik zirkonya, kişiselleştirilmiş zirkonya dayanaklar ile karşılaştırdığı çalışmaya hibrit dayanaklar daha yüksek kırılma direnci göstermişlerdir (25). Hibrit dayanakların dayanıklılık özelliklerinin tek parça zirkonya olanlara oranla daha fazla olduğunun görülmesiyle birlikte implant firmaları mevcut implant boyutlarına uygun olarak kullanılmak üzere 'Ti-base' adını verdikleri titanyum dayanakları üretmeye başlamışlardır.

Dayanak-Restorasyon Bağlantısı

İmplant destekli sabit protetik restorasyonlarda dayanak ile restorasyon bağlantısı siman veya vida aracılığı ile olmaktadır. Literatürde, retrospektif olarak yapılan bir araştırmaya göre dental implantlarda 10 yıllık sağkalım oranı %98,8 iken implant destekli protetik restorasyonlarda sağkalım oranı ise %95 olarak rapor edilmiştir (26). Bir sistematik derlemeye göre, siman tutuculu implant destekli protetik restorasyonlar için beş yıllık sağkalım oranı %96,03, vida tutuculu implant destekli protetik restorasyonlar için ise %95,55 olarak rapor edilmiştir. Ancak komplikasyon açısından iki bağlantı tipi de değerlendirildiği zaman, siman tutuculu implant destekli protezlerde biyolojik komplikasyonların, vida tutuculu implant destekli protezlere göre daha sık görüldüğü rapor edilmiştir (27). Sonuç olarak bağlantı tipi, implant sağkalım oranına etki etmese de, protez başarısını ve biyolojik komplikasyon oranını etkilediği anlaşılmaktadır (28).

A-) Siman Tutuculu Restorasyonlar

Siman tutuculu protezlerde, dayanak ile restorasyon arası siman boşluğu sayesinde daha kolay pasif uyum elde edilmektedir (27,28). Vida çıkış deliği bulunmadığı için oklüzal düzenlemeler daha kolay yapılmaktadır. Ancak siman tutuculu protezlerde dayanak basamağı dişeti seviyesinden çok derinde konumlanır ise simantasyon sonrasında siman artıklarının temizliği mümkün olmayabilir. Yeterli temizlik yapılamadığı durumlarda ise peri-implantitis, peri-mukozitis gibi periodontal hastalıklarının oluştuğu rapor edilmiştir (29,30). Üstelik siman tutuculu protezlerin zarar görmeden çıkarılması oldukça zordur. Bu duruma çözüm olarak protezlerin geçici siman ile simantasyonu önerilmektedir. Ancak geçici simanların düşük gerilme direnci, sızıntı riski ve yüksek çözünürlük oluşması gibi dezavantajlı özellikleri vardır. (30-34). Siman tutuculu protetik restorasyonların laboratuvar aşamalarında geleneksel teknikler kullanılır, ekonomiktir ve özel eğitim gerektirmez.

Siman tutuculu restorasyonların endikasyonları

- Dayanak basamağı, dişeti sınırı arası mesafenin 1.5 mm'den daha az olduğu

durumlarda,

- Bukko-lingual açılanmanın fazla olduğu implantlarda,

- Kısa dişsiz mesafeye sahip köprülerde,

- Oklüzal tablanın dar olması istenen restorasyonlarda tercih edilir.

B-) Vida Tutuculu Restorasyonlar

Vida tutuculu protetik restorasyonlarda pasif uyumun istenilen şekilde hazırlanması zor olabilmektedir. Pasif uyumun olmadığı restorasyonlarda, kemik rezorpsiyonu, vida gevşemesi gibi mekanik ve biyolojik komplikasyonlar oluşmaktadır (35,36). Ayrıca vida tutuculu protetik restorasyonlar, siman tutuculu protetik restorasyonlara göre 4 kat daha maliyetli olduğu rapor edilmiştir (37). Vida çıkış deliğine yakın seramik yapısında çatlak-kırık gibi sorunlar oluşabilmektedir. Bukko-lingual olarak fazla açılanmış implantlarda vida çıkış deliğinin bukkal yüzeyde olması estetiği olumsuz yönde etkileyebilmektedir (38). Bu dezavantajlarına rağmen vida tutuculu implant destekli restorasyonların birçok avantajlı özellikleri de vardır. Bunlar;

1. İnteroklüzal mesafenin yetersiz olduğu vakalarda rahatlıkla kullanılabilir. Bu sayede siman tutuculu protezlerde görülen kron veya dayanak boyunun yetersiz olmasına bağlı desimantasyon sorunu elimine edilmiş olur (39).

2. Protezin tamir edilmesi gerektiğinde, diş veya dişetine uygulanmak istenen cerrahi ve restoratif tedavilerde restorasyon rahatlıkla çıkarılabilir (37,40). Protez ve periodontal bakımın kolaylıkla yapılması sayesinde uzun dişsiz boşluklara sahip alanlarda vida tutuculu protezler önerilmektedir.

3. Vida tutuculu protezlerin klinik uygulamaları, özellikle de protez teslim aşaması siman tutuculu protezlere göre daha kısa sürmektedir. Simantasyon aşamasında izolasyonun sağlanması, simanın hazırlanması ve uygulanması uzun sürebilmektedir. Simantasyon sonrasında dişeti cep derinliğinin fazla olduğu bölgelerde siman artıklarının temizlenmesi oldukça zordur (38). Siman tutuculu protezlerde siman artıklarının tespit edilmesi ve protezin kontrol amacıyla protezin çıkarılması her zaman mümkün olmayabilir. Bu durum periodontal enfeksiyonlara ve alveolar kemik seviyesinin azalmasına bağlı olarak implant kaybı gibi ciddi problemlere neden olmaktadır.

Vida tutuculu restorasyonların endikasyonları

- İnteroklüzal mesafenin yetersiz ancak 4 mm'den fazla olduğu durumlarda,
- Mezial veya distal uzantıya sahip sabit bölümlü protezlerde,
- Uzun dişsiz mesafeye sahip köprülerde,
- Restorasyonların onarım ve bakımının yapılması istenen vakalarda,
- Dişeti çıkış profilinin ve şekillendirilmesinin yapılabilmesi amacıyla,
- Dayanak basamağı ile dişeti seviyesi arası mesafenin derin olduğu durumlarda siman artığından kaçınmak amacıyla tercih edilmektedir.

İmplant Destekli Protetik Restorasyonlar

Dişsiz alanın ve hastanın ihtiyacına göre birçok implant destekli protetik restorasyon seçeneği vardır. Misch, İmplant destekli protetik restorasyonları restorasyonun tasarımı ve konturu açısından (41) şu şekilde sınıflandırmıştır:

SP1: Doğal bir diş görünümünde, sadece kronun yerini alan sabit restorasyonlar,

SP2: Kron ve kökün bir kısmının yerini alan sabit restorasyonlar,

SP3: Eksik kronlar, dişeti ve dişsiz bölgenin yerini alan sabit restorasyonlar,

HP4: Hareketli protezlerdir. Tamamen implant destekli overdenture protezler

HP5: Hareketli protezlerdir. İmplant ve yumuşak doku destekli overdenture

protezler

Tam Seramikler

Diş hekimliğinde kullanılan seramikler temel olarak feldspar, kaolin ve kuartztan oluşur. Çekirdek yapısı ise silisyum tetrahedraldir (SiO₄). Feldspar içeriğin %70-90'ını oluşturarak porselene yarı şeffaflık ve form kazandırır (42). Kuartz (Silika, SiO₂), porselene desteklik sağlar (42,43). Kaolin, su ile yapışkan bir hal alarak materyalin işlenebilirliğini sağlar. Ayrıca düşük miktarda kaolin seramiğe opaklık verir. Seramiğin yapısında metal oksitler, cam modifiye ediciler, opaklaştırıcı ajanlar ve renk pigmentleri de bulunur (43).

Sabit protetik tedavilerde metal alaşımları uzun yıllar başarıyla kullanılmaktadır. Genellikle metal altyapı üzerine feldspatik seramik veneer işlenerek metal destekli seramik restorasyonlar elde edilmektedir (42,43). Altın standart kabul edilen bu restorasyonların alerjik reaksiyonlar, dişetinden renk yansımaları, dişeti dokusuna ve dişeti oluşu sıvısına metalik iyon salınımı gibi dezavantajları ve estetik talebin günden güne artması nedeniyle araştırmacılar tam (metal desteksiz) seramik sistemlere yönelmiştir (44).

Feldspatik seramiklerin %15-25 oranında lösit içermesi düşük termal kontraksiyon katsayısına ve metal altyapı ile bu sayede seramik üst yapı arasında sıkıştırma kuvvetlerine neden olur. Soğuma esnasında seramik içerisinde oluşan baskı ve çekme kuvvetleri mikro çatlaklara ve materyalin mekanik özelliklerininin zayıflamasına neden olur. Feldspatik seramikler, dental seramikler içinde en zayıf seramiklerdir (45).

Lösit içerikli seramiklerde yapının %40'ını tek tip lösit kristalleri oluşturmaktadır. Konvansiyonel feldspatik seramikler ile karşılaştırıldığında büzülme oranı, porozite ve kırılma daha az olur (46). Lityum disilikat seramikler ise yapı %70 oranında lityum disilikattan oluşur. Lityum disilikat yapısı, plaka şeklinde düzensiz kristallerden oluşmaktadır. Bu sayede mikroçatlaklar materyal içerisinde yayılırken yönü değişebilmektedir. Bu durum seramiğin kırılma dayanımını arttırmaktadır (47). Zirkonya ile güçlendirilmiş lityum silikat seramikler, lityum silikat seramik yapısına %10 oranında zirkonyum kristallerinin eklenmesiyle geliştirilmiştir (48). Zirkonya, materyalin mekanik özelliklerini 3 kata yakın artırır ve homojen yapı oluşturur (48). Florapatit içerikli seramiklerde ise materyalin yapısına eklenen farklı boyutlara sahip florapatit kristalleri sayesinde seramiğin translusensi, opasite ve parlaklığı gibi optik özellikleri değiştirilmektedir (49). Cam infiltre seramikler, slipcast tekniği ile üretilir. Alüminyum oksit kopinge lantum camı infiltrasyonu yapılarak seramik yapıda çatlak oluşumu önlenerek materyalin dayanıklılığı artırılır (50,51). Polikristalin seramiklerde sıkı ve düzenli yapıda sıralanan kristaller dayanıklılığı artırarak çatlak oluşumunu azaltır. Ancak opak yapıda olmaları ve işlenebilirliğinin zor olması gibi dezavantajları vardır (52).

Rezin matris seramiklerde, polimer infiltrasyonu ile kompozit rezinler ile seramiklerin üstün özellikleri birleştirilmiştir (53). Rezin, materyaldeki stres dağılımını etkileyerek marjinal alanlara iletilmesini engeller. Cam seramik partikülleri ise oluşabilecek elastik deformasyonu engelleyerek yapıya desteklik sağlar.

Seramik sistemlerde alt ve üst yapı şeklinde tabakalı üretilen seramik sistemlerde görülen chipping, delaminasyon ve laboratuvar sürecinin uzun olması gibi dezavantajlar, tek tabakadan oluşan monolitik tasarımın gelişmesine neden olmuştur (54). Bu sistemde zirkonya seramik ve lityum disilikat

seramikler gibi kırılma direnci yüksek materyaller kullanılsa da kırılğan yapıları nedeniyle uygulama alanları ön dişlerle sınırlı kalmıştır (55).

Zirkonya

Grimsi renkte, metalik bir element olan zirkonyum (Zr) uzun bir süre seramiklerde pigment materyali olarak kullanılmıştır (56). Zirkonyum, doğada saf halde bulunmaz; zirkonyum silikat ($ZrSiO_4$, Zirkon) ve zirkonyum oksit (ZrO_2 -zirkonyum dioksit, zirkonya) gibi birçok farklı bileşik halinde bulunur. Bu bileşikler uranyum ve toryum gibi kararsız radyonüklid elementler içerdikleri için radyoaktifler ve direkt olarak kullanılmazlar (57). Uzun ve karmaşık işlemlerden sonra saf zirkonya tozları elde edilir ve seramik biyomateryali olarak kullanılabilir (58).

Zirkonyanın (Zirkonyum Dioksit) Mikro Yapısı

Stabil Olmayan Zirkonya

Zirkonya polimorf bir yapıdadır ve üç farklı faz yapısında bulunabilir (59,60).

Bunlar;

1. Monoklinik (m)
2. Tetragonal (t)
3. Kübik (k)

Zirkonya oda sıcaklığında monoklinik, $1170^{\circ}C$ - $2370^{\circ}C$ sıcaklıkları arasında tetragonal, $2370^{\circ}C$ 'den sonra ise kübik faz yapısındadır (61). Zirkonyanın faz yapısı stabil olmadığı için ısı uygulamaları ile kolaylıkla fazlar arasında geçiş yapabilmektedir (62). Sıcaklık artışı ile odası ısısında monoklinik fazda olan zirkonyum dioksit tetragonal faza geçer ve materyalde %5 oranında hacimsel kayıp oluşur. Sıcaklığın azalması ile %34 oranında hacimsel artış oluşur ve tetragonal fazdan monoklinik faza geçiş yapar (63). Hacimsel artış ile birlikte materyal içerisinde var olan çatlakların uç kısımlarında baskı gerilimleri meydana gelir. Baskı gerilimleri, çatlakların ilerlemesini ve büyümesini engelleyerek materyalin direncini artırır (64). Bu nedenle zirkonyum dioksit oda sıcaklığında tetragonal fazda bulunması gereklidir. CaO , MgO , Y_2O_3 gibi metal oksitler ile tetragonal yapının oda sıcaklığında stabilizasyonunu sağlar. Ayrıca stresin dağılımının kontrol altına alınır ve materyalin sertliği artırılır (65).

Dönüşüm Doygunluğu

Mikromekanik çatlakların zirkonya yapısı içerisinde ilerlemesi sıra-

sında absorbe edilen enerjiye doyumluk denir (66). Zirkonya yüzeyinde gerilim streslerinin varlığında tetragonal fazdan monoklinik faza geçiş dönüşümü gerçekleşir. Faz dönüşümü sırasında materyalde oluşan hacimsel artış, gerilim streslerine karşı baskı streslerinin oluşmasına neden olarak çatlak ilerleyişine karşı materyalin direncini artırarak zirkonyaya sertlik kazandırır. Bu direnç kapasitesine dönüşüm doyumluğu denir (67,68). Ancak literatürde, materyalde oluşan stresler dönüşüm doyumluğunu aştığında zirkonyanın mekanik özelliklerinin olumsuz etkilendiği yönünde araştırmalar bulunmaktadır (69,70).

Parsiyel Stabilize Zirkonya (PSZ)

Faz dönüşümleri sırasında strese bağlı oluşan çatlakları engellemek için stabilize edici oksitler (CaO, MgO, Y₂O₃) eklenerek oda sıcaklığında zirkonyanın faz stabilizasyonu sağlanmaktadır. Bu sayede tetragonal faz geçişi 1000 C°'nin üzerine çıkar ve oda sıcaklığında kübik ile tetragonal fazın karışım hali olan yarı stabil zirkonya elde edilir (71).

Tam Stabilize Zirkonya (TSZ)

Saf zirkonya materyaline %7,9 CaO, %5,86 MgO, %13,75 Y₂ gibi metal oksitlerin ilavesiyle elde edilir. Oda sıcaklığında kübik faz yapısında bulunur ve 2500 C°'ye kadar faz dönüşümü gerçekleşmez. Tam stabilize zirkonya materyalinin darbe direnci, dayanıklılığı ve ısıl değişim dayanımı düşüktür. Kübik faz yapısında olduğu için sinterleme sıcaklığı yüksektir (72,73).

Yttrium İle Stabilize Zirkonya (Y-TZP)

Saf zirkonyanın yttrium oksit (Y₂O₃) ile stabilizasyonu sonucunda dış hekimliğinde kullanılan tetragonal zirkonya polikristali (Y-TZP) elde edilir (74). Y-TZP korozyon direnci, sertlik, elastisite modülü, düşük ısı iletkenliği gibi üstün fiziksel ve kimyasal özellikleri ile ISO 13356 kriterlerini karşılamaktadır (72,75).

Y-TZP ile ilgili yapılan araştırmalarda, fibroblastlar ve diğer kan hücreleri üzerinde herhangi bir sitotoksik, onkogenik ve mutajenik etki göstermemiştir. Materyal hakkında lokal ve sistemik hiçbir yan etki bildirilmemiştir (76,77). Zirkonya, yüksek fiziksel ve kimyasal özelliklerine rağmen opak yapısı nedeniyle estetik problemlerin çözümünde yetersiz kalabilmektedir. Bu nedenle genellikle üst yapı porseleni ile birlikte kullanılır. Ancak zirkonya altyapı ile porselen üst yapı arasındaki bağlantı sorunları ve porselende oluşabilen kırık ve çatlaklar, retorasyonların uzun dönem

başarı oranını azaltır (78). Başarı oranını artırmak ve laboratuvar aşamalarını kısaltmak amacı ile üst yapı porseleni kullanılmadan monolitik zirkonya (tek parça, tam kontur) restorasyonlar üretilmiştir.

Monolitik Zirkonya

Monolitik zirkonya, tam veya full kontur, anatomik kontur, tek parça isimleriyle literatürde belirtilmektedir (79,80). Zirkonyanın bu tasarımında ek bir üst yapı porselenine ihtiyaç duyulmadan tek parça kron şeklinde üretilimi yapılmaktadır. Bu sayede uzun ve karmaşık laboratuvar işlemlerinin kısaltılmaktadır.

Saf zirkonya materyali kısmi olarak itriyum ile stabilize edilerek üretilir. Bu durum materyale yüksek bükülme direnci (1570 MPa), yüksel boyutsal stabilite ve yüksek ısı dayanım kabiliyeti (2600 C°) kazandırır (81). Bu sayede monolitik zirkonyada, diğer zirkonya kor ve üst seramik tasarımında görülen chipping, delaminasyon ve kırık gibi mekanik komplikasyonların oluşma riski daha aza indirgenmiştir (82,83). Monolitik zirkonya, yüksek mekanik özellikleri sayesinde diğer veneer ve tek parça seramik restorasyonlara göre daha ince hazırlanabilir. Özellikle restorasyon kalınlığı oklüzalda 0.5 mm'ye kadar azaltılarak konservatif dış preparasyonu yapılabilir. İmplant destekli monolitik zirkonya protezlerde ise 0.7 mm'ye kadar oklüzal kalınlık hazırlanabilir (84,85).

Monolitik zirkonya materyaline eklenen bazı maddeler ve ısı uygulamaları ile yüksek translusensi elde edilmiştir (81,82) Bu sayede monolitik zirkonya materyali, hem yüksek mekanik özellikleri sayesinde posterior bölgede ve hem de yüksek estetik özellikleri sayesinde anterior bölgede kullanılabilir. Yapılan bir çalışmada, aşınma dirençlerinin doğal dişe çok yakın olduğu, bu yüzden karşıt dişe abrazyona neden olmadığı belirtilmiştir (86).

Monolitik zirkonya restorasyonlar, uzun gövdeli sabit restorasyonlarda, tam ark sabit restorasyonlarda, interoklüzal mesafenin yetersiz olduğu vakalarda, post kor restorasyonlarda, inley ve onley restorasyonlarda, implant destekli restorasyonlarda uygulanmaktadır (87,88).

Dış Hekimliğinde CAD/CAM Teknolojisi

Bu sistemlerin dış hekimliğinde ilk kullanımı 1988 yılında CEREC sistemi ile başlamıştır (89). 2000 yılında CEREC 3 (Sirona Dental Systems GmbH, Bensheim, ALMANYA) sisteminin gelişmesi ile birlikte CAD/CAM günlük klinik uygulamadaki yerini almıştır (90). Çok sayıda laboratuvar aşaması gerektiren konvansiyonel seramik restorasyonlara göre CAD/CAM ile daha hızlı ve daha homojen restorasyonlar üretilmek-

tedir (91). Teknolojinin gelişimi ile Cicero, Prodera, Celay, Duret, DCS, Precident, Lava, Everest, Cercon gibi birçok CAD/CAM sistemi geliştirilmiştir (92). Seramik veya zirkonya bloklar frezler yardımı ile aşındırılarak restorasyonun üretilmesine eksiltme (milleme veya aşındırma) denmektedir (93). Zirkonya blokların CAD/CAM sistemleri ile frezelenmesi 2 farklı teknikle yapılmaktadır. Bunlardan yumuşak frezeleme tekniği pre-sinterize bloklarda, sert frezeleme tekniği ise sinterlenmiş blokların şekillendirilmesinde kullanılmaktadır (94). Zirkonya blokların yumuşak frezeleme tekniği ile aşındırılmasından sonra elde edilen restorasyonlar yüksek sıcaklıkta sinterize edilerek üretim tamamlanmaktadır. Sinterizasyon aşamasında restorasyonlarda %25 oranında küçülme gerçekleşmektedir. Ancak sert frezeleme tekniğinde ise, zirkonya blokların önceden sinterize edilmesi sayesinde aşındırma sonrasında herhangi bir sinterizasyon aşaması gerektirmez (95).

Dış hekimliğinde alanında CAD/CAM sistemleri üretim bileşenlerinin konumuna bağlı olarak üç farklı üretim metodu bulunmaktadır. Hasta başında üretim yapılan sistemler CEREC ve EVOLUTION, laboratuvarında üretim yapılan sistemler CEREC IN LAB, DCS PRECİFIT, CERCON ve EVEREST, bir merkezde yapılan üretim yapılan sistemler ise PROCERA, LAVA, TURBODENT olarak belirtilebilir (96,97). CAD/CAM sistemleri tarayıcı, yazılım ve donanım adı verilen 3 temel unsurdan oluşmaktadır (96).

Tarayıcı (Scanner)

Uygulama yapılmak istenen 3 boyutlu fiziksel yüzeyi (dış, dayanak, vb.) dijital veri olarak bilgisayar ortamına aktarılmasını sağlayan tarayıcı kısımdır. Üretilen olan restorasyon için tarayıcıdan alınan verilerin doğruluğuna bağlı olduğu için dijital tarayıcı CAD/CAM sistemlerinin en önemli bileşenidir (98). Sert ve yumuşak dokuların dijital ölçüsünün alınmasında kullanılan ağız içi tarayıcı, beyaz ışık veya lazer ışığı kullanılan optik tarayıcı, model üzerinde yakut bir küre kullanılarak uygulanan mekanik tarayıcı olmak üzere üç farklı tarayıcı çeşidi bulunmaktadır (99-101).

Yazılım (Software)

Restorasyonların üç boyutlu planlama ve tasarımlarının yapıldığı bileşendir. Farklı çeşitlerde parsiyel sabit veya full sabit restorasyonların altyapı ve üstyapılarının tasarımı, inley, onley, overley gibi sabit restorasyonların tasarımı da yapılabilmektedir (102). Yazılımda hazırlanan restorasyon tasarımı farklı tür formatlarda iletilebilmekte ve depolanabilmektedir. Genellikle tasarım üretiminin yapıldığı donanım bileşenine STL (standard transformation language) veri formatında iletilmektedir (103).

Donanım (Hardware)

Tasarımları tamamlanan restorasyonların, bloklardan frezeleme (milling) ile üretiminin tamamlandığı ünitedir (104). Frezeleme üniteleri, aşındırma eksenine göre 3 eksenli, 4 eksenli ve 5 eksenli olmak üzere 3'e ayrılmaktadır (98). 3 akslı frezeleme üniteleri X, Y, Z eksenlerinde frezeleme yapabilmektedir. Ekonomik, daha hızlı üretim gibi avantajlara sahip bu ünitelere inLab (Sirona), Lava (3M ESPE), Cercon brain (DeguDent) örnek olarak verilebilir. 4 akslı frezeleme ünitelerinde ise blok materyalinin yerleştirildiği tabla sınırsız eksen hareketi yapabilmektedir. Bu durum, dikey mesafede daha uzun sabit protezlerin üretimine olanak sağlar ve üretimi hızlandırır. Zeno (Wieland-Imes) bu ünitelere örnek olarak verilebilir. 5 akslı frezeleme ünitelerinin ise diğer frezeleme ünitelerine göre farkı ise freze kolu da rotasyon kabiliyetine sahiptir ve karmaşık tasarıma sahip restorasyonların üretimine olanak sağlar. Everest Engine (Kavo), HSC (Et-kon) 5 akslı frezeleme üniteleri olarak örnek verilebilir (98). Frezeleme aşaması ise kuru veya ıslak frezeleme olmak üzere 2'ye ayrılmaktadır. Metal ve seramik blokların aşındırılması esnasında materyalin ve aşındırıcı uçların aşırı ısınmasını engellemek için soğuk sprey ile ıslak aşındırma yapılmaktadır (98).

Simantasyon Yöntemleri ve Farklı Yüzey İşlemleri

Simantasyon, restorasyonun uzun süre ağızda kalmasını sağlamak amacıyla dayanak diş veya dayanak ile restorasyon arasındaki boşluğun kapatılarak bağlantı oluşturulmasıdır. Simantasyonda restorasyonun geçici veya daimi retansiyonunu sağlayan yapıştırıcı ajanlara siman denir. İmplant destekli protetik restorasyonların simantasyonunda kullanılacak olan siman materyalinin kimyasal ve fiziksel özellikleri göz önünde bulundurulmalıdır.

İmplant destekli sabit protezlerin yapıştırılmasında kullanılan simanlarda olması

istenilen özellikler (105-107):

1. Periimplant dokularda alerjik ve immün yanıtı neden olmamalı, biyouyumlu olmalıdır.
2. Düşük çözünürlüğe sahip olmalıdır.
3. Çok yüksek retansiyon oluşturmamalı, gerektiğinde protezin çıkarılabilmesine olanak tanımalıdır.
4. Antimikrobiyal etki oluşturmalıdır.
5. Siman artıklarının tespiti ve temizlenebilirliği kolay olmalıdır.

6. Sertleşme süresi mümkün olduğunca kısa, çalışma süresi ise uzun olmalıdır.

7. Kolay manipüle edilebilmelidir.

Günümüzde klinikte uygulanan çoğu siman, mekanik açıdan başarısını kanıtlamıştır. Simanlar daimi ve geçici simanlar olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Karşılatırmalı çalışmalarda implant destekli protetik restorasyonların daimi simantasyonu için çinko-fosfat, çinko polikarboksilat, cam iyonomer ve self-cure rezin simanlar standart olarak kabul edilir (108,109). Bazı araştırmacılar ise siman tutuculu implant destekli protetik restorasyonların sert ve yumuşak dokuların zarar görmeden çıkarılabilmesi amacıyla geçici simanları daimi simanlara alternatif olarak önermektedir (110,111).

Geçici simanlar, simantasyon sonrasında siman artıklarının kolayca temizlenebilmesi, yeterli tutuculuk sağlayabilmesi, mekanik ve biyolojik dokulara zarar vermeden çıkarılabilmesi gibi bazı avantajlara sahiptir. Ancak çözünürlüğünün daimi simanlara göre daha fazla, tutuculuğunun ise daha az olması ve radyolusent görüntü vermesi gibi bazı dezavantajları vardır.

Geçici ve daimi simanlar gerilme mukavemeti açısından kıyaslandığında en az tutucu olandan en çok tutucu olana doğru sıralaması; ojenolü veya ojenolsüz çinko oksit, çinko polikarboksilat, cam iyonomer, rezin modifiye cam iyonomer, çinko fosfat ve rezin siman şeklinde olur (112). Siman seçiminde, özellikle daimi simantasyon uygulamasından sonra siman artıklarının kolay temizlenebilmesi ve Ti dayanaklara verilebilecek olası hasar dikkate alınmalıdır. Çinko fosfat, cam iyonomer ve rezin siman ile yapılan bir çalışmaya göre çinko fosfat en kolay temizlenebilen, rezin siman ise en zor temizlenebilen siman türü olarak rapor edilmiştir (113). Simanların temizlenmesi açısından radyografik görüntülerden yararlanılabilir. Özellikle çinko içeren simanlar en radyopak simanlar olduğu bildirilmiştir (114).

Simanlar, kimyasal birleşimleri ve polimerizasyon reaksiyonları sonucu farklı toksik etkiler gösterebilmektedir. Resin siman uygulanan bölgede polimerizasyondan sonra kalan serbest radikaller, dokular üzerinde zararlı etkilere sahip olabilirler. Ayrıca siman yüzeyinde polimerize olmayan oksit tabakası, toksik etki gösteren formaldehit bileşimini içermektedir (115). Dış ve diğer fabrikasyon ürünlerde olduğu gibi siman yüzeylerinde de biyofilm oluşumu açısından farklılıklar vardır. Siman tutuculu implant destekli protetik restorasyonlu hastalardan alınan çinko fosfat, çinko oksit öjenol ve metakrilat içerikli simanlardan alınan artık siman örnekleri incelendiğinde invazyon ve biyofilm oluşumuna en yatkın metakrilat bazlı simanın olduğu bildirilmiştir (116).

Zirkonya Seramiklerde Simantasyon

Protetik restorasyonların uzun süreli klinik başarısında materyalin mekanik özellikleri kadar simantasyon işlemi de önemlidir. Zirkonya restorasyonlar konvansiyonel ve rezin simanlar ile simante edilebilmektedir. Ancak, rezin simanların tutuculuğunun daha iyi olması, restorasyonun kırılma direncini yükseltmesi ve marjinal boşlukları daha iyi kapatması gibi avantajlarından dolayı daha çok tercih edilmektedir (117,118). Zirkonya restorasyonlarda silika ve cam içeriği olmadığı için asitleme ve silanizasyon işlemleri bu materyallerin simantasyonunda etkili olmamaktadır (117). Zirkonya restorasyonu ile rezin siman arasındaki mikromekanik bağlatının artırılması amacıyla farklı yüzey işlemleri uygulanmaktadır. Bunlar Al₂O₃ kumlama, lazerle prüzlendirme, nano boyutta alüminyum ile kaplama sayılabilir (119,120). Al₂O₃ ile kumlama işlemi zirkonya restorasyonların yüzey enerjisini yükselterek ıslanabilirliğini artırır ve bu restorasyonların simantasyonunda sıklıkla kullanılır. Ancak uygulanan kumlama işlemi materyalin mekanik özelliklerini olumsuz şekilde etkileyebilmektedir (120). Kumlama işlemi sonrasında restorasyon yüzeyinde oluşan küçük deformasyonların rezin siman ile iyileştirilerek restorasyonun dayanıklılığının artırılabilceği bildirilmiştir (120,121). Ancak yüzey prüzlendirmesi ve rezin siman kullanımı mikromekanik bağlantı için yeterli olmayabilir. Mikromekanik bağlantıya ek olarak bir kimyasal bağlantının kurulması amacıyla primer veya farklı tür rezin simanlar kullanılmıştır (122). Literatürde organofosfat monomeri içeren MDP (10 metakriloksidesil dihidrojen fosfat) primerinin zirkonya-rezin bağlantısına pozitif etkisinin olabileceği vurgulanmıştır (123,124). MDP bileşiği 2 farklı fonksiyonel grup içermektedir. Bunlardan fosforik ester grubu zirkonyanın hidroksi grubuna, karboksil grubu ise rezin simana bağlanmaktadır (124). MDP'nin bu fonksiyonel grupları bağlantı arayüzündeki kimyasal geçirgenlik ve yüzey ıslanabilirliği kuvvetlendiğinden yüksek bağlantı dayanımı değerlerinin ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Sonlu Elemanlar Stres Analizi Yöntemi

İn vitro veya in vivo araştırmalarda yapılan testlerde, çalışmayı uygulayan kişi, laboratuvar koşulları, çalışma araçları vb. gibi faktörlere bağlı olumsuz koşullar araştırmaların yarım kalmasına neden olabilmektedir. Yapılan test ekipmanlarının ve makinelerin yüksek maliyeti nedeniyle araştırmaları tekrarlamak mümkün olmayabilir. Dental tedavilerde uygulanan restorasyonlarda kullanılan materyalin mekanik ve fiziksel özelliklerinin anlaşılması, kuvvet karşısında materyalin davranış modeli ve oluşan stres değerlerinin bilinmesi restorasyonun uzun başarısı için önemlidir.

Bu streslerin tespiti için çeşitli kuvvet analiz yöntemleri mevcuttur (125-126):

1. Fotoelastik stres analiz yöntemi
2. Gerilim ölçer stres analiz yöntemi
3. Kırılgan vernik kaplama yöntemi ile stres analizi
4. Holografik interferometri (lazer ışını) ile kuvvet analizi
5. Termografik kuvvet analiz yöntemi
6. Radyoteleometri ile kuvvet analiz yöntemi
7. Sonlu elemanlar stres analiz yöntemi

Sonlu elemanlar stres analiz yöntemi (SESA) iki veya üç boyutlu karmaşık yapıları (biyolojik, mekanik veya nümerik) daha küçük alt parçalara bölerek küçük parçalardan elde edilen ara değerleri yapının tümüne yorumlar. Bu yöntem ‘parçadan bütüne gitme’ prensibi denir ve analitik çözümü zor olan karmaşık yapılar için kurulan denklemleri kolayca çözümlenebilir. SESA’nın uygulanması sırasında yüksek oranda aritmetik işlem yapıldığı için donanımlı bir bilgisayar kullanılması gereklidir (125).

Literatürde ilk 1950’li yıllarda uzay çalışmaları için kullanılmaya başlanan SESA yöntemini, Ledley ve Huang, 1968 yılında bir dişin matematiksel modeli üzerine uyguladıkları kuvvet ile çevre kemik dokular üzerindeki gerilmeleri ölçerek yapmışlardır (127). 1970’li yıllarda Farah ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmalar ile yöntem diş hekimliği alanında uygulanmaya başlamış ve günümüze kadar implantoloji, protetik tedavi alanlarında ve çeşitli biyomekanik malzemelerin araştırmalarında kullanılmıştır (128).

SESA’da test edilecek örnek tasarımı karmaşık bir geometrik şekilde olsa bile hassasiyetle analiz edilebilir. Matematiksel modele uygulanan kuvvetler sonucu oluşan stresler ayrı ayrı ölçülebilir. Cisim farklı tür materyallerin birleşiminde oluşuyorsa veya zamana bağlı değişken özelliklere sahip olsa bile rahatlıkla incelenebilir. Küçük bir elemanda elde edilen veriler çözümlenerek tüm yapıya ait kuvvetler ve yer değiştirmeler

cinsinden formüle edilebilir. Sınır şartları kolaylıkla uygulanabilir. SESA analitik ve deneysel yöntemlerden daha kesin sonuç verir ve gerektiği hallerde analiz birçok kez tekrarlanabilir. Girişimsel olmayan bir metod olması da bir diğer önemli avantajıdır. Sonlu elemanlar stres analizi yönteminin birçok avantajlı özelliklerine rağmen analiz programının yüksek maliyetli olması ve her kullanıcı için ayrı bir lisans gerektirmesi gibi dezavantajları da vardır. Program sürümleri yıldan yıla güncellenmektedir. Bu nedenle daha doğru sonuçlar almak için son sürümüne sahip olmak gerekir. Analiz programında sayısız miktarda matematiksel işlem yapıldığı için programın kullanılacağı bilgisayar da iyi bir donanıma sahip olmalıdır. Programın hassas ve doğru bir şekilde kullanılabilmesi için profesyonel

destek veya iyi bir eğitim gerekmektedir (129,130).

Modelleme (Hazırlık)

Sonlu elemanlar stres analizinde ilk aşama, test edilecek örneğinin 3 boyutlu geometrik modelinin hazırlanmasıdır. Bu amaçla fiziksel olarak hazır olan örneğin bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans (MR) ile görüntüleri bilgisayar ortamına aktarılarak materyalin üç boyutlu katı modeli elde edilir (131). Bu aşamadan sonra 3 boyutlu tasarımın daha küçük elemanlara sahip ağ yapısı (mesh) hazırlanır. Ağ yapısında birbirine yakın, basit geometrik alanlar olarak hazırlanan alanlara eleman adı verilir. Her eleman ana yapının tüm özelliklerini taşır ve test sırasında ana yapıyı taklit eder. Analizin hassas ve doğru sonuçlar vermesi için bu elemanlar mümkün olduğunca yüksek sayıda hazırlanmalıdır. Elemanın koordinatlarını belirleyen sınırlarına ise nokta adı verilir. Program ile nokta ve elemanlar numaralandırılarak matematiksel model elde edilir. Test edilecek örneğin elastisite modülü ve Poisson oranı analiz programına girilerek örneğin doğadaki halinin analiz programına aktarılması tamamlanmış olur. Programdaki test ortamının yer çekimi, statik ve dinamik yük koşulları ve ısı şartları hazırlanır. Bütün veriler serbest formatta bir yazı programında liste şeklinde hazırlanarak analize sunulur (132,133).

Analiz (Çözüm) ve Yorumlama

Analiz programında test edilen örnekten elde edilen analiz verileri, tablo ve grafikler ile belirtilen sayısal değerler ile gösterilir. Bu verilerin yorumlanması oldukça zor olduğu için renklendirilmiş animasyonlar ile gerilmelerin dağılımı ve yoğunluğunun anlaşılması kolaylaştırılır. Analiz aşamasında örneğe uygulanan kuvvetler gerilme ve sıkışma tipi normal streslerin oluşmasına neden olur ve delta (Δ) ile sembolize edilir. Kesme tipi stresler ise T ile sembolize edilir. Sıkışma stresleri kemik ve implant arayüzeyinde sıkışmaya, gerilme ve kesme stresleri ise kemik ve implant yüzeylerinin birbirinden uzaklaşmasına sebep olan yıkıcı streslerdir. Dental implant-protez sisteminde en iyi tolere edilen stresler sıkışma tipi stresleridir (134-135). Analiz sonucunda pozitif değerler, sıkışma tipi gerilmeleri belirtir. Mutlak değeri en yüksek stres tipi o eleman üzerinde etkin olarak kabul edilir.

Çalışmada Kullanılan Testler

Cismin kırılmasına veya plastik deformasyona uğramasına neden olan maksimum strese dayanıklılık denilmektedir. Çatlak veya defekt türü, kırılma tokluğu, boyutu ve dağılımı, nem varlığı ve testin gerçekleştirildiği ortam dayanıklılığı etkilemektedir. Gerilim türüne bağlı olarak, çekme dayanımı, basma dayanımı, makaslama dayanımı olarak tanımlanmaktadır (136). Mekanik test uygulamaları, statik ve dinamik testler olarak ikiye

ayrılabilir. Statik testlerin amacı, materyalde yükler altında nasıl bir deformasyon oluştuğunu belirlemek, dinamik testlerin amacı ise, çığneme hareketlerinin taklit edilmesini sağlamak ve test edilen materyalin klinik ömrü hakkında fikir vermektir.

Çalışmalarda sıklıkla kullanılan mekanik testler:

- Çekme testleri (tensile test),
- Basma testi,
- Eğme testi (bowing test),
- Katlama testi (bending test),
- Darbe testi (impact test),
- Sürünme testi (creeping test),
- Sertlik testi (hardness test)
- Yorulma testleri (fatigue test).

Kırılma Dayanımı Testi

Cisme dikey veya oblik kuvvet uygulanması ile cismin boyunda kırılma, kısalma veya ezilme oluşmasına neden olan test yöntemidir. Diş hekimliği alanında, implant, dayanak ve vida materyalleri için sıklıkla kullanılan test yöntemidir. Karşılaştırma yapılacak çalışma grupları için basit, güvenilir ve hassas bir test metottur. Elde edilen veriler değerlendirilerek materyaller için kopma direncinin nitel ve nicel sonuçları tespit edilmektedir (137).

Kaynaklar

- Tetsch P, Enossale Implantation in der Zahnheilkunde Carl Hanser Verlag Munchn-Wien, 1992
- Albrektsson T, Zarb GA. Determinants of correct clinical reporting. *Int J Prosthodont*, 11(5):517-521, 1998.
- Albrektsson T, Zarb GA, Worthington D, Eriksson R. The long term efficiency of currently used dental implants. A review and proposed criteria of success. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 1(1):11-25, 1986.
- Joly JC, Lima AFM, Silva RC. Clinical and Radiographic Evaluation of Soft and Hard Tissue Changes Around Implants: A Pilot Study. *J. Periodontol.*, 74:1097103, 2003.
- Esposito M, Hirsch JM. Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants (success criteria and epidemiology). *Eur. J. Oral Sci.*, 106:527-51, 1998.
- Dale E, Smith DDS, George AZ. Criteria for success of osseointegrated endosseous implants. *J. Prosthet Dent.*, 62:567-72, 1998.
- Meriç G, Erkmn E, Kurt A, Eser A, Özden AU. Biomechanical effects of two different collar implant structures on stress distribution under cantilever fixed partial dentures. *Acta Odontologica Scandinavica*, 69(6):374-384, 2011.
- Albrektsson T, Brånemark PI, Zarb GA. Tissue-integrated Prostheses: Osseointegration in Clinical Dentistry. Quintessence, 1985.
- Welander M, Abrahamsson I, Berglundh T. The mucosal barrier at implant abutments of different materials. *Clinical Oral Implants Research*, 19(7):635-641, 2008.
- Sailer I, Philipp A, Zembic A, Pjetursson BE, Hammerle CH, Zwahlen M. A systematic review of the performance of ceramic and metal implant abutments supporting fixed implant reconstructions. *Clinical oral implants research*. 20(4):431, 2009.
- Pjetursson BE, Tan K, Lang NP, Brägger U, Egger M, Zwahlen M. A systematic review of the survival and complication rates of fixed partial dentures (FPDs) after an observation period of at least 5 years: I. Implant-supported FPDs. *Clinical oral implants research*, 15(6):625-642, 2004.
- Goodacre CJ, Bernal G, Rungecharassaeng K, Kan JY. Clinical complications with implants and implant prostheses. *The Journal of prosthetic dentistry*, 90(2):121132, 2003.
- Park SE, Da Silva JD, Weber HP, Ishikawa-Nagai S. Optical phenomenon of peri-implant soft tissue. Part I. Spectrophotometric assessment of natural tooth gingiva and peri-implant mucosa. *Clinical oral implants research*, 18(5):569-574, 2007.
- Glauser R, Sailer I, Wohlwend A, Studer S, Schibli M, Schärer P. Experi-

mental zirconia abutments for implant-supported single-tooth restorations in esthetically demanding regions: 4-year results of a prospective clinical study. *International Journal of Prosthodontics*, 17(3): 2004.

- Prestipino V, Ingber A. Esthetic High-Strength Implant Abutments. Part I. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*, 5(1):29-36, 1993.
- Prestipino V, Ingber A. Esthetic High-Strength Implant Abutments. Part II. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*, 5(2):63-68, 1993.
- Scarano A, Piattelli M, Caputi S, Favero GA, Piattelli A. Bacterial adhesion on commercially pure titanium and zirconium oxide disks: an in vivo human study. *Journal of periodontology*, 75(2):292-296, 2004.
- Belser UC, Schmid B, Higginbottom F, Buser D. Outcome analysis of implant restorations located in the anterior maxilla: a review of the recent literature. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 19 (7), 2004.
- Andersson B, Taylor Å, Lang BR, Scheller H, Schärer P, Sorensen JA. Alumina ceramic implant abutments used for single-tooth replacement: a prospective 1-to 3-year multicenter study. *International Journal of Prosthodontics*, 14 (5), 2001.
- Wohlwend A, Studer S, Schärer P. The zirconium oxide abutment: an all ceramic butment for the esthetic improvement of implant superstructures. *Quintessence Dent Technol.*, 1:63-74, 1997.
- Brodbeck U. The ZiReal Post: A new ceramic implant abutment. *Journal of Esthetic and restorative Dentistry*, 15(1):10-24, 2003.
- Att W, Kurun S, Gerds T, Strub JR. Fracture resistance of single-tooth implantsupported all-ceramic restorations: an in vitro study. *The Journal of prosthetic dentistry*, 95(2):111-116, 2006.
- Sghaireen MG. Fracture Resistance and Mode of Failure of Ceramic versus Titanium Implant Abutments and Single Implant-Supported Restorations. *Clinical implant dentistry and related research*, 17(3):554-561, 2015.
- Nakamura K, Kanno T, Milleding P, Örtengren U. Zirconia as a dental implant abutment material: a systematic review. *International Journal of Prosthodontics*, 23 (4), 2010.
- Carvalho MA, Sotto-Maior BS, Cury AADB, Henriques GEP. Effect of platform connection and abutment material on stress distribution in single anterior implantsupported restorations: A nonlinear 3-dimensional finite element analysis. *The Journal of prosthetic dentistry*, 112(5):1096-1102, 2014.
- Gehrke P, Johannson D, Fischer C, Stawarczyk B, Beuer F. In vitro fatigue and fracture resistance of one- and two-piece CAD/CAM zirconia implant abutments. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 30(3):546-554, 2015.
- Buser D, Janner SF, Wittneben JG, Brägger U, Ramseier CA, Salvi GE. 10-year survival and success rates of 511 titanium implants with a sandblasted

and acid-etched surface: a retrospective study in 303 partially edentulous patients. *Clinical implant dentistry and related research*, 14(6):839-851, 2012.

- Wittneben JG, Millen C, Brägger U. Clinical Performance of Screw-Versus Cement-Retained Fixed Implant-Supported Reconstructions-A Systematic Review. *International journal of oral & maxillofacial implants*, 29, 2014.
- Wittneben JG, Joda T, Weber HP, Brägger U. Screw retained vs. cement retained implant-supported fixed dental prosthesis. *Periodontology* 2000, 73(1):141-151, 2017.
- Ramer N, Chandur Wadhvani M, Kim A, Hershman D. Histologic findings within peri-implant soft tissue in failed implants secondary to excess cement: report of two cases and review of literature. *New York State Dental Journal*, 80(2):43, 2014.
- Linkevicius T, Puisys A, Vindasiute E, Linkeviciene L, Apse P. Does residual cement around implant-supported restorations cause peri-implant disease? A retrospective case analysis. *Clinical oral implants research*, 24(11):1179-1184, 2013.
- Gültekin P, Gültekin A. Farklı simanların implant üstü kuron protezlerinin tutuculuğuna etkisi. *İstanbul Üniversitesi Diş Hekim. Derg.*, 46(1):43-52, 2012.
- Şen D. Simanların Özellikleri. In: Şen D, editör. *Simantasyon*. İstanbul, Quintessence Publishing, Co., Ltd., 7-33 s, 2011.
- Chee W, Jivraj S. Screw versus cemented implant supported restorations. *British dental journal*, 201(8):501-7, 2006.
- Michalakakis KX, Hirayama H, Garefis PD. Cement-retained versus screw-retained implant restorations: a critical review. *The International journal of oral & maxillofacial implants*, 18(5):719-28, 2003.
- Pietrabissa R, Gionso L, Quaglini V, Di Martino E, Simion M. An in vitro study on compensation of mismatch of screw versus cement-retained implant supported fixed prostheses. *Clin Oral Implants Res.*, 11(5):448-57, 2000.
- Jemt T, Linden B, Lekholm U. Failures and complications in 127 consecutively placed fixed partial prostheses supported by Branemark implants: from prosthetic treatment to first annual checkup. *The International journal of oral & maxillofacial implants*, 7(1):40-4, 1992.
- Taylor TD, Agar JR. Twenty years of progress in implant prosthodontics. *The Journal of prosthetic dentistry*, 88(1):89-95, 2002.
- Ramer N, Wadhvani C, Kim A, Hershman D. Histologic findings within periimplant soft tissue in failed implants secondary to excess cement: report of two cases and review of literature. *The New York state dental journal*, 80(2):43-6, 2014.

- Chee W, Jivraj S. Screw versus cemented implant supported restorations. *British dental journal*, 201(8):501-7, 2006.
- Linkevicius T, Vindasiute E, Puisys A, Linkeviciene L, Maslova N, Purienne A. The influence of the cementation margin position on the amount of undetected cement. A prospective clinical study. *Clin Oral Implants Res.*, 24(1):71-6, 2013.
- Misch CE. *Dental Implant Prosthetics-E-Book*: Elsevier Health Sciences, 2014.
- Shillingburg, HT, et al. *Fundamentals of Fixed Prosthodontics Ceviren*: Unsal MK, Uşumez A. Sabit Protezin Temelleri, 3:431-451 p.83. Von Fraunhofer JA. *Diş Hekimliğinde Maddeler Bilgisi*. 2nd ed. 80-1 p, 2013.
- Shenoy A, Shenoy N. Dental ceramics: An update. *J Conser Dent.*, 13(4):195, 2010.
- Gracis S, Thompson VP, Ferencz JL, Silva NR, Bonfante EA. A new classification system for all-ceramic and ceramic-like restorative materials. *Int J Prosthodont.* 2015;28(3):227-35.
- Denry I, Holloway JA. Ceramics for dental applications: a review. *Mater*, 3(1):351-68, 2010.
- Başbuğ S, Gözneli R. Tam seramik sistemler: konvansiyonel yöntemler. *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg*, 6:147-54, 2012.
- Kelly JR. Dental ceramics. *J Amer Dent Assoc.*, 139:4-7, 2008.
- Krüger S, Deubener J, Ritzberger C, Höland W. Nucleation Kinetics of Lithium Metasilicate in ZrO₂-Bearing Lithium Disilicate Glasses for Dental Application. *Int J Appl Glass Sci*, 4(1):9-19, 2013.
- IPS e-max Scientific Documentation. Ivoclar-Vivadent, 2005.
- Bayındır F, Uzun İH. Tam seramik kuron sistemleri. *Atatürk niv Diş Hek. Fak. Derg.*, 2:33-42, 2007.
- Bindl A, Mormann WH. An up to 5-year clinical evaluation of posterior in-ceram CAD/CAM core crowns. *Int J Prosthodont*, 15(5):451-6, 2002.
- Kelly JR, Benetti P. Ceramic materials in dentistry: historical evolution and current practice. *Aust Dent J.*, 56 Suppl 1:84-96, 2011.
- Della Bona A, Corazza PH, Zhang Y. Characterization of a polymer-infiltrated ceramic-network material. *Dent Mater*, 30(5):564-9, 2014.
- Zhang Y, Lee JJ, Srikanth R, Lawn BR. Edge chipping and flexural resistance of monolithic ceramics. *Dent Mater*, 29(12):1201-8, 2013.
- Zhang Y, Mai Z, Barani A, Bush M, Lawn B. Fracture-resistant monolithic dental crowns. *Dent Mater*, 32(3):442-9, 2016.
- Piconi C, Maccauro G. Zirconia as a ceramic biomaterial. *Biomaterials*, 20(1):125, 1999.

- Porstendörfer J, Reineking A, Willert H-G. Radiation risk estimation based on activity measurements of zirconium oxide implants. *J Biomed Mater Res.*, 32(4):663–667 p, 1996.
- Boothe GF, Stewart-Smith D, Wagstaff D, Dibblee M. The radiological aspects of zircon sand use. *Health Phys.*, 38(3):393-398, 1980.
- Bartolo D, Cassar G, Husain NA-H, Özcan M, Camilleri J. Effect of polishing procedures and hydrothermal aging on wear characteristics and phase transformation of zirconium dioxide. *The Journal of prosthetic dentistry*, 117:545551, 2017.
- Guazzato M, Quach L, Albakry M, Swain MV. Influence of surface and heat treatments on the flexural strength of Y-TZP dental ceramic. *Journal of dentistry*, 33:9-18, 2005.
- Chevalier J, Gremillard L, Virkar AV, Clarke DR. The tetragonal monoclinic transformation in zirconia: lessons learned and future trends. *J Am Ceram Soc.*, 92(9):1901-1920, 2009.
- Kelly JR. Dental ceramics: current thinking and trends. *Dent Clin North Am*, 48(2):513-530, 2004.
- Hjerpe J, Vallittu PK, Fröberg K, Lassila LV. Effect of sintering time on biaxial strength of zirconium dioxide. *Dent Mater*, 25(2):166-171, 2009.
- Tinschert J, Natt G, Mautsch W, Augthun M, Spiekermann H. Fracture resistance of lithium disilicate, alumina, and zirconia-based three-unit fixed partial dentures: a laboratory study. *Int J Prosthodont*, 14(3):231-238, 2001.
- Deville S, Chevalier J, Gremillard L. Influence of surface finish and residual stresses on the ageing sensitivity of biomedical grade zirconia. *Biomaterials*, 27(10):2186-2192, 2006.
- Sundh A, Sjögren G. A study of the bending resistance of implant-supported reinforced alumina and machined zirconia abutments and copies. *Dental materials*, 24:611-617, 2008.
- Piconi C, Maccauro G. Zirconia as a ceramic biomaterial. *Biomaterials*, 20:1-25, 1999.
- Özkurt-Kayahan Z. Monolithic zirconia: a review of the literature. *Biomedical research*, 27:1427-1436, 2016.
- Chevalier J, Cales B, Drouin JM. Low-temperature aging of Y-TZP ceramics. *Journal of the american ceramic society*, 82:2150-2154, 1999.
- Flinn BD, Mancl LA, Raigrodski AJ. Accelerated aging characteristics of three yttria-stabilized tetragonal zirconia polycrystalline dental materials. *Journal of prosthetic dentistry*, 108:223-230, 2012.
- Christel P, Meunier A, Heller M, Torre J, Peille C. Mechanical properties and short-term in vivo evaluation of yttrium-oxide-partially-stabilized zirconia. *Journal of biomedical materials research*, 23:45-61, 1989.

- Vagkopoulou T, Koutayas SO, Koidis P, Strub JR. Zirconia in dentistry: Part 1. Discovering the nature of an upcoming bioceramic. *European journal of esthetic dentistry*, 4:130-151, 2009.
- Christel P, Meunier A, Heller M, Torre JP, Peille CN. Mechanical properties and short term in vivo evaluation of yttrium oxide partially stabilized zirconia. *J Biomed Mater Res* 23(1):45-61, 1989.
- Kern M, Wegner SM. Bonding to zirconia ceramic: adhesion methods and their durability. *Dental materials*, 14:64-71, 1998.
- Chevalier J. What future for zirconia as a biomaterial? *Biomaterials*, 27:535-543, 2006.
- El-Ghany OSA, Sherief AH. Zirconia based ceramics, some clinical and biological aspects. *Future dental journal*, 2:55-64, 2016.
- Triwatana P, Nagaviroj N, Tulapornchai C. Clinical performance and failures of zirconia-based fixed partial dentures: a review literature. *The journal of advanced prosthodontics*, 4:76-83, 2012.
- Cardelli P, Manobianco FP, Serafini N, Murmura G, Beuer F. Full-arch, implant-supported monolithic zirconia rehabilitations: pilot clinical evaluation of wear against natural or composite teeth. *J Prosthet Dent*, 25(8):629-633, 2015.
- Øilo M, Kvam K, Gjerdet NR. Load at fracture of monolithic and bilayered zirconia crowns with and without a cervical zirconia collar. *J Prosthet Dent*, 115(5):630-6, 2016.
- Zhang Y, Lee JJ-W, Srikanth R, Lawn BR. Edge chipping and flexural resistance of monolithic ceramics. *Dental materials*, 29:1201-1208, 2013.
- Srikanth R, Kosmac T, Della Bona A, Yin L, Zhang Y. Effects of cementation surface modifications on fracture resistance of zirconia. *Dent Mater*, 31(4):43542, 2015.
- de Kok P, Kleverlaan CJ, de Jager N, Kuijs R, Feilzer AJ. Mechanical performance of implant-supported posterior crowns. *J Prosthet Dent*, 114(1):59-66, 2015.
- Fumiyori M. Translucency and flexural strength of monolithic translucent zirconia and porcelain-layered zirconia. *Dental materials journal*, 34(6):910-917, 2015.
- Lan T, Liu P, Chou M et al. Fracture resistance of monolithic zirconia crowns with different occlusal thicknesses in implant prostheses. *J Prosthet Dent*, 115(1):7683, 2016.
- Batson ER, Cooper LF, Duqum I, Mendonça G. Clinical outcomes of three different crown systems with CAD/CAM technology. *Journal of prosthetic dentistry*, 112:770-777, 2014.
- Moscovitch M. Consecutive case series of monolithic and minimally veneered zirconia restorations on teeth and implants: up to 68 months. *Interna-*

tional journal of periodontics & restorative dentistry, 35:315-323, 2015.

- Chaar M, Att W, Strub J. Prosthetic outcome of cement-retained implant-supported fixed dental restorations: a systematic review. *Journal of oral rehabilitation*, 38 (9), 697-711, 2011.
- Mörmann WH. The origin of the Cerec method: a personal review of the first 5 years. *Int J Comp Dent.*, 7(1):11, 2004.
- Sannino G, Germano F, Arcuri L, Bigelli E, Arcuri C, Barlattani A. CEREC CAD/CAM Chairside System. *Oral Implantol (Rome)*,7(3):57-70, 2014.
- Homaei E, Farhangdoost K, Tsoi JKH, Matinlinna JP, Pow EHN. Static and fatigue mechanical behavior of three dental CAD/CAM ceramics. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, 59: 304-313, 2016.
- Total Z YI, Tuncer EB. Dental seramiklerin tarihsel gelişimi. *Atatürk üniv. Diş Hek. Fak. Derg.*, 10:157-66, 2015.
- Dhandapani N, Thangarasu V, Sureshkannan G. Investigation on effect of material hardness in high speed CNC end milling process. *The scientific world journal*, 16, 2015.
- Özkurt-Kayahan Z. Monolithic zirconia: a review of the literature. *Biomedical research*, 27: 1427-1436, 2016.
- Abduo J, Lyons K, Swain M. Fit of zirconia fixed partial denture: a systematic review. *Journal of oral rehabilitation*, 37: 866-876, 2010.
- Beuer F, Schweiger J, Edelhoff D. Digital dentistry: an overview of recent developments for CAD/CAM generated restorations. *British dental journal*, 204: 505-511, 2008.
- Çetindağ MT, Ayşef M. Diş hekimliğinde kullanılan cad/cam (bilgisayar destekli tasarım/bilgisayar destekli üretim) sistemleri ve materyaller. *Atatürk üniversitesi diş hekimliği fakültesi dergisi*, 26: 524-533, 2016.
- Beuer F, Schweiger J, Edelhoff D. Digital dentistry: an overview of recent developments for CAD/CAM generated restorations. *Br Dent J.*, 204(9):505-11, 2008.
- Fasbinder DJ. Digital dentistry: innovation for restorative treatment. *Compend Contin Educ Dent.*, 31(4):2-11, 2010.
- Witkowski S, Komine F, Gerds T. Marginal accuracy of titanium copings fabricated by casting and CAD/CAM techniques. *J Prosthet Dent.*, 96: 47-52, 2006.
- Mehl A, Hickel R. Current State of Development and Perspective of Machine Based Production Methods for Dental Restorations. *Int J Comput Dent.*, 2: 9-35, 1999.
- Webber B, McDonald A, Knowles J. An in vitro study of the compressive load at fracture of Procera AllCeram crowns with varying thickness of veneer porcelain. *J Prosthet Dent.*, 89: 154-60, 2003.

- Reiss B. Cerec standard 3-D occlusal contouring in comparison with the new biogeneric occlusal morphing: a case report. *Int J Comput Dent.*, 10: 69-75, 2007.
- Mehl A, Gloger W, Kunzelmann KH, Hickel R. A new optical 3-D device for the detection of wear. *J Dent Res.*, 76(11):1799-807, 1997.
- Tinschert J, Natt G, Hassenpflug S, Spiekermann H. Status of current CAD/CAM technology in dental medicine. *Int J Comput Dent.*, 7: 25- 45, 2004.
- Wadhvani C, Schwedhelm ER, Tarica DY, Chung K-H. Implant Luting Cements. In: Wadhvani C, editor. *Cementation in Dental Implantology*. Heidelberg, Springer-Verlag, 47–83, 2015.
- Froum S. Complications Related to Cemented Implant Restoration. In: Froum S, editor. *Dental Implant Complications: Etiology, Prevention, and Treatment*. Second. Hoboken, New Jersey, Wiley-Blackwell, 187–208, 2015.
- Wolfart M, Wolfart S, Kern M. Retention forces and seating discrepancies of implant-retained castings after cementation. *The International journal of oral & maxillofacial implants*, 21(4):519-25, 2006.
- Kokubo Y, Kano T, Tsumita M, Sakurai S, Itayama A, Fukushima S. Retention of zirconia copings on zirconia implant abutments cemented with provisional luting agents. *Journal of oral rehabilitation*, 37(1):48-53, 2010.
- Heinemann F, Mundt T, Biffar R. Retrospective evaluation of temporary cemented, tooth and implant supported fixed partial dentures. *Journal of craniomaxillo-facial surgery: official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 34 Suppl 2:86-90, 2006.
- Pan YH, Ramp LC, Lin CK, Liu PR. Comparison of 7 luting protocols and their effect on the retention and marginal leakage of a cement-retained dental implant restoration. *The International journal of oral & maxillofacial implants*, 21(4):58792, 2006.
- Cordanoglu E N. *Siman Tutuculu Tek Diş İmplant Destekli Kronlarda, Farklı Simantasyon Tekniklerinin Artık Siman Miktarı Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi*, 2018.
- Agar JR, Cameron SM, Hughbanks JC, Parker MH. Cement removal from restorations luted to titanium abutments with simulated subgingival margins. *J Prosthet Dent.*, 78(1):43-7, 1997.
- Wadhvani C, Hess T, Faber T, Pineyro A, Chen CS. A descriptive study of the radiographic density of implant restorative cements. *The Journal of prosthetic dentistry*. 2010;103(5):295-302, 2010.
- Goldberg M. In vitro and in vivo studies on the toxicity of dental resin components: a review. *Clinical oral investigations*, 12(1):1-8, 2008.
- Korsch M, Walther W, Marten SM, Obst U. Microbial analysis of biofilms on cement surfaces: An investigation in cement-associated peri-implantitis.

Journal of applied biomaterials & functional materials, 12(2):70-80, 2014.

- Calvalcanti AN, Foxton RM, Watson TF, Olivera MT, Giannini M, Marchi M. Bond strength of resin cements to a zirconia ceramic with different surface treatments. *Oper Dentistry*, 34: 280-287, 2009.
- Chen C, Kleverlaan C, Feilzer AJ. Effect of an experimental zirconia-silica coating technique on micro tensile bond strength of zirconia in different priming conditions. *Dental Mater*, 28: 127-134, 2012.
- Zandsparsa R, Talua NA, Finkelman MD, Schaus SE. An in vitro comparison of shear bond strength of zirconia to enamel using different surface treatments. *J Prosthodont*, 23: 117-123, 2013.
- Blatz M, Sadan A, Martin J, Lang B. In vitro evaluation of shear bond strengths of resin to densely-sintered high purity zirconium-oxide ceramic after long-term storage and thermal cycling. *J Prosthetic Dentistry*, 91: 356-362, 2004.
- Tanış MÇ, Akay C, Karakış D. Resin cementation of zirconia ceramics with different bonding agents. *Biotechnol Biotechnol Equip*, 29: 363-367, 2015.
- Shin YJ, Shin Y, Yi YA, Kim J, Lee IB, Cho BH, Son HH, Seo DG. Evaluation of the shear bond strength of resin cement to YTZP ceramic after different surface treatments. *Scanning*, 36: 479-486, 2014.
- Inokoshi M, Poitevin A, De Munck J, Minakuchi S, Van Meerbeek B. Bonding effectiveness to different chemically pre-treated dental zirconia. *Clin Oral Investig*, 18: 1803-1812, 2014.
- Wolfart M, Lehmann F, Wolfart S, Kern, M. Durability of resin bond strength to zirconia ceramic after using different surface conditioning methods. *Dental Mater*, 23: 45-50, 2007.
- Adıgüzel Ö. Sonlu elemanlar analizi: Derleme bölüm I: Dişhekimliğinde Kullanım Alanları, Temel Kavramlar ve Eleman Tanımları. *Dicle Dişhekimliği Dergisi*, 11:18-23, 2010.
- Güler MS, Sen S, Bayındır YS, Güler Ç. İnsan dişi kaplamalarında kullanılan farklı özelliklerdeki yapıştırıcı simanların gerilme etkilerinin sonlu elemanlar yöntemi ile incelenmesi. *Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Derg.*, 22: 31-9, 2012.
- Ledley R.S., Huang HK. Linear Model of Tooth Displacement by Applied Forces. *J Dent Res.*, 47, 427-432, 1968.
- Farah, J.W., Craig, R.G., Finite Element Stress Analysis of a Restored Axisymmetric First Molar. *J Dent Res.*, 53, 859-866, 1974.
- Ramoğlu S, Ozan O. Diş hekimliğinde sonlu elemanlar stres analiz yöntemi. *Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Derg.*, Supp: 9:175-80, 2014.
- Adıgüzel Ö. Sonlu elemanlar analizi: derleme Bölüm I: dişhekimliğinde kullanım alanları, temel kavramlar ve eleman tanımları. *Dicle Diş Hek. Derg.*, 11:18-23, 2010.

- Geng, JP, Tan KB, Liu GR, Application of Finite Element Analysis in Implant Dentistry: a Review of the Literature. *J Prosthet Dent.*, 85, 585-598, 2001.
- Baran, NM. Finite Element Analysis on Microcomputers. McGraw Hill, Inc., 2760, 1998.
- Rockey KC, Evans HR, Griffiths DW, Nethercot DA. The finite element method. A basic introduction for engineers. Granada Publishing Limited, 1-6, 1983.
- Jianping G, Weiqi Y, Wei X. Application of the finite element method in implant dentistry: Springer, 2008.
- Van Staden RC, Guan H, Loo YC. Application of the finite element method in dental implant research. *Comput Method Biomec*, 9:257-70, 2006.
- Anusavice KJ, Phillips RW. Phillips' Science of Dental Materials. 11th ed. St. Louis: W.B. Saunders, pp: 486-467, 657-704, 2003.
- Sütüven PK. Farklı alt yapı materyalleriyle hazırlanan kuron protezlerinde kullanılan siman materyallerinin kırılma direncine olan etkisinin incelenmesi. Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Protetik Diş Tedavisi ABD., İstanbul, 47, 2016.



BÖLÜM 16

ALZHEIMER HASTALIĞI TANISINDA KULLANILAN BİYOBELİRTEÇLER

F. Sinem HOCAOĞLU EMRE¹

¹ Dr, TC Sağlık Bakanlığı İstanbul Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, hocaoglusunem@hotmail.com ,
ORCID: 0000-0002-4861-2722

Giriş ve Alzheimer Hastalığı'nın Tanımı

Alzheimer hastalığı (AH), dünya üzerinde demansın en yaygın olarak gözlenen formudur ve demans olgularının %60-70 oranındaki kısmını oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre de, her yıl 10 milyon yeni tanı alan hasta nedeniyle de demans konusundaki birçok çalışmanın ana öznesi olma özelliğini göstermektedir (1).

AH, histopatolojik olarak, beyinde amiloid plak birikimi, tau proteini adı verilen nörofibriler yumak oluşumu, nöroinflamasyon, sinaps ve nöron kaybı ve atrofi ile karakterizedir. Anormal düzeylerde amiloid plak birikiminin AH'nın başlangıcından onlarca yıl önce meydana geldiği, tau proteini birikiminin ise bilişsel bozukluğun başlangıcından birkaç yıl önce neokortekste başladığı ortaya konulmuştur (2, 3).

Bir veya birden fazla bilişsel işlevin kaybı, ve ortaya çıkan kaybın kişinin bağımsız yaşantısı üzerine etkisinin varlığında ve bu durum başka bir tıbbi veya psikiyatrik bozuklukla açıklanamadığında Major Nörokognitif Bozukluk (MNB) tanısı ortaya çıkmaktadır. AH, en yaygın gözlenen MNB olarak kabul edilmektedir (4).

Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı-5 (DSM-5), nörokognitif bozuklukların tanı kriterlerine önemli değişiklikler getirmiştir (5). Bu sayede nörokognitif bozukluklar ile ortaya çıkan değişimlerin daha iyi anlaşılması amaçlanmaktadır. DSM-5'in yayımlanmasıyla birlikte, daha önceleri genel olarak demans olarak adlandırılan durumların tanımlarını önemli ölçüde değiştirilmiş ve güncellenmiştir. Önceleri, AH tanısının konulabilmesi için, bellekte gerileme varlığı ve başka bir tıbbi veya psikiyatrik bozukluğa atfedilemeyen, sosyal ve/veya mesleki işlevi etkileyen diğer bilişsel alanlardan en az birinin etkilendiği durumun varlığı gerekmektedir. Hastanın hikayesinin, mevcut şikayetlerinin ve zihinsel durum muayenesinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi, halen daha tanısal değerlendirmenin temel taşı olmaya devam etmektedir. Ancak, yalnızca klinik değerlendirme, MNB'nin erken göstergelerini gözden kaçmasına ve AH vakalarının farklı bir bilişsel bozukluk olarak yanlış sınıflandırılmasına veya başka bir bilişsel bozuklukla karıştırılabilmesine neden olabilecektir. Bu nedenle, farklı disiplinlerin de alanı kapsamında bulunan ek tanısal değerlendirmeler, doğru tanıya giden yolda önemli bir araçtır.

AH tanısında, görüntüleme yöntemleri ve beyin omurilik sıvısı (BOS) belirteçlerine ek olarak, kan bazlı protein biyobelirteçleri saptama çalışmaları, gen bazlı yaklaşımlar ve metabolomik teknolojiler, nörodejeneratif hastalıkta biyobelirteç belirlenmesi için potansiyel hedeflerdir. Ancak, nörodejeneratif hastalıklarda, biyobelirteçlerin periferik kanda saptanmasının önündeki en büyük engellerden biri, bazı proteinlerin kan-beyin bariyerini geçebilmesindeki zorluklardır (6, 7).

Biyobelirteçler için bazı ortak genel özellikler tanımlanmıştır (8, 9). Bir biyobelirteç:

- invazif olmamalı, ya da minimal invaziv olmalı, ölçüm kolaylığı açısından avantajlı olmalı ve sonuç verme süresi kısa olmalıdır; kolayca ölçülebilmeli, ucuz olmalı ve hızlı sonuçlar üretmelidir;
- kan veya idrar gibi kolay elde edilebilen örnek tipleri ile analize imkan vermelidir;
- yüksek duyarlılığa sahip olmalı ve hastalar ile sağlıklı kontroller arasında farklılık göstermelidir;
- yüksek bir özgüllüğe sahip olmalı, özellikle hastalara ait örneklerde artan düzeyleri saptanabilmeli, komorbid durumlardan etkilenmemelidir;
- düzeyleri tedaviye yanıt olarak hızla değişmelidir;
- düzeyleri risk sınıflandırmasına yardımcı olmalıdır ve prognostik açıdan değerlendirme sağlamaya elverişli olmalıdır;
- altta yatan hastalığın ortaya çıkış mekanizması ve süreçte aktive veya inhibe olan yolaklar hakkında veri sağlayabilmelidir.

Alzheimer Hastalığı Tanısında Biyobelirteçler

Amiloid-beta (A β) proteini agregatlarından oluşan ve amiloid plaklar adı verilen yapılar ile birlikte fosforile tau proteininden oluşan nörofibriler yumaklar AH'nın başlıca patolojik belirteçlerini oluşturmaktadır ve post-mortem beyin örneklerinde mikroskopik olarak gözlenmiş ve AH için kesin tanı koydurucu kriter olarak kabul edilmiştir. Ek olarak, bu iki protein grubunun birbiri ile herhangi bir biyolojik ve moleküler bir ilişkide olup-olmadığı da uzun süredir incelenmeye devam etmektedir.

Bu nedenle, beyinde erken dönemde ortaya çıkan histopatolojik değişikliklerin tanımlanması, erken teşhis ve tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi açısından önem taşımaktadır.

Mikrotübül-ilişkili Tau Proteini

Yüksek oranda fosforile edilmiş tau proteininin nörofibriler yumak şeklindeki birikimleri, AH ve bazı frontotemporal demanslar dahil olmak üzere çeşitli nörodejeneratif tauopatilerin önemli bir patolojik özelliğidir (10). Yeni bulgular, hastalığın son aşamalarındaki nörofibriler lezyonların varlığının nöron kaybına neden olmadığını, bunun yerine tau proteinlerinin çözünürlüklerindeki değişikliklerin nörodejenerasyonu tetiklediğini göstermektedir (11). Özellikle anormal tau fosforilasyonunun, çözünürlüğü etkileyerek, nöronlardaki tau yapısını, dağılımını ve fonksiyonunu etkileyen önemli bir etiyolojik faktör olduğu kabul edilmektedir. Tipik olarak mik-

rotübüllerle birleşen ve aksonal taşınmayı düzenleyen sitozolik bir protein olarak tanımlanmasına rağmen, tau proteininin DNA stabilizasyonu ve sinaptik fonksiyondaki rolleri de dahil olmak üzere çeşitli ek fonksiyonları da yakın zamanda gösterilmiştir (12, 13).

Bilimsel çalışmalar, AH hastalarının beyinlerinden izole edilen tau protein agregatlarının, sağlıklı bireylere oranla 3-4 kat daha yüksek fosforilasyon düzeyi gösterdiğini ortaya koymuştur (14). Bu bulgular, tau proteini fosforilasyonunu AH'a yönelik biyobelirteçlerin saptanabilmesinde ana hedeflerden biri haline getirmektedir. Dolayısıyla, fosforilasyona özgü antikorların, tau patolojisinin ve buna bağlı olarak AH'nın ilerlemesinin izlenmesinde faydalı olduğu gösterilmiştir. Braak evrelemesine göre, hiperfosforile tau proteinleri, erken evrelerde (evre I-II) transentorhinal bölgede, orta evrelerde (evre III-IV) hipokampus gibi limbik bölgelerde ve geç evrelerde (evre V-VI) neokorteks boyunca bulunmaktadır (15, 16).

Tau proteini, öncelikle nöronların aksonlarında ve daha düşük seviyelerde glial hücrelerde eksprese edilir ve lokalize olur. Genel olarak yüksek düzeyde çözünürlüğe sahip olan, bazik yapıda bir proteindir ve N-terminal projeksiyonu da dahil olmak üzere çeşitli yapısal bölgelerden oluşur (17, 18).

Ağırlıklı olarak nöronlarda bulunan tau proteininin toplam altı farklı izoformu, 17q21.3 kromozom bölgesi üzerinde bulunan mikrotübül-ilişkili protein tau (MAPT) geni tarafından kodlanır. İnsan beyninde, intronların pre-mRNA'dan kırılıp uzaklaştırılması sonucu ekzon 2, 3 ve 10 içeren altı ana tau izoformu ortaya çıkmaktadır (19-21). Bunlar, 0N3R, 1N3R, 2N3R, 0N4R, 1N4R ve 2N4R olarak isimlendirilir. Ekson 2 ve 3, 29 amino asitten oluşan iki farklı N-terminal alanını kodlar ve bunların varlığı veya yokluğu, 0 N, 1 N veya 2 N izoformlarla sonuçlanır. Ekson 10, ikinci mikrotübül ile ilişkili bağlanma tekrarlarını kodlar ve 3R ve 4R tau izoformları arasında ayrımı sağlar. 3R tau izoformları birinci, üçüncü ve dördüncü bağlanma tekrarlarını içerirken 4R tau izoformları dört bağlanma tekrarının tamamını içerir. Yetişkin insan beyninde, altı ana tau izoformu farklı miktarlarda bulunmaktadır. Örneğin, 0 N izoformları tüm izoformların yaklaşık %40'ını oluştururken, yarısına yakını 1 N izoformlarıdır ve %10'u 2 N izoformlarıdır. 3R ve 4R izoformlarının ekspresyonu ise beyinde nispeten eşit oranda bulunmaktadır. Normal insan beyninde 4R-3R tau oranı yaklaşık 1 iken, birçok tauopatide bu oran 4R ekspresyonu lehine değişkenlik gösterir. Pick Hastalığı'nda ise 3R izoformunda artış saptamıştır.

Tau proteini, asetilasyon, metilasyon, glikozilasyon, ubikuitinasyon ve diğer birçok enzimatik eklemeye post-translasyonel modifikasyon basamaklarından geçmektedir (22). İnsan merkezi sinir sisteminde, tau proteini üzerinde serin, treonin veya tirozin kalıntıları tarafından temsil edilen

85'in üzerinde potansiyel fosforilasyon bölgesi vardır. Fosforilasyon, adeozin trifosfattan (ATP) bir fosfat grubu eklenmesiyle kinaz grubu enzimler tarafından gerçekleştirilmektedir. Tau fosforilasyonunda görev alan üç ana kinaz grubu bulunmaktadır: Glikojen sentaz kinaz 3 beta (GSK-3 β) veya siklin- bağımlı kinaz 5 (CDK5) gibi prolin üzerinde etki gösterenler, tau-tubulin kinazlar (TTBK) veya mikrotübül afinitesi düzenlenen kinazlar (MARK) gibi prolin dışı aminoasitleri fosforilleyen kinazlar ve tirozin kinazlar (23-27).

Tau proteininin büyük bir kısmı sitozolik bölgede bulunur ve burada C-terminal mikrotübül bağlanma kısmı aracılığıyla mikrotübüller ile etkileşime girer (14). Tau'nun mikrotübüllere bağlanması, tau proteininin fosforilasyon düzeyi ile düzenlenmektedir. Tau proteininin artmış fosforilasyonu, tau'nun mikrotübüllerden ayrılmasına neden olarak, mikrotübül yapısının bozulup parçalanmasına ve nöronal hücre iskeletinin yapısının bozulmasına yol açar. Ek olarak, bağlanmamış hiperfosforile tau'nun sitoplazmadaki birikimi, normal tau ve diğer mikrotübül ile ilişkili proteinlerin sekestrasyonu yoluyla mikrotübülün daha ileri düzeyde parçalanmasına neden olabilir. Aynı zamanda, tau fosforilasyonundaki değişikliklerin aksonal transportu da bozduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, mikrotübül instabilitesinin önlenmesi, tauopatilerde ilaç geliştirmede önemli bir hedef haline gelmiştir (28).

Hiperfosforile tau proteini, nörofibriler yumakların temel bir bileşeni olmasına rağmen, Tau fosforilasyonundaki bazı değişiklikler, tau patolojisinin başlangıcından yaklaşık 20 yıl önce meydana gelir ve otozomal dominant AH'da artan amiloid birikimine paralel olarak artış gösterir (29).

Tau'nun çözünebilir niteliği ve BOS ve plazmadaki post-translasyonel modifikasyonları, AH'na sahip bir bireyin beyindeki amiloid plak birikimi, tau patolojisi ve nörodejenerasyonun saptanabilmesi amacıyla hassas ve sağlam biyobelirteçler olarak ön plana çıkmaktadır. BOS'ta total tau ve fosforile tau'nun yüksek seviyeleri AH ile ilişkilidir. Bu proteinlerin miktarının BOS'taki artışı, yüksek miktarda bulunan A β plaklarına bir yanıt olarak artan tau ve fosforile tau üretiminin bir göstergesidir (30, 31).

BOS'ta bulunan tau proteinleri, koroid pleksustaki hücreler tarafından üretilir ve bu sayede lomber ponksiyonla örnek elde edilebilir (32). Güncel çalışmalar, AH'a sahip bireylerde sağlıklı kontrollere oranla düzeyleri anlamlı olarak artmış 19 farklı tau-proteini fosforilasyon bölgesi saptamıştır (33).

Bunlar arasında pThr181 tau, pThr217 tau, pThr231 tau, BOS örneklerinde tanı amaçlı öne çıkan biyobelirteçlerdir ve bu proteinlere yönelik ELISA yöntemi ile saptanabilecek antikorlar üretilmiş ve hem hasta, hem de kontrol gruplarında yapılan karşılaştırma sonuçları ile olumlu veriler

elde edilmiştir. Yine bu proteinlerin düzeylerinin kütle spektrometresi kullanılarak tayin edildiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bununla birlikte, bu biyobelirteçler duyarlılık ve özgüllük yönünden değişen düzeylerde etkinliğe sahiptir. Ek olarak, farklı demans türlerinde de düzeylerinde artış gözlemlenmekte, bu da AH tanısında kullanımlarını sınırlandırmaktadır.

Tau proteini, 441 amino asitten oluşur ve AH'nın ilerleyiş süreci boyunca çok sayıda posttranslasyonel modifikasyon basamağı geçirir. Tau'nun Thr181'deki fosforilasyonu, biyolojik sıvılarda tanımlanan ilk fosfo-epitop niteliğindedir (34). Aynı zamanda, fosforile tau proteininin sayısal ölçümü amacıyla da analitik ve deneysel çalışmalarda kullanılmaktadır (35, 36). Ulusal Yaşlanma Enstitüsü ve Alzheimer Derneği, beyin omurilik sıvısı (BOS) içindeki pThr181 tau ve pozitron emisyon tomografisi (PET) ile tespit edilen tau proteinini, tau-bazlı biyobelirteçler için altın standart olarak kabul etmektedir (37). Bununla birlikte, hem BOS, hem de periferik kanda saptanabilecek duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek farklı biyobelirteçler üzerine de çalışmalar devam etmektedir.

2020'de tanımlanan ve AH'a özgü, yüksek düzeyde fosforillenmiş bir tau proteini olan pTau217 düzeyi ölçümünün, AH nedenli demansı diğer bazı demans türlerinden ayırma yeteneğine sahip bir test olduğu öne sürülmüştür (38). Ancak, bu test hali hazırda klinik pratikte rutin olarak kullanılabilir bir test durumunda değildir.

Kütle spektrometresi bazlı bir yöntem ile, plazmada saptanan pThr217 düzeyleri, test edilen diğer pTau türlerine kıyasla daha iyi analitik performans göstererek, amiloid pozitif bireyleri ve bu bireylerdeki AH'a ilerleyişi tespit etmede olumlu veriler elde edilmiştir. Ek olarak, başlangıçta ölçülen yüksek plazma pThr217 değerleri, otozomal dominant AH'lı bir kohortta hastalık ilerledikçe artan miktardaki amiloid ve tau patoloji yükü ile ilişkilendirilmiştir (33). Bu sonuçlar, tau proteininin posttranslasyonel modifikasyonlarının, tau patolojisinin erken saptanabilmesinde hedef olabileceği olasılığını arttırmaktadır.

Periferik kan örnekleri, hem maliyet, hem de elde edilebilme kolaylığı açısından BOS'a göre daha avantajlı bir seçenek olarak öne çıkmaktadır. Bu sayede, daha geniş kitleler tarafından ulaşılabilir olacak ve daha sık aralıklarla da test edilebilmeleri mümkün olacaktır. Ancak, periferik dolaşımda, BOS'a oranla çok daha düşük düzeylerde tau proteini bulunmaktadır. Bu durum, fosforile tau proteini düzeylerinin çok düşük miktarlarını dahi yüksek duyarlılık ile tespit edebilecek bir biyobelirteç gereksinimini ortaya çıkarmaktadır. Aynı zamanda, eş zamanlı olarak dolaşımda bulunan farklı protein türlerinin de interferansı, sınırlayıcı faktörlerden birisidir.

pThr181 ve pThr217 formları için de plazma ELISA testleri değerlendirilmektedir ve plazma pThr181 düzeylerinin AH tipi demansın diğer

nörodejeneratif hastalıklardan ayırt edilebilmesindeki duyarlılık ve özgüllüğü %70-80 olarak saptanmıştır (39). Ancak, çok sayıda çalışmanın olumlu verilerine rağmen, daha büyük örneklem gruplarına sahip çalışmalar, plazma p-tau seviyelerinin etkinliğinin daha verimli bir şekilde tanımlanmasına olanak sağlayacaktır. Ek olarak, farklı biyobelirteçlerin kombine bir şekilde eş zamanlı kullanımı ve bunlara yönelik tanısal algoritmalar da, bu testlerin duyarlılık ve özgüllük düzeyini artıracak ve hastalık ilerleyişinin izlenebilmesine de olanak sağlayabilecektir.

Son araştırmalar, tau agregasyonu ile ilişkili olan bazı hücre dışı tau türlerini tanımlamıştır. Tau proteininin mikrotübül bağlama bölgesini içeren, bu tau türleri, tau PET ve bilişsel gerileme ile pozitif korelasyon göstermiştir. tau368 olarak isimlendirilen ve 368. Amino asitte sonlanan bir tau türü, AH'lı bireylerin nörofibriler yumaklarında tespit edilmiş ve BOS tau368 düzeylerinin toplam tau miktarına oranının, tau PET sinyali ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Ancak, bu test henüz plazma örnekleri için valide edilmemiştir (40, 41).

Plazma belirteçlerinin ortaya çıkarılmasının önündeki en büyük engel, bu tür ölçümleri interfere eden ve periferik nöronlardan kaynaklanan daha büyük bir tau izoformunun plazmadaki varlığıdır. Bununla birlikte, yalnızca merkezi sinir sistemi kaynaklı tau proteini üzerinde bulunan ekzon 4-5 köprüsüne karşı antikorları saptama prensibiyle çalışan yeni bir analiz yöntemi de bulunmaktadır (42, 43).

Beta-amiloid protein (Amiloid-beta; A β)

AH'da BOS'ta saptanan ve A β protein kaynaklı olan biyobelirteç, A β proteininin 42 amino asitten oluşan varyantı olması nedeniyle A β 42 şeklinde adlandırılmaktadır. Bu proteininin BOS'taki seviyesi, beyin dokusundaki amiloid plak miktarı ile ters orantılı olarak bulunmaktadır (44). Yani, BOS A β 42 miktarları ne kadar düşükse, bu durum, beyindeki A β plaklarının sayısının da o kadar yüksek olduğunu göstermektedir. A β 42/A β 40 oranı, presemptomatikten hafif kognitif bozukluğa, ve hafif kognitif bozukluktan da AH'a ilerleyiş riski ile ilişkilidir.

FDA, Alzheimer hastalığıyla ilişkili amiloid plaklarının erken tespiti için ilk in vitro teşhis testinin satışına 2022 yılında onay vermiştir (45, 46). Lumipulse® G β -Amiloid Oranı (1-42/1-40) adı verilen bu testin, AH şüphesi ve bilişsel bozukluğu olan 55 yaş ve üzeri yetişkin hastalarda kullanılması amaçlanmaktadır. Lumipulse® testinin amacı, insan BOS içeriğinde bulunan A β 42 ve A β 40 oranını ölçmektir. Pozitif bir Lumipulse® G testi sonucu, PET taramasında görülene benzer şekilde amiloid plakların varlığıyla tutarlıdır. Negatif bir sonuç, negatif amiloid PET taraması sonucuyla tutarlıdır. Negatif bir test sonucu, hastanın bilişsel bozukluğunun

Alzheimer hastalığından kaynaklanma olasılığını azaltır ve bilişsel gerileme ve demansın diğer nedenlerinin ayırıcı tanısının araştırılmasına olanak tanır. Bununla birlikte, testin bir tarama veya tek başına tanı testi olması amaçlanmamıştır. Ek olarak, diğer nörolojik rahatsızlıkları olan hastalarda ve ayrıca bilişsel açıdan sağlıklı yaşlı kişilerde pozitif bir test sonucunun görülme olasılığı da bulunmaktadır.

Testin güvenilirlik ve etkinlik analizleri, AH örnek bankasından alınan 292 BOS numunesi üzerinde yapılan klinik bir çalışma ile değerlendirilmiş ve amiloid PET taraması sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır. Bu klinik çalışmada, pozitif sonuç veren bireylerin %97'sinde PET taramasında amiloid plakların varlığı söz konusu iken, negatif sonuç alan bireylerin ise %84'ünde amiloid PET taraması negatif saptanmıştır. Ancak, bu tip testlerde hatalı pozitif veya negatif test sonuçlarının ortaya çıkma riski de bulunmaktadır. Bu nedenle, diğer klinik değerlendirmeler veya ek testler ile birlikte değerlendirilmelidir.

Ek olarak, plazmada ölçülen A β 42/A β 40 oranı, BOS A β 42/A β 40 oranı ve PET görüntülemeye saptanan amiloid birikim düzeyi ile yüksek korelasyon göstermiştir. Plazma A β 42/A β 40 ölçümü, beyindeki amiloid birikiminin tespit edilmesinde, BOS ile karşılaştırıldığında, çok daha az invaziv ve daha uygun maliyetli bir seçenek olarak değerlendirilmektedir.

Tablo. Alzheimer Hastalığı'nda tanısal olarak kullanılan güncel parametreler

Biyobelirteç	Biyolojisi	Alzheimer Hastalığı'nda Tanısal Önemi	Rutin Laboratuvarında Kullanımı
A β 42 düzeyi	<ul style="list-style-type: none"> Beyinde amiloid prekürsör protein tarafından üretilir Amiloid plaklar içerisinde bulunur. 	<ul style="list-style-type: none"> BOS düzeyi 	EVET
A β 42/A β 40 oranı	<ul style="list-style-type: none"> Beyinde amiloid prekürsör protein tarafından üretilir Amiloid plaklar içerisinde bulunur. 	<ul style="list-style-type: none"> BOS düzeyi 	EVET
Total tau	<ul style="list-style-type: none"> Beta-amiloid protein artışına yanıt olarak nöronlar tarafından üretilir. Nöronal hasar sonucu salınır. 	<ul style="list-style-type: none"> BOS düzeyi 	NADİR
Fosforile tau	<ul style="list-style-type: none"> Tau proteini üzerindeki 85 ayrı bölgenin fosforilasyonu sonucu oluşur. 	<ul style="list-style-type: none"> BOS düzeyi 	NADİR

Apolipoprotein E (APOE) Gen Polimorfizmi

APOE gen polimorfizmi, AH için kabul edilmiş önemli bir genetik risk faktördür (47). Bu polimorfizm aynı zamanda plazma ApoE seviyesindeki varyasyonla da ilişkilidir; APOE4 izoformu, düşük ApoE seviyeleri ile ilişkili iken, APOE2 izoformu artmış ApoE düzeyleri ile birlikte saptanmaktadır. Bu nedenle, düşük plazma ApoE seviyesinin demans için bir risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür. Hastaların önemli bir kısmında APOE4 alelinin yokluğunda birçok bireyde AH geliştiği bilinmektedir. Bu hastalar, APOE4 taşıyıcılarından farklı olarak, daha hızlı bilişsel gerileme ve daha ağır düzeyde EEG değişimleri ile karakterize bulgular göstermektedir.

Farklı bir kombine test ise, plazma örneklerinde A β 42/40 oranı ile birlikte ApoE genotipinin saptanması ve buna bağlı olarak risk düzeyinin hesaplanması prensibine dayanmaktadır. Ancak, henüz FDA tarafından onaylanmamıştır (48).

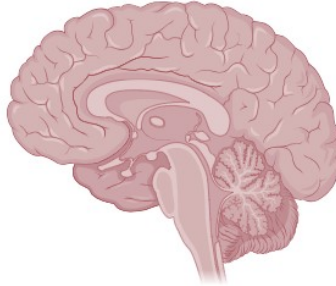
Diğer Hedef Moleküller

Plazma proteinlerinin proteomik teknolojisi ile taranmasına dayanan teknolojiler, glukozilgalaktosil, hidroksilisil-H₂O ve Glutamin-karnitin gibi metabolik ara basamak ürünlerini de AH tanısı amacıyla ön plana çıkarmıştır. Bunların yanı sıra, tükürükte bulunan önemli bir antimikrobiyal peptit olan laktoferrin (LF), AH'da beyindeki amiloid plaklar ve nörofibriller yumakların içerisinde saptanmıştır (49-51).

ALZHEIMER HASTALIĞI TANISINDA KULLANILAN BİYOBELİRTEÇLER

BOS

- A β 42 düzeyi
- A β 42/40 oranı
- Total tau
- pTau181
- p-Tau181/A β 42 oranı



Plazma

- A β 42 düzeyi
- A β 42/40 oranı
- Total tau
- pTau181

Kombine testler

- APOE genotipleme + A β 42/40 oranı

Sonuç

Tau proteininin beyinde biriktiği yerler, bölgesel atrofi ve buna bağlı bilişsel eksiklikler ile orantılıdır. Demans bulgularının ilerlemesiyle paralel olacak şekilde, genellikle enterorhinal kortekste başlar ve neokortekse doğru ilerleyiş gösterir. Tau ve amiloid protein grubu, AH tanısında ve prognozunda kullanılabilir biyobelirteçlerin saptanabilmesinde uzun yıllar boyunca kilit rol oynamıştır. Bugüne kadar ortaya konan belirteçler başta, tau proteinleri ve A β olmak üzere, nöroinflamatuvar proteinlerin farklı formlarını ve nöronal disfonksiyon ve dejenerasyon belirteçlerini kapsamaktadır. Bu sayede, farklı düzeylerdeki amiloid birikimi, tau patolojisi, inflamasyon ve dejenerasyonun derecelendirilmesinde ve AD'nin diğer nörodejeneratif hastalıklardan ayırt edilmesinde tanısal fayda sağlaması öngörülmektedir.

AH ile ilişkili birden fazla proteinin saptanmasına yönelik, ya da amiloid klirensinin değerlendirilmesini amaçlayan laboratuvar testleri konusunda çalışmalar, küresel düzeyde devam etmektedir. Şu anda mevcut olan AH biyobelirteçleri ya invaziv girişim ile elde edilen örneklerde (lomber ponksiyon) analiz edilmekte, ya da pahalı görüntüleme teknolojilerinin ve rilerinin birlikte değerlendirilmesi prensibine dayanmaktadır. Bu nedenle, birinci basamakta ve standart tıbbi uygulamalarda kullanımları oldukça güçtür ve genel bir yaygınlık kazanmamıştır. Bu tip sorunların üstesinden gelebilecek, kan ve idrar gibi minimal invaziv olarak daha kolay elde edilebilen örnek tiplerinden analiz edilebilen da düşük maliyetli biyobelirteç araştırmaları devam etmektedir. Bu sıvı-bazlı biyobelirteçler daha az girişimsel olmanın yanısıra, PET görüntülemeye benzer hassasiyetle daha düşük maliyetli bir tanı seçeneği olma potansiyeli taşımaktadır.

Gelecekte, bazı plazma bazlı biyobelirteçlerin klinik uygulamalarda ve tanı sürecinde BOS ve görüntüleme testlerinin yerini alması ve yeni terapötik ilerlemeler için hedef alınması muhtemel olarak görülmektedir.

Kaynaklar

1. WHO. The epidemiology and impact of dementia: current state and future trends. Geneva: World Health Organization; 2015, Document WHO/MSD/MER/15.3, available at http://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/dementia_thematicbrief_epidemiology.pdf
2. Goedert M, Sisodia SS, Price DL. Neurofibrillary tangles and beta-amyloid deposits in Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurobiol.* 1991 Oct;1(3):441-7. doi: 10.1016/0959-4388(91)90067-h.
3. Bennett DA, Schneider JA, Wilson RS, Bienias JL, Arnold SE. Neurofibrillary Tangles Mediate the Association of Amyloid Load With Clinical Alzheimer Disease and Level of Cognitive Function. *Arch Neurol.* 2004;61(3):378–384. doi:10.1001/archneur.61.3.378
4. Hugo J, Ganguli M. Dementia and cognitive impairment: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Clin Geriatr Med.* 2014 Aug;30(3):421-42. doi: 10.1016/j.cger.2014.04.001
5. American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
6. Blanchard JW, Bula M, Davila-Velderrain J, Akay LA, Zhu L, Frank A, Victor MB, Bonner JM, Mathys H, Lin YT, Ko T, Bennett DA, Cam HP, Kellis M, Tsai LH. Reconstruction of the human blood-brain barrier in vitro reveals a pathogenic mechanism of APOE4 in pericytes. *Nat Med.* 2020 Jun;26(6):952-963. doi: 10.1038/s41591-020-0886-4.
7. Zenaro E, Piacentino G, Constantin G. The blood-brain barrier in Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis.* 2017 Nov;107:41-56. doi: 10.1016/j.nbd.2016.07.007.
8. Califf RM. Biomarker definitions and their applications. *Exp Biol Med (Maywood).* 2018 Feb;243(3):213-221. doi: 10.1177/1535370217750088.
9. Biomarkers Definitions Working Group.. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001 Mar;69(3):89-95. doi: 10.1067/mcp.2001.113989.
10. Cummings JL, Gonzalez MI, Pritchard MC, May PC, Toledo-Sherman LM, Harris GA. The therapeutic landscape of tauopathies: challenges and prospects. *Alzheimers Res Ther.* 2023 Oct 6;15(1):168. doi: 10.1186/s13195-023-01321-7.
11. Barthélemy NR, Li Y, Joseph-Mathurin N, Gordon BA, Hassenstab J, Benzinger TLS, Buckles V, Fagan AM, Perrin RJ, Goate AM, Morris JC, Karch CM, Xiong C, Allegri R, Mendez PC, Berman SB, Ikeuchi T, Mori H, Shimada H, Shoji M, Suzuki K, Noble J, Farlow M, Chhatwal J, Graff-Radford NR, Salloway S, Schofield PR, Masters CL, Martins RN, O'Connor A, Fox NC, Levin J, Jucker M, Gabelle A, Lehmann S, Sato C, Bateman RJ, McDade E; Dominantly Inherited Alzheimer Network. A soluble phosphory-

- lated tau signature links tau, amyloid and the evolution of stages of dominantly inherited Alzheimer's disease. *Nat Med.* 2020 Mar;26(3):398-407. doi: 10.1038/s41591-020-0781-z.
12. Robbins M, Clayton E, Kaminski Schierle GS. Synaptic tau: A pathological or physiological phenomenon? *Acta Neuropathol Commun.* 2021 Sep 9;9(1):149. doi: 10.1186/s40478-021-01246-y.
 13. Brunello CA, Merezhko M, Uronen RL, Huttunen HJ. Mechanisms of secretion and spreading of pathological tau protein. *Cell Mol Life Sci.* 2020 May;77(9):1721-1744. doi: 10.1007/s00018-019-03349-1.
 14. Iqbal K, Liu F, Gong CX, Grundke-Iqbal I. Tau in Alzheimer disease and related tauopathies. *Curr Alzheimer Res.* 2010 Dec;7(8):656-64. doi: 10.2174/156720510793611592.
 15. Macedo AC, Tissot C, Therriault J, Servaes S, Wang YT, Fernandez-Arias J, Rahmouni N, Lussier FZ, Vermeiren M, Bezgin G, Vitali P, Ng KP, Zimmer ER, Guiot MC, Pascoal TA, Gauthier S, Rosa-Neto P. The Use of Tau PET to Stage Alzheimer Disease According to the Braak Staging Framework. *J Nucl Med.* 2023 Aug;64(8):1171-1178. doi: 10.2967/jnumed.122.265200.
 16. Therriault J, Pascoal TA, Lussier FZ, Tissot C, Chamoun M, Bezgin G, Servaes S, Benedet AL, Ashton NJ, Karikari TK, Lantero-Rodriguez J, Kunach P, Wang YT, Fernandez-Arias J, Massarweh G, Vitali P, Soucy JP, Saha-Chaudhuri P, Blennow K, Zetterberg H, Gauthier S, Rosa-Neto P. Biomarker modeling of Alzheimer's disease using PET-based Braak staging. *Nat Aging.* 2022 Jun;2(6):526-535. doi: 10.1038/s43587-022-00204-0.
 17. Kahlson MA, Colodner KJ. Glial Tau Pathology in Tauopathies: Functional Consequences. *J Exp Neurosci.* 2016 Feb 10;9(Suppl 2):43-50. doi: 10.4137/JEN.S25515.
 18. Mandelkow EM, Mandelkow E. Biochemistry and cell biology of tau protein in neurofibrillary degeneration. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012 Jul;2(7):a006247. doi: 10.1101/cshperspect.a006247.
 19. Wang Y, Mandelkow E. Tau in physiology and pathology. *Nat Rev Neurosci.* 2016 Jan;17(1):5-21. doi: 10.1038/nrn.2015.1.
 20. Boyarko B, Hook V. Human Tau Isoforms and Proteolysis for Production of Toxic Tau Fragments in Neurodegeneration. *Front Neurosci.* 2021 Oct 21;15:702788. doi: 10.3389/fnins.2021.702788.
 21. Corsi A, Bombieri C, Valenti MT, Romanelli MG. Tau Isoforms: Gaining Insight into MAPT Alternative Splicing. *Int J Mol Sci.* 2022 Dec 6;23(23):15383. doi: 10.3390/ijms232315383.
 22. Alquezar C, Arya S, Kao AW. Tau Post-translational Modifications: Dynamic Transformers of Tau Function, Degradation, and Aggregation. *Front Neurol.* 2021 Jan 7;11:595532. doi: 10.3389/fneur.2020.595532.
 23. Zhou Q, Li S, Li M, Ke D, Wang Q, Yang Y, Liu GP, Wang XC, Liu E, Wang

- JZ. Human tau accumulation promotes glycogen synthase kinase-3 β acetylation and thus upregulates the kinase: A vicious cycle in Alzheimer neurodegeneration. *EBioMedicine*. 2022 Apr;78:103970. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.103970.
24. Kimura T, Ishiguro K, Hisanaga S. Physiological and pathological phosphorylation of tau by Cdk5. *Front Mol Neurosci*. 2014 Jul 15;7:65. doi: 10.3389/fnmol.2014.00065.
25. Lund H, Cowburn RF, Gustafsson E, Strömberg K, Svensson A, Dahllund L, Malinowsky D, Sunnemark D. Tau-tubulin kinase 1 expression, phosphorylation and co-localization with phospho-Ser422 tau in the Alzheimer's disease brain. *Brain Pathol*. 2013 Jul;23(4):378-89. doi: 10.1111/bpa.12001.
26. Lund H, Gustafsson E, Svensson A, Nilsson M, Berg M, Sunnemark D, von Euler G. MARK4 and MARK3 associate with early tau phosphorylation in Alzheimer's disease granulovacuolar degeneration bodies. *Acta Neuropathol Commun*. 2014 Feb 17;2:22. doi: 10.1186/2051-5960-2-22.
27. Basheer N, Smolek T, Hassan I, Liu F, Iqbal K, Zilka N, Novak P. Does modulation of tau hyperphosphorylation represent a reasonable therapeutic strategy for Alzheimer's disease? From preclinical studies to the clinical trials. *Mol Psychiatry*. 2023 Jun 2. doi: 10.1038/s41380-023-02113-z.
28. Soeda Y, Takashima A. New Insights Into Drug Discovery Targeting Tau Protein. *Front Mol Neurosci*. 2020 Dec 3;13:590896. doi: 10.3389/fnmol.2020.590896.
29. Gordon BA, Blazey TM, Christensen J, Dincer A, Flores S, Keefe S, Chen C, Su Y, McDade EM, Wang G, Li Y, Hassenstab J, Aschenbrenner A, Hornbeck R, Jack CR, Ances BM, Berman SB, Brosch JR, Galasko D, Gauthier S, Lah JJ, Masellis M, van Dyck CH, Mintun MA, Klein G, Ristic S, Cairns NJ, Marcus DS, Xiong C, Holtzman DM, Raichle ME, Morris JC, Bateman RJ, Benzinger TLS. Tau PET in autosomal dominant Alzheimer's disease: relationship with cognition, dementia and other biomarkers. *Brain*. 2019 Apr 1;142(4):1063-1076. doi: 10.1093/brain/awz019.
30. Kaeser SA, Häslér LM, Lambert M, Bergmann C, Bottelbergs A, Theunis C, Mercken M, Jucker M. CSF p-tau increase in response to A β -type and Danish-type cerebral amyloidosis and in the absence of neurofibrillary tangles. *Acta Neuropathol*. 2022 Feb;143(2):287-290. doi: 10.1007/s00401-021-02400-5.
31. Visser PJ, Reus LM, Gobom J, Jansen I, Dicks E, van der Lee SJ, Tsolaki M, Verhey FRJ, Popp J, Martinez-Lage P, Vandenberghe R, Lleó A, Molinuevo JL, Engelborghs S, Freund-Levi Y, Froelich L, Slegers K, Dobricic V, Lovestone S, Streffer J, Vos SJB, Bos I; ADNI; Smit AB, Blennow K, Scheltens P, Teunissen CE, Bertram L, Zetterberg H, Tijms BM. Cerebrospinal fluid tau levels are associated with abnormal neuronal plasticity markers in Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*. 2022 Mar 28;17(1):27. doi: 10.1186/s13024-022-00521-3. Erratum in: *Mol Neurodegener*. 2022

May 13;17(1):37.

32. Pearson A, Ajoy R, Crynen G, Reed JM, Algamal M, Mullan M, Purohit D, Crawford F, Ojo JO. Molecular abnormalities in autopsied brain tissue from the inferior horn of the lateral ventricles of nonagenarians and Alzheimer disease patients. *BMC Neurol.* 2020 Aug 27;20(1):317. doi: 10.1186/s12883-020-01849-3.
33. Xia Y, Prokop S, Giasson BI. “Don’t Phos Over Tau”: recent developments in clinical biomarkers and therapies targeting tau phosphorylation in Alzheimer’s disease and other tauopathies. *Mol Neurodegener.* 2021 Jun 5;16(1):37. doi: 10.1186/s13024-021-00460-5.
34. Arbaciauskaite M, Lei Y, Cho YK. High-specificity antibodies and detection methods for quantifying phosphorylated tau from clinical samples. *Antib Ther.* 2021 Feb 15;4(1):34-44. doi: 10.1093/abt/tbab004.
35. Leitão MJ, Silva-Spínola A, Santana I, Olmedo V, Nadal A, Le Bastard N, Baldeiras I. Clinical validation of the Lumipulse G cerebrospinal fluid assays for routine diagnosis of Alzheimer’s disease. *Alzheimers Res Ther.* 2019 Nov 23;11(1):91. doi: 10.1186/s13195-019-0550-8.
36. <https://www.mayocliniclabs.com/test-catalog/overview/607273>. Erişim tarihi: Eylül 2023.
37. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer’s disease. *Alzheimers Dement.* 2018;14(4):535–62. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>.
38. Palmqvist S, Janelidze S, Quiroz YT, Zetterberg H, Lopera F, Stomrud E, Su Y, Chen Y, Serrano GE, Leuzy A, Mattsson-Carlgrén N, Strandberg O, Smith R, Villegas A, Sepulveda-Falla D, Chai X, Proctor NK, Beach TG, Blennow K, Dage JL, Reiman EM, Hansson O. Discriminative Accuracy of Plasma Phospho-tau217 for Alzheimer Disease vs Other Neurodegenerative Disorders. *JAMA.* 2020 Aug 25;324(8):772-781. doi: 10.1001/jama.2020.12134.
39. Thijssen EH, La Joie R, Wolf A, Strom A, Wang P, Iaccarino L, et al. Diagnostic value of plasma phosphorylated tau181 in Alzheimer’s disease and frontotemporal lobar degeneration. *Nat Med.* 2020;26(3):387–97. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0762-2>.
40. Blennow K, Chen C, Cicognola C, Wildsmith KR, Manser PT, Bohorquez SMS, Zhang Z, Xie B, Peng J, Hansson O, Kvartsberg H, Portelius E, Zetterberg H, Lashley T, Brinkmalm G, Kerchner GA, Weimer RM, Ye K, Höglund K. Cerebrospinal fluid tau fragment correlates with tau PET: a candidate biomarker for tangle pathology. *Brain.* 2020 Feb 1;143(2):650-660. doi: 10.1093/brain/awz346.
41. Simrén J, Brum WS, Ashton NJ, Benedet AL, Karikari TK, Kvartsberg H, Sjoms E, Lussier FZ, Chamoun M, Stevenson J, Hopewell R, Pallen V, Ye K,

- Pascoal TA, Zetterberg H, Rosa-Neto P, Blennow K. CSF tau368/total-tau ratio reflects cognitive performance and neocortical tau better compared to p-tau181 and p-tau217 in cognitively impaired individuals. *Alzheimers Res Ther.* 2022 Dec 22;14(1):192. doi: 10.1186/s13195-022-01142-0.
42. Fischer I, Baas PW. Resurrecting the Mysteries of Big Tau. *Trends Neurosci.* 2020 Jul;43(7):493-504. doi: 10.1016/j.tins.2020.04.007.
43. Liu C, Song X, Nisbet R, Götz J. Co-immunoprecipitation with Tau Isoform-specific Antibodies Reveals Distinct Protein Interactions and Highlights a Putative Role for 2N Tau in Disease. *J Biol Chem.* 2016 Apr 8;291(15):8173-88. doi: 10.1074/jbc.M115.641902.
44. Fagan AM, Mintun MA, Mach RH, Lee SY, Dence CS, Shah AR, LaRossa GN, Spinner ML, Klunk WE, Mathis CA, DeKosky ST, Morris JC, Holtzman DM. Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans. *Ann Neurol.* 2006 Mar;59(3):512-9. doi: 10.1002/ana.20730.
45. FDA. FDA Permits Marketing for New Test to Improve Diagnosis of Alzheimer's Disease [Press Release]. Available from: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-permits-marketing-new-test-improve-diagnosis-alzheimers-disease?utm_campaign=FDA+Permits+Marketing+for+New+Test+to+Improve+Diagnosis+of+Alzhe&utm_medium=email&utm_source=govdelivery Erişim: Eylül 2023.
46. Fujirebio. Lumipulse® G β -Amyloid Ratio (1-42/1-40) in vitro diagnostic test receives FDA marketing authorization for the assessment of Alzheimer's disease in the United States [Press Release]. Available from: <https://www.fujirebio.com/en/news-events/lumipulser-g-bamyloid-ratio-142140-in-vitro-diagnostic-test-receives-fda-marketing> Erişim: Eylül 2023.
47. Liu CC, Liu CC, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nat Rev Neurol.* 2013 Feb;9(2):106-18. doi: 10.1038/nrneurol.2012.263. Epub 2013 Jan 8. Erratum in: *Nat Rev Neurol.* 2013. doi: 10.1038/nrneurol.2013.32. Liu, Chia-Chan [corrected to Liu, Chia-Chen].
48. Kirmess KM, Meyer MR, Holubasch MS, Knapik SS, Hu Y, Jackson EN, Harpstrite SE, Verghese PB, West T, Fogelman I, Braunstein JB, Yarasheski KE, Contois JH. The PrecivityAD™ test: Accurate and reliable LC-MS/MS assays for quantifying plasma amyloid beta 40 and 42 and apolipoprotein E proteotype for the assessment of brain amyloidosis. *Clin Chim Acta.* 2021 Aug;519:267-275. doi: 10.1016/j.cca.2021.05.011.
49. Gleeurup HS, Hasselbalch SG, Simonsen AH. Biomarkers for Alzheimer's Disease in Saliva: A Systematic Review. *Dis Markers.* 2019 May 2;2019:4761054. doi: 10.1155/2019/4761054.
50. Huan T, Tran T, Zheng J, Sapkota S, MacDonald SW, Camicioli R, Dixon RA, Li L. Metabolomics Analyses of Saliva Detect Novel Biomarkers of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2018;65(4):1401-1416. doi: 10.3233/

JAD-180711.

51. Carro E, Bartolomé F, Bermejo-Pareja F, Villarejo-Galende A, Molina JA, Ortiz P, Calero M, Rabano A, Cantero JL, Orive G. Early diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease based on salivary lactoferrin. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2017 May 26;8:131-138. doi: 10.1016/j.dadm.2017.04.002.