SAĞLIK BİLİMLERİNDE ARAŞTIRMA VE DEĞERLENDİRMELER

MAYIS 2021

CİLT 2

EDİTÖRLER

PROF. DR. CEM EVEREKLİOĞLU

DR. ÖĞRETİM ÜYESİ DUYGU SEVİM GÜLMEZ

YAZARLAR

HASAN CAMCI
METİN YEŞİLTAŞ
EMİN GEMCİOĞLU
CENGİZ ÜNAL
ÜMİT KUBİLAY CAN
HAKAN BAĞCI
MEHMET AKİF KILINÇ
ALİ RİŞVANLI
TUĞBA ÇELİK SAMANCI
LEVENT TÜMKAYA
EZGİ KÖSEN
EZGİ SUNAL AKTÜRK
SEFER ÜSTEBAY
ÖMER ERTEKİN
DEMET AYGÜN
KERİM KAAN GÖKÜSTÜN
SAMİCAN ÜNAL
GÜNEŞ D.TURĞUT
SERPİL ÇOKAKOĞLU
AYETULLAH DİREK
SAMET TEKİN
EREN ORHAN
MELİKE IŞIK
GÜNSELİ UZUNHASANOĞLU
HARİKA ŞEN
SADEQ MOHAMMED TAQİ FADHIL
EMRE MUMCU
DİLEK YILDIRIM GÜRKAN
NURAN GÜLER
TUĞÇENUR YILDIZ
GÜLŞAH KOÇ

gece kitaplığı

İmtiyaz Sahibi / Publisher • Yaşar Hız
Genel Yayın Yönetmeni / Editor in Chief • Eda Altunel
Kapak & İç Tasarım / Cover & Interior Design • Gece Kitaplığı
Editörler / Edıtors • PROF. DR. CEM EVEREKLİOĞLU
DR. ÖĞRETİM ÜYESİ DUYGU SEVİM GÜLMEZ
Birinci Basım / First Edition • © Mayıs 2021
ISBN • 978-625-7411-59-2

© copyright
Bu kitabın yayın hakkı Gece Kitaplığı'na aittir.

Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin almadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

The r ight to publish this book belongs to Gece Kitaplığı. Citation can not be shown without the source, reproduced in any way without permission.

Gece Kitaplığı / Gece Publishing
Türkiye Adres / Turkey Address: Kızılay Mah. Fevzi Çakmak 1. Sokak Ümit Apt. No: 22/A Çankaya / Ankara / TR
Telefon / Phone: +90 312 384 80 40
web: www.gecekitapligi.com
e-mail: gecekitapligi@gmail.com

Baskı & Cilt / Printing & Volume
Sertifika / Certificate No: 47083

Sağlık Bilimlerinde Araştırma ve Değerlendirmeler

Mayıs 2021

Cilt 2

EDİTÖRLER

PROF. DR. CEM EVEREKLİOĞLU[1]
DR. ÖĞRETİM ÜYESİ DUYGU SEVİM GÜLMEZ[2]

1 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye, everekliogl u@erciyes.edu.tr
2 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye duygugulmez@erciyes.edu.tr

gece kitaplığı

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 21

MİNİVİDA DESTEKLİ HIZLI ÜST ÇENE GENİŞLETMESİ (MARPE) KORTİKOTOMİ DESTEKLİ HIZLI ÜST ÇENE GENİŞLETMESİNE (SARPE) ALTERNATİF OLABİLİR Mİ?

Hasan CAMCI 1

BÖLÜM 22

İSKEMİK KOLİT

Metin YEŞİLTAŞ.....15

BÖLÜM 23

TROMBOTİK MİKROANJİYOPATİLERE (TMA) TANISAL VE KLİNİK YAKLAŞIM

Emin GEMCİOĞLU.....29

BÖLÜM 24

TÜRKİYE'DE MÜZİK TERAPİ ALANINDA YAZILMIŞ LİSANSÜSTÜ TEZLERİN İNCELENMESİ

Cengiz ÜNAL, Ümit Kubilay CAN, Hakan BAĞCI.....47

BÖLÜM 25

ADİPOKİNLER VE ÜREME İLE İLİŞKİSİ

Mehmet Akif KILINÇ, Ali RİŞVANLI.....77

BÖLÜM 26

ALKOLİK OLMAYAN YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI İLE İLİŞKİLİ DENEYSEL HAYVAN MODELLERİ

Tuğba ÇELİK SAMANCI, Levent TÜMKAYA.....107

BÖLÜM 27

SİSTEMİK HASTALIKLARDA ORTODONTİK TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Ezgi KÖSEN, Ezgi SUNAL AKTÜRK.....133

BÖLÜM 28

YENİDOĞAN SEPSİSİ

Sefer ÜSTEBAY, Ömer ERTEKİN.....165

BÖLÜM 29

PREMENSTRUAL DÖNEM MİGREN BAŞ AĞRISI TEDAVİSİNDE GELİŞMELER

Demet AYGÜN 181

BÖLÜM 30

BESİN ALERJİLERİ VE TANI YÖNTEMLERİ

Kerim Kaan GÖKÜSTÜN.....195

BÖLÜM 31

DİŞ BEYAZLATMA VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Samican ÜNAL 213

BÖLÜM 32

DAMON BRAKET SİSTEMİ

Güneş D.TURĞUT, Serpil ÇOKAKOĞLU 229

BÖLÜM 33

POLİETERETERKETON'UN REZİN MATERYALLER İLE OLAN BAĞLANTISINI ARTTIRMAK İÇİN KULLANILAN YÖNTEMLER

Ayetullah DİREK, Samet TEKİN 247

BÖLÜM 34

DENS INVAGINATUS: TEŞHİSİ, ETİYOLOJİSİ, SINIFLANDIRMASI, PREVELANSI VE TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Eren ORHAN.....261

BÖLÜM 35

BİYOMALZEMELER VE KONTROLLÜ İLAÇ SALIMI

Melike IŞIK 279

BÖLÜM 36

PANDEMİ SÜRECİNDE RUH SAĞLIĞI HİZMETLERİNİN SÜRDÜRÜLEBİLİRLİĞİ, HİZMET SUNUMU VE İNSAN KAYNAKLARI ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Günseli UZUNHASANOĞLU, Harika ŞEN 297

BÖLÜM 37

TEMPOROMANDİBULAR EKLEM RAHATSIZLIKLARIN TEDAVİSİNDE KULLANILAN MULTİDİSPLİNER TEDAVİ YÖNTEMLER

Sadeq Mohammed Taqi FADHIL, Emre MUMCU 311

BÖLÜM 38

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI OLAN BİREYLERİN GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİNİ YAPABİLME DURUMLARI

Dilek YILDIRIM GÜRKAN, Nuran GÜLER 331

BÖLÜM 39

ENDODONTİK İRRİGASYONDA AKTİVASYONUN ÖNEMİ

Tuğçenur YILDIZ 357

BÖLÜM 40

OBEZİTEDE YAĞ DOKU İNFLAMASYONU

Gülşah KOÇ.....377

Bölüm 21

MİNİVİDA DESTEKLİ HIZLI ÜST ÇENE GENİŞLETMESİ (MARPE) KORTİKOTOMİ DESTEKLİ HIZLI ÜST ÇENE GENİŞLETMESİNE (SARPE) ALTERNATİF OLABİLİR Mİ?

Hasan CAMCI[1]

1 Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, dt.hasan@hotmail.com, ORCID ID: 0000-0003-0824-4192

1.Giriş

Üst çenenin transversal yetersizliği klinik olarak sıklıkla karşılaşılan bir durumdur ve vakaların %7 ila %23' ünde posterior çapraz kapanışa neden olur (1). Üst çenenin transversal yetersizliğini iyileştirmek ve posterior çapraz kapanışı düzeltmek için sıklıkla hızlı üst çene genişletme aygıtı (RME) kullanılmaktadır. RME yaklaşık iki asır önce Edward Angle tarafından bir vaka raporu ile tanıtılmıştır (2,3). O dönemde bu uygulama diğer araştırmacılar tarafından çok kabul görmemiş ve RME uygulamasına şüpheyle yaklaşılmıştır. Başlangıçta yeterli itibari göremeyen bu tedavi yaklaşımı geçen yüz yılın ortalarında Andrew Haas tarafından yeniden tanıtıldı (4) ve günümüzde RME maksiller transversal yetersizliği bulunan hastalara uygulanan rutin bir tedavi protokolüne dönüştü. Ancak özellikle yetişkin hastalarda yalın RME uygulamasının midpalatal sutur açılmasında bazen yetersiz kaldığı bilinmektedir. Bu durum başta midpalatal sutur olmak üzere maksillanın diğer yüz ve kafa kemikleriyle yaptıkları süturlarda ortaya çıkan maturasyon ile ilişkilendirilmektedir. Kemikleşmenin tamamlandığı ve midpalatal süturda ayrılma gözlenmeyen yetişkin hastalara cerrahi destekli hızlı üst çene genişletmesi (SARME) uygulanmaktadır (5,6). SARME uygulaması hem midpalatal süturun açılmasını sağlayan hem de yetişkin hastalarda RME kullanımı ile ortaya çıkabilecek molarların bukkale devrilmesi, dehisens, fenestrasyon ve kök rezorpsiyonu gibi yan etkileri önleyebilen bir tedavi protokolüdür (7). Ancak SARPE yaklaşımında hasta seçimi kritik öneme sahiptir ve hastalar tarafından travmatik olduğu düşünülen bir tedavi seçeneğidir.

Yirmi birinci yüzyıl başından itibaren ortodonti alanında en sık kullanılan kavramlardan biri 'iskeletsel ankraj' kavramı olmuştur ve geçici ankraj üniteleri olarak da tanımlanan minividalar iskeletsel ankraj ünitesi olarak yaygın şekilde kullanılmaya başlanmıştır (8). Minivida destekli hızlı üst çene genişletmesi (MARPE) ise önceleri RME ile elde edilen iskeletsel etkiyi arttırmak için tasarlanmıştır ancak; son yıllarda SARPE' ye alternatif bir yöntem olarak ortodontistler tarafından kullanılmaya başlanmıştır (9).

Bu derlemede MARPE ve SARPE yöntemlerinin endikasyon, kontrendikasyon, avantaj ve dezavantajlarına değinilerek MARPE yaklaşımının SARPE' ye alternatif bir yöntem olup olamayacağı sorusuna yanıt bulmak amaçlanmıştır.

2. Kortikotomi Destekli Hızlı Üst Çene Genişletmesi (SARPE)

2.1. Teşhis

SARPE tedavisinde uygun hasta seçimi çok önemlidir. Öncelikle hastanın üst çenesindeki transversal yetersizliğin doğru şekilde teşhis edilmesi gerekmektedir. Ortodonti pratiğinde vertikal ya da sagittal

bozukluklar klinikte daha kolay teşhis edilebilirken transversal yön anomalilerin teşhisinde klinik gözlemlere ilave olarak radyografik değerlendirmeler yapılması tavsiye edilmektedir. Klinik değerlendirme üst ark formu, üst ark simetrisi, damak kubbesi derinliği, bukkal karanlık koridorlar, oklüzyon ve hastanın burun ya da ağız solunumuna yatkınlığı gibi parametrelerin analiz edilmesini içermektedir. Şiddetli çapraşıklık, yumuşak doku kalınlığı, unilateral ya da bilateral çapraz kapanış, mandibulanın fonksiyonel deviasyonu değerlendirilmesi gereken diğer unsurlardır (10). Dikkat edilmesi gereken bir başka husus maksiller darlığın göreceli mi yoksa kesin bir darlık mı olduğu ayrımının yapılmasıdır (11). Özellikle iskeletsel sınıf 3 hastalarda var olan sagittal uyumsuzluk maksiller transveral darlığın şiddeti hususunda yanıltıcı olabilir. Bunu önlemek için modellerin sınıf I kapanışa getirilerek kontrol edilmesi göreceli darlığın doğru teşhisine olanak tanıyacaktır (12).

Mutlak darlığın teşhisinde alçı ya da dijital modeller üzerinde yapılan bir takım ölçümlerden yararlanılabilir (13). Modeller arasındaki transversal uyumsuzluğu değerlendirmek için Pont, Linder-Harth ve Korkhaus gibi araştırmacılar tarafından tanımlanan çeşitli ölçüm metotları kullanılmaktadır (5). Ancak bu ölçümlerin güvenirliliği tartışmalıdır çünkü alçı model üzerinde dişlerin inklinasyonlarını doğru biçimde değerlendirmek mümkün değildir.

Posterior-anterior sefalometrik radyografiler alt ve üst çene arasındaki transversal uyumsuzluğun hem iskeletsel hem de dental olarak değerlendirilmesine olanak tanımaktadır. Ricketts tarafından tanımlanan anatomik landmarklar kullanılarak yapılan ölçümler maksiller transversal yetersizliğin teşhisinde önceki yöntemlere nazaran daha güvenilir bir yöntem olarak kullanılmaktadır (14). Ancak son yıllarda üç boyutlu görüntüleme tekniklerinde yaşanan gelişmeler neticesinde hem apikal kemik kaidelerinin hem de dişin uzun akslarının daha detaylı ve daha doğru biçimde değerlendirilmesi mümkün hale gelmiştir (15).

2.2. Hangi Yaşta Uygulanmalı?

RME ya da SARPE yapılmasına karar verilirken ele alınan en temel kriter hastanın yaşıdır. Ancak literatürde hem RME' nin kaç yaşına kadar etkili olduğu konusunda hem de SARPE' nin kaç yaşından sonra uygulanması gerektiği konusunda çok çeşitli görüşler mevcuttur. Örneğin; Timms ve Vero 25 yaşına kadar midpalatal süturun RME ile açılabileceğini iddia etmişlerdir (16). Ancak; Mommaerts 12 yaşından küçük hastalara RME, 14 yaşından büyük hastalara ise SARPE uygulanması gerektiğini rapor etmiştir (17). Alpern ve Yurosko ise cinsiyetin SARPE tercihinde göz önünde tutulması gereken önemli bir kavram olduğunu savunmuşlardır (18). Yılmaz ve arkadaşları, ortalama yaşları 13 olan sınıf 3 hastalara

SARPE uygulamasını takiben maksiller iletletme uygulamasının daha etkili protraksiyon sağladığını bildirmişlerdir (19). Ancak SARPE seçiminde sadece kronolojik yaşa bakmak yanıltıcı olabilir. Kronolojik yaşı büyük ancak; midpalatal ve sirkummaksiller süturlardaki matürasyonun tamamlanmadığı hastalarda RME başarılı olabilirken kronolojik yaşı küçük ancak iskeletsel yaşı büyük hastalarda RME' nin başarısız olabileceği unutulmamalıdır (20). Kadavralar üzerinde yapılan bir çalışmada çeşitli yaş gruplarında farklı midpalatal sütur matürasyon evrelerinin gözlendiği bildirilmiştir (21).

2.3. Endikasyonları

Temel olarak iskeletsel matürasyonunu tamamlamış maksiller darlığı bulunan hastalara uygulanan SARPE' nin endikasyonları şunlardır (22):

- Üst çene ark perimetresini arttırmak, posterior çapraz kapanışı düzeltmek gereken vakalarda,
- İleri ortognatik cerrahi uygulamalarına geçmeden önce segmental osteotominin risklerini elimine etmek adına öncelikli olarak üst çenenin genişletilmesi istenen durumlarda,
- Dudak damak yarıklarının eşlik ettiği maksiller hipoplazi olgularında,
- RME' nin süturlardaki direnç nedeniyle başarısız olduğu durumlarda,
- Bukkal karanlık koridorların elimine edilmek istendiği vakalarda,
- Diş çekiminin endike olmadığı üst dentisyonun seviyelenmesi için yer gereksiniminin olduğu durumlarda.

2.4. Kontrendikasyonları

- Uyum problemi olan bireylerde,
- Tek dişin çapraz kapanışta olduğu durumlarda,
- Maksiller ya da mandibular asimetrisi olan hastalarda, sagittal ya da vertikal yönde şiddetli iskeletsel anomalisi olan yetişkinlerde

Genel anestezi ya da sedasyon için risk oluşturan sistemik rahatsızlıkların varlığında SARPE tedavisi kontrendikedir (5,23)

2.5. Riskleri ve Komplikasyonları

SARPE prosedürünün morbidite oranın diğer ortognatik cerrahi uygulamalarına nazaran daha düşük olduğu bildirilmiştir (24). Ancak ortodontist ya da cerrahın hastalara SARPE tedavisini tavsiye etmeden önce kanama, diş eti çekilmesi, kök rezorpsiyonu, maksiller sinir dallarının

hasarı, enfeksiyon, ağrı, sinüs enfeksiyonu, relaps, tek taraflı expansiyon, pulpal kan akış hızında değişim gibi komplikasyonların varlığını göz önünde bulundurması gerekmektedir (25–28)

Palatal doku irritasyonu SARPE'nin en sık karşılaşılan komplikasyonlarındandır. Bunun nedeni apareyin dokuya baskı yapması ya da genişletme sırasında alttaki dokuda yeterli histogenezisin gerçekleşmemesi ile ilişkili olabilir. Bu durumun hastaların %1.8 ila %5' inde palatal mukoza ülserasyonlarına neden olduğu bildirilmiştir (29). Cerrahi işlem sırasında ya da postoperatif ortaya çıkan hemoraji hayatı tehdit eden bir unsur olabilir (30). Bu tarz durumlarda kan transfüzyonu ve hastaneye yatış gerekebilir. Ayrıca kalıcı körlük ile sonuçlanan orbital kompartman sendromu, nazopalatinal kanal kisti, tek taraflı lingual hissizlik gibi bazı sıra dışı komplikasyonlar da bildirilmiştir (31–33) SARPE diğer tüm cerrahi prosedürler gibi belirli riskleri bünyesinde barındırır. Bu yüzden kabul edilebilir sonuçlar elde etmek için doğru hasta seçimi, dikkatli planlama ve uygulama gereklidir.

2.6. Stabilite ve Relaps

Genel olarak literatürde SARPE ile elde edilen genişletmenin RME ile elde edilenden daha stabil olduğu bildirilmiştir (24,34) Bazı araştırmacılar SARPE sonrası retansiyona gerek olmadığı iddia etmektedirler (24). Ancak diğer yazarlar 2 ila 12 ay arasında değişen retansiyon protokolünün gerekliliğini vurgulamaktadırlar (5).

SARPE sonrası relaps oranı % 5 ila %25 arasında değişmektedir (17,35,36) Ancak bu oranın RME ile yapılan genişletmelerde %63'lere kadar ulaşabildiği bildirilmiştir (37).

3. Minivida Destekli Hızlı Üst Çene Genişletmesi (MARPE)

RME üst çene darlığını düzeltmede etkili bir tedavi yöntemidir. Ancak RME ile elde edilen genişletmenin iskeletsel etkisi az dişsel etkisi fazladır (38). Bu durum posterior dişlerde diş eti çekilmesi, kök yüzeyinin açığa çıkması, dişlerin bukkal tippingi gibi istenmeyen yan etkilere neden olur. Ayrıca yukarıda da belirtildiği gibi yalın RME uygulaması ile her yaş grubunda midpalatal süturda açılma sağlamak mümkün değildir.

Son yıllarda RME' nin yan etkilerini elimine etmek, genişlemenin iskeletsel etkisini arttırmak ve yetişkin hastalarda kortikotomi gereksinimini ortadan kaldırmak amacıyla MARPE aygıtı SARPE' ye alternatif bir tedavi yaklaşımı olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu aygıtlar damak kubbesinde güvenilir olarak kabul edilen alanlara yerleştirilen minividalardan destek alacak şekilde tasarlanmıştır (39). Yapılan retrospektif bir çalışmaya göre MARPE hastaların %86.7'sinde midpalatal süturda açılma sağlamıştır ve elde edilen genişletmenin 30 aylık takip neticesinde stabil kaldığı bildirilmiştir (40).

Erken dönem kanıtlara göre; MARPE kullanımı ile burun tabanı genişliğinde ve nazal hava yolu hacminde ortaya çıkan değişikliğin RME' den belirgin olarak fazla olduğu bildirilmiştir (41–43). Araştırmacılar bu bulguları MARPE' nin maksilla ve nazal kaviteye yakın lokalizasyonu ile ilişkilendirmişlerdir. Ancak; Arqub ve arkadaşlarının MARPE' nin hava yoluna etkisini araştırdıkları sistematik derleme çalışmasında MARPE' nin hava yolu hacmini belirgin olarak arttırdığına dair net bir kanıtın olmadığı sonucuna varılmıştır (44).

3.1. Avantajları

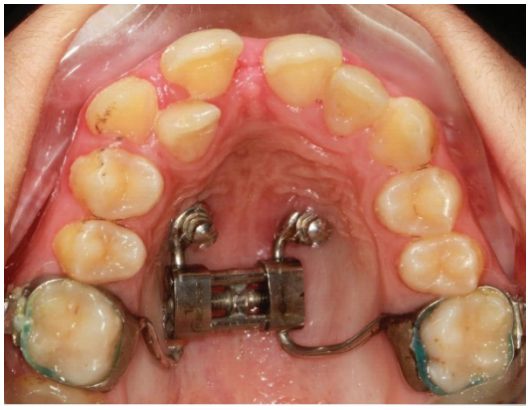
- SARPE seçeneğini kabul etmeyen hastalara alternatif bir yöntem olarak sunulabilir.
- Mandibular düzlem açısında iyi bir kontrol sağlar.
- Basit bir tasarımı vardır ve fabrikasyonu kolaydır.
- Hassas oturması ve uygun boyutları sayesinde hastalar için daha konforludur.

RME' nin iskeletsel etkisini arttırır ve posterior dişlerin bukkal devrilmesini azaltır (45).

3.2. Aparey Dizaynı: İki Vidalı Mı Dört Vidalı Mı?

MARPE kullanımının yaygınlaşması ile çok çeşitli aparey dizaynları ve ekspansiyon protokolleri ortaya çıkmıştır (46–48). Literatürde temel olarak üç faklı MARPE tasarımı yer almaktadır:

Bunlardan birincisi Dr. Benedict Wilmes tarafından tasarlanan ve hibrit hyrax olarak da isimlendirilen iki vidalı bir sistemdir (49). Bu sistemde 3. rugalar hizasına midpalatal süturun lateraline paramedian olarak yerleştirilen iki vidadan destek alınmaktadır (Resim 1). Wilmes bu bölgenin damakta vida yerleştirmek için en güvenilir yer olduğunu savunmaktadır (39) ve damağın posteriorunda minivida yerleştirmek için yeterli kalınlıkta kemik bulunmadığını dile getirmektedir.



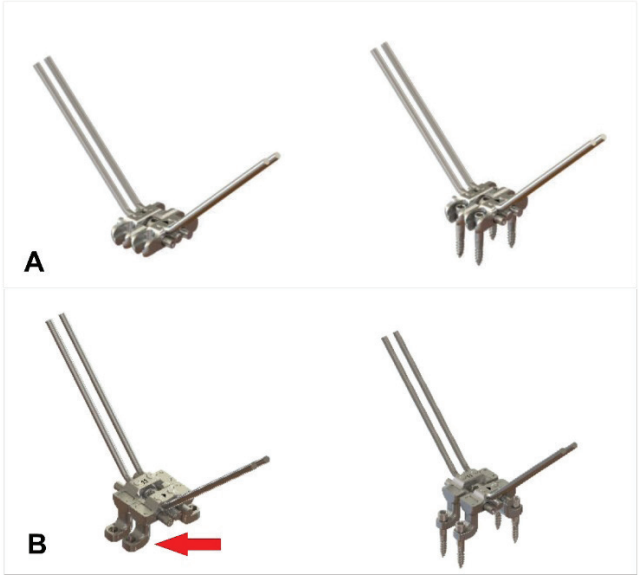
Resim 1. *Minivida destekli hibrit hyrax apareyi*

İkinci ve en yaygın kullanılan tasarımlardan biri ise Dr. Won Moon tarafından geliştirilen ve posterior damak bölgesine yerleştirilen dört adet vidadan destek alan bir sistemdir. Moon bu sistemi iskeletsel orta yüz genişletme aygıtı MSE (Midface Skeletal Expander) olarak isimlendirmiştir (50). Moon' a göre posteriordaki ince kemik vida ucunun burun tabanındaki kortikal kemiğe ulaşmasını sağlamakta ve ortaya çıkan bikortikal tutuculuk apareyin iskeletsel etkisini arttırmaktadır (51). Ayrıca vidaların expansiyon esnasında direnç gösteren alanlara yakın olacak şekilde damağın posterioruna yerleştirilmesinin apareyin iskeletsel etkisini arttırdığı iddia edilmektedir.

Üçüncü bir sistemse C-tipi ekspansiyon aygıtı olarak isimlendirilen bir apareydir (52). Bu sistemde altı adet vidanın kökler arası bölgeye denk gelecek şekilde damak kubbesine yerleştirilmesini takiben önceden hazırlanmış akrilik kısım ağza yerleştirilir ve minividaların çevresi kompozit ya da akrilik ile doldurulur. Bu aygıt öncekilere nazaran daha fazla minivida ve daha uzun laboratuvar işlemleri gerektirdiğinden kullanımı önceki iki sistem kadar yaygınlaşmamıştır.

3.3. Limitastonları

Özellikle aygıtın dört vidalı tasarımında (MSE) derin damak kubbesi apareyin uygun biçimde damağa yerleştirmesinde izin vermemektedir. Ancak MSE' ye alternatif olarak Aditek firması tarafından geliştirilen benzer bir aygıtta damak derinliğine göre ayarlanabilen vida basamakları aparey tasarımına eklenmiştir (Resim 2). Basamaklar hastadan alınan alçı model üzerinde damak derinliğine uygun yüksekliğe getirildikten sonra lehimlenmektedir. Laboratuvar işlemleri tamamlandıktan sonra aygıt ağza yerleştirilip minividalar sıkılmaktadır. Bu yeni aygıt tasarımı derin damak kubbesi olan hastalarda da dört vidalı MARPE kullanımını mümkün kılmaktadır.



Resim 2. *A: Aditek firması tarafından üretilen standart dört vidalı MARPE aygıtı, B: Aygıtın derin damak kubbesi olan hastalara uygulanmak için geliştirilen formu. Kırmız ok: Ayarlanabilir vida basamakları.*

Dört vidalı MARPE uygulaması ile midpalatal süturda açılma olmayan hastalarda 'corticopuncture' işleminin yapılmasının süturda açılma sağladığını iddia eden yazarlar bulunmaktadır (53). Bu uygulamada 5 mm uzunluğunda ve 1.8 mm çapında mini vidalar kullanılarak 2 mm aralıklarla midpalatal sütur boyunca perforasyonlar oluşturulmaktadır. Ancak bu uygulamanın güvenilir klinik sonuçlarına dair literatürde yeterli veri bulunmamaktadır.

İki, dört ya da altı vidalı MARPE tasarımlarının tamamında vidaları damağa yerleştirilmeden önce bilgisayarlı tomografi görüntüleri ile vidaların yerleştirileceği alanlardaki kemik kalınlığının değerlendirilmesi gerekmektedir (54). Aksi takdirde burun tabanında perforasyonlar ya da diş kök yüzeylerinde minivida kaynaklı travmalar oluşabilir.

3.4. Stabilite

Literatürde MARPE'nin uzun dönem stabilitesini rapor eden çalışma bulmak oldukça güçtür. Lim ve arkadaşları, MARPE sonrası elde edilen ekspansiyonun 1 yıl sonra da stabilitesini koruduğunu ve ekspansiyon sırasında molar dişlerde meydana gelen bukkal devrilmenin retansiyon periodu sonunda geri döndüğü bildirmişlerdir (9). Bir başka çalışmada 30.2 ±13.2 ay' lık takip sonrası elde edilen genişletmelerin stabil olduğu bildirilmiştir (55). Ancak yapılan çalışmalarda MARPE sonrası uygulanan retansiyon protokolü değişkenlik göstermektedir. Bu durum MARPE ile elde edilen genişletmenin kalıcılığı konusunda net bir söylemde bulunmanın önündeki bir başka unsur olarak karşımıza çıkmaktadır.

4. Sonuç

- MARPE SARPE' ye nazaran hastalar tarafından daha kabul edilebilir bir aygıttır. Çünkü MARPE daha az invaziv bir yaklaşımdır ve SARPE' ye nispeten daha az komplikasyon riski taşımaktadır. Ancak MARPE' nin nispeten pahalı bir aygıt olmasının hasta tercihini etkileyebilecek bir unsur olduğu unutulmamalıdır.

- MARPE' nin özellikle iskeletsel matürasyonunu tamamlamış hastalarda sadece midpalatal süturda açılmayı sağlamasının tek başına yeterli olmayacağı unutulmamalıdır. Çünkü MARPE uygulaması ile kraniyal ve sirkummaksiller süturlarda ortaya çıkan stress birikiminin uzun veya kısa dönemde ne tür etkilere neden olabileceği henüz bilinmemektedir.

- SARPE sadece midpalatal süturun açılmasına yardımcı olmakla kalmıyor aynı zamanda hızlı üst çene genişlemesine direnç gösteren alanlarda stress birikim olasılığını da ortadan kaldırmaktadır.

- Literatürde iki tedavi yaklaşımının iskeletsel ve dental etkilerini karşılaştıran yeterli çalışma bulunmadığından aygıtların üst çene transversal yetersizliğini düzeltmedeki etkinliklerini kıyaslamak pek mümkün değildir.

- Mevcut literatür bilgileri ışığında SARPE ile elde edilen genişletmenin stabil sonuçlar verdiğini söylemek mümkündür. Ancak MARPE ile elde edilen genişletmenin stabilitesi hakkında kesin bir kanıya varacak kadar yeterli veri bulunmamaktadır.

- Bu derlemenin başlığını oluşturan soruya daha doğru ve detaylı yanıt verebilmek için MARPE aygıtının uzun dönem etkilerini değerlendiren ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Referanslar

1. Kutin G, Hawes RR. Posterior cross-bites in the deciduous and mixed dentitions. Am J Orthod 1969;56(5):491–504.
2. Hughes TJ. The arch expansion paradigm: Edward Angle's theories revisited. J Gen Orthod 1998;9(1):7–24.
3. Timms DJ. Emerson C. Angell (1822-1903). Founding father of rapid maxillary expansion. Dent Hist 1997;(32):3–12.
4. Haas AJ. The treatment of maxıllary defıcıency by openıng the mıdpalatal suture. Angle Orthod 1965;35(3):200–17.
5. Suri L, Taneja P. Surgically assisted rapid palatal expansion: A literature review. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2008;133(2):290-302.
6. Alpern MC, Yurosko JJ. Surgically assisted rapid palatal expansion. Am J Orthod Dentofacial Orthop 1987;57(3):245-63
7. Greenbaum KR, Zachrisson BU. The effect of palatal expansion therapy on the periodontal supporting tissues. Am J Orthod 1982;81(1):12–21.
8. Leo M, Cerroni L, Pasquantonio G, Condò SG, Condò R. Temporary anchorage devices (TADs) in orthodontics: Review of the factors that influence the clinical success rate of the mini-implants. Clinica Terapeutica. Societa Editrice Universo 2016;167(3):70-7.
9. Lim HM, Park YC, Lee KJ, Kim KH, Choi YJ. Stability of dental, alveolar, and skeletal changes after miniscrew-assisted rapid palatal expansion. Korean J Orthod 2017 ;47(5):313–22.
10. Dawson PE. New definition for relating occlusion to varying conditions of the temporomandibular joint. J Prosthet Dent 1995;74(6):619–27.
11. Jacobs JD, Bell WH, Williams CE, Kennedy JW. Control of the transverse dimension with surgery and orthodontics. Am J Orthod 1980;77(3):284–306.
12. Cureton SL, Cuenin M. Surgically assisted rapid palatal expansion: orthodontic preparation for clinical success. Am J Orthod Dentofacial Orthop 1999;116(1):46–59.
13. Camcı H, Salmanpour F. Effect of saliva isolation and intraoral light levels on performance of intraoral scanners. Am J Orthod Dentofac Orthop 2020;158(5):759–66.
14. Ricketts RM. Perspectives in the clinical application of cephalometrics. The first fifty years. Angle Orthod 1981;51(2):115-50.
15. Sawchuk D, Currie K, Vich ML, Palomo JM, Flores-Mir C. Diagnostic methods for assessing maxillary skeletal and dental transverse deficiencies: A systematic review. Korean J Orthod 2016;46(5):331-42.

16. Timms DJ, Vero D. The relationship of rapid maxillary expansion to surgery with special reference to midpalatal synostosis. Br J Oral Surg 1981;19(3):180–96.

17. Adolphs N, Ernst N, Hoffmeister B, Raguse JD. Transpalatal distraction for the management of maxillary constriction in pediatric patients. Ann Maxillofac Surg 2015;5(1):44-8.

18. Alpern MC, Yurosko JJ. Rapid palatal expansion in adults with and without surgery. Angle Orthod 1987;57(3):245-63.

19. Yilmaz HN, Garip H, Satilmis T, Kucukkeles N. Corticotomy-assisted maxillary protraction with skeletal anchorage and Class III elastics. Angle Orthod 2015;85(1):48–57.

20. Melsen B. Palatal growth studied on human autopsy material. A histologic microradiographic study. Am J Orthod 1975;68(1):42–54.

21. Persson M, Thilander B. Palatal suture closure in man from 15 to 35 years of age. Am J Orthod 1977;72(1):42–52.

22. Koudstaal MJ, Poort LJ, van der Wal KG, Wolvius EB, Prahl-Andersen B, Schulten AJ. Surgically assisted rapid maxillary expansion (SARME): a review of the literature. Int J Oral Maxillofac Surg. 2005 Oct;34(7):709-14.

23. Majourau A, Nanda R. Biomechanical basis of vertical dimension control during rapid palatal expansion therapy. Am J Orthod Dentofac Orthop 1994;106(3):322–8.

24. Bays RA, Greco JM. Surgically assisted rapid palatal expansion: An outpatient technique with long-term stability. J Oral Maxillofac Surg 1992;50(2):110–3.

25. Carmen M, Marcella P, Giuseppe C, Roberto A. Periodontal evaluation in patients undergoing maxillary expansion. J Craniofac Surg 2000;11(5):491–4.

26. Vardimon AD, Graber TM, Pitaru S. Repair process of external root resorption subsequent to palatal expansion treatment. Am J Orthod Dentofac Orthop 1993;103(2):120–30.

27. Harada K, Sato M, Omura K. Blood-flow change and recovery of sensibility in the maxillary dental pulp during and after maxillary distraction: A pilot study. Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology 2004; 98(5):528–32.

28. Schimming R, Feller KU, Herzmann K, Eckelt U. Surgical and orthodontic rapid palatal expansion in adults using Glassman's technique: Retrospective study. Br J Oral Maxillofac Surg 2000;38(1):66–9.

29. Lehman JA, Haas AJ, Haas DG. Surgical orthodontic correction of transverse maxillary deficiency: A simplified approach. Plast Reconstr Surg 1984;73(1):62–6.

30. Mehra P, Cottrell DA, Caiazzo A, Lincoln R. Life-threatening, delayed epistaxis after surgically assisted rapid palatal expansion: A case report. J Oral Maxillofac Surg 1999;57(2):201–4.

31. Li KK, Meara JG, Rubin PAD. Orbital compartment syndrome following orthognathic surgery. J Oral Maxillofac Surg 1995;53(8):964–8.

32. Mermer RW, Rider CA, Cleveland DB. Nasopalatine canal cyst: a rare sequelae of surgical rapid palatal expansion. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1995;80(6):620.

33. Chuah C, Mehra P. Bilateral lingual anesthesia following surgically assisted rapid palatal expansion: Report of a case. J Oral Maxillofac Surg 2005;63(3):416–8.

34. Chamberland S, Proffit WR. Short-term and long-term stability of surgically assisted rapid palatal expansion revisited. Am J Orthod Dentofac Orthop 2011;139(6):815.

35. Berger JL, Pangrazio-Kulbersh V, Borgula T, Kaczynski R. Stability of orthopedic and surgically assisted rapid palatal expansion over time. Am J Orthod Dentofacial Orthop 1998;114(6):638–45.

36. Neyt NMF, Mommaerts MY, Abeloos JVS, De Clercq CAS, Neyt LF. Problems, obstacles and complications with transpalatal distraction in non-congenital deformities. J Cranio-Maxillofacial Surg 2002; 30(3):139–43.

37. Velázquez P, Benito E, Bravo LA. Rapid maxillary expansion. A study of the long-term effects. Am J Orthod Dentofacial Orthop 1996;109(4):361–7.

38. Luebbert J, Ghoneima A, Lagravère MO. Skeletal and dental effects of rapid maxillary expansion assessed through three-dimensional imaging: A multicenter study. Int Orthod 2016;14(1):15–31.

39. Ludwig B, Glasl B, Bowman SJ, Wilmes B, Kinzinger GSM, Lisson JA. Anatomical guidelines for miniscrew insertion: palatal sites. J Clin Orthod 2011;45(8):433–41.

40. Choi SH, Shi KK, Cha JY, Park YC, Lee KJ. Nonsurgical miniscrew-Assisted rapid maxillary expansion results in acceptable stability in young adults. Angle Orthod 2016; 86(5):713–20.

41. Zhao Y, Nguyen M, Gohl E, Mah JK, Sameshima G, Enciso R. Oropharyngeal airway changes after rapid palatal expansion evaluated with cone-beam computed tomography. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2010;137:71-8

42. Baratieri C, Alves M Jr, de Souza MM, de Souza Araújo MT, Maia LC. Does rapid maxillary expansion have long-term effects on airway dimensions and breathing? Am J Orthod Dentofacial Orthop 2011;140(2):146-56.

43. Yi F, Liu S, Lei L, Liu O, Zhang L, Peng Q, et al. Changes of the upper airway and bone in microimplant-assisted rapid palatal expansion: A cone-beam computed tomography (CBCT) study. J Xray Sci Technol 2020;28(2):271–83.

44. Abu Arqub S, Mehta S, Iverson MG, Yadav S, Upadhyay M, Almuzian M. Does Mini Screw Assisted Rapid Palatal Expansion (MARPE) have an influence on airway and breathing in middle-aged children and adolescents? A systematic review. Int Orthod 2021;19(1):37-50.

45. MacGinnis M, Chu H, Youssef G, Wu KW, Machado AW ilso., Moon W. The effects of micro-implant assisted rapid palatal expansion (MARPE) on the nasomaxillary complex--a finite element method (FEM) analysis. Prog Orthod 2014;15(1):52.

46. Carlson C, Sung J, McComb RW, MacHado AW, Moon W. Microimplant-assisted rapid palatal expansion appliance to orthopedically correct transverse maxillary deficiency in an adult. Am J Orthod Dentofac Orthop 2016;149(5):716–28.

47. Brunetto DP, Sant'Anna EF, Machado AW, Moon W. Non-surgical treatment of transverse deficiency in adults using microimplant-assisted rapid palatal expansion (MARPE). Dental Press J Orthod 2017;22(1):110–25.

48. da Cunha AC, Lee H, Nojima LI, Nojima M da CG, Lee KJ. Miniscrew-assisted rapid palatal expansion for managing arch perimeter in an adult patient. Dental Press J Orthod 2017;22(3):97–108.

49. Wilmes B, Ludwig B, Katyal V, Nienkemper M, Rein A, Drescher D. The Hybrid Hyrax distalizer, a new all-in-one appliance for rapid palatal expansion, early class III treatment and upper molar distalization. J Orthod 2014;41:47–53.

50. Paredes N, Colak O, Sfogliano L, Elkenawy I, Fijany L, Fraser A, et al. Differential assessment of skeletal, alveolar, and dental components induced by microimplant-supported midfacial skeletal expander (MSE), utilizing novel angular measurements from the fulcrum. Prog Orthod 2020;21(1):18.

51. Lee RJ, Moon W, Hong C. Effects of monocortical and bicortical mini-implant anchorage on bone-borne palatal expansion using finite element analysis. Am J Orthod Dentofac Orthop 2017;151(5):887–97.

52. Choi JY, Choo H, Oh SH, Park JH, Chung KR, Kim SH. Finite element analysis of C-expanders with different vertical vectors of anchor screws. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2021 Mar 21:S0889-5406(21)00143-8

53. Suzuki SS, Braga LFS, Fujii DN, Moon W, Suzuki H. Corticopuncture Facilitated Microimplant-Assisted Rapid Palatal Expansion. Case Rep Dent. 2018 Dec 6;2018:1392895.

54. Thakkar D, Ghosh A, Keshwani T. Digital Workflow for CBCT-Guided Customized Miniscrew-Assisted Rapid Palatal Expansion (3D Digital MARPE): A Clinical Innovation. J Indian Orthod Soc 2020;54(3):262–6.

55. Choi SH, Shi KK, Cha JY, Park YC, Lee KJ. Nonsurgical miniscrew-Assisted rapid maxillary expansion results in acceptable stability in young adults. Angle Orthod 2016;86(5):713–20.

Bölüm 22

İSKEMİK KOLİT

Metin YEŞİLTAŞ[1]

1 Op.Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi, Genel Cerrahi Servisi, İstanbul

1.Giriş

İskemik kolit (İK), gastrointestinal sistemde kolon kan akımında azalma veya kesilmesiyle ortaya çıkan, kolonun mukozal hasarından tam kat nekrozuna kadar giden bir durumdur. İlk defa Boley ve arkadaşları tarafından 1963 yılında kolonun geri dönüşümlü vasküler oklüzyonu olarak tanımlanmıştır, sonraki yıllarda Marston ve arkadaşları iskemik kolit deyimini kullanmışlardır.

Daha çok geriatrik yaş grubunda, mezenter iskeminin kolon segmentini tutan şekli olarakta tanımlanır. Tüm intestinal iskemilerin % 50-60'ını oluşturur. Hastanemizin (SBÜ Prof.Dr.Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi, İstanbul) genel cerrahi kliniğine mart-2016, mart 2020 tarihleri arasındaki beş yılda yatarak tedavi gören 134 mezenter iskemi hastanın %52.3'ü (n:69) iskemik kolitli idi. Akut veya kronik seyirli olabilir.

İK'in klinik görünümü ve tedavisi, iskeminin derecesine bağlı olarak büyük ölçüde değişir. Karın ağrısı ile hematokezya veya kanlı ishali olan yaşlı hastalarda kolonik iskemiden şüphe edilmelidir. Genellikle çoklu yandaş hastalık eşlik ettiğinden tanı ve tedavisi zor olabilir. Özellikle yoğun bakımda entübe ve sedasyon altındaki hastalarda semptom ve bulgular maskelendiği için tanı koymak güçtür. Kolonoskopi tanı aracı olarak altın satandarttır.

Vakaların çoğu non-operatif yönetilen geçici iskemi ile seyrederken, yaklaşık %15 - 20'sinde hayatı tehdit edici kolonik gangren gelişir (Brandt 2015). Bu nedenle tanı ve tedavide erken davranmak hayat kurtarıcı rol oynar.

2.Epidemiyoloji

İK, popülasyonda yılda 100.000 kişide 4.5 ile 44 kişi arasında değişen bir insidansa sahiptir (Washington 2012). Kadınlarda ve 65 yaş üstünde risk artar.

3.Kolon Anatomisi

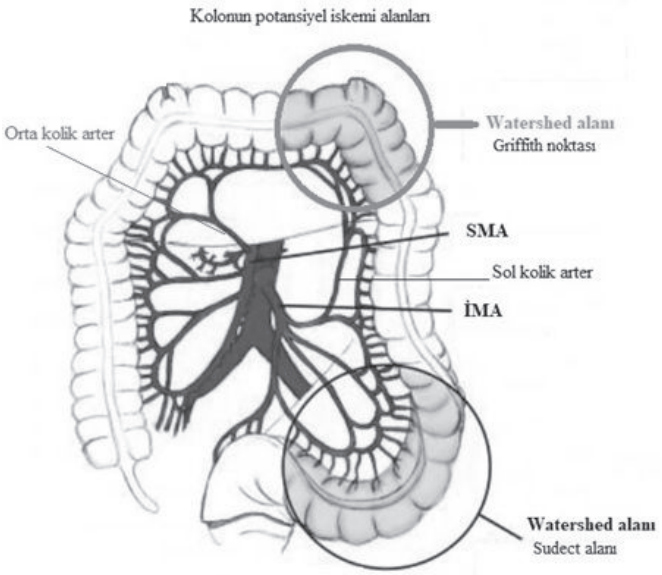
İK'in oluşma mekanizmasını anlayabilmek için kolon kanlanmasının anatomisini iyi bilmek gerekir. Şekil 1' de kolonun arterial kanlanması gösterilmektedir. Süperior mezenterik arter (SMA) ileokolik, sağ kolik ve orta kolik arterler yoluyla sağ kolonu beslerken, transvers kolon ağırlıklı olarak orta kolik arter tarafından beslenir. Transvers kolonun son kısımları, splenik fleksura ve inen kolon, inferior mezenterik arterin (İMA) sol kolik dalı tarafından beslenir. Sigmoid kolon İMA'nın sigmoid dalları ile, üst rektum İMA'nın superior rektal arteri tarafından beslenir. Orta ve alt rektum ise bilateral iliak arterlerden beslenir.

Mezokolonda kolon duvarına paralel seyreden Drummond'un marjinal arteri, SMA veya IMA'nın stenozu veya tıkanıklığı durumlarında kolonun yeterli perfüzyonunu sağlamak için SMA ve IMA'yı birbirine bağlayan

önemli bir kolleteral dolaşımı oluşturur. Ayrıca SMA ve İMA'dan çıkan dallar direk birleşerek Riolan arkını oluştururlar.

Kollateral sirkülasyon, arteriyel kaynağın uzak ucundaki kolon segmentinin hipoperfüzyon ve dolayısıyla iskemi için en riskli kısımları olan (Sudeck havzası, Griffith noktası) alanlar için özellikle önemlidir.

Kollateral sirkülasyon, arteriyel kaynağın uzak ucundaki kolon segmentinin hipoperfüzyon ve dolayısıyla iskemi için en riskli kısımları olan (Sudeck havzası, Griffith noktası) alanlar için (Watershed area) özellikle önemlidir. Bu göreceli hipoperfüze alanlar, SMA ve IMA'nın kolleteral oluşturduğu Griffith noktası (splenik fleksura bölgesi) ve sigmoid arter ile superior rektal arterin birleşim yeri olan Sudeck noktasını (rekto-sigmoid bileşke) içerir.



Şekil 1

Ana vasküler dallardan birinin kronik oklüzyonu sonucu, Riolan arkı veya Drummond'un marjinal arteri, azalmış akışı telafi etmek için genişleme kabiliyetine sahiptir.

4.Etyoloji

Kolon iskemisinin bir çok nedeni vardır, genel olarak oklüziv ve non-oklüziv hastalık olmak üzere 2 başlık altında toplanır (Tablo 1). Her ikiside kolona giden mezenter kan akımının azalmasına bağlı olarak iskemiye yol açar. İskeminin yol açtığı hasar tam kat nekroz ise gangrenöz kolit, sadece mukoza ve submukozada sınırlı ise nongangrenöz iskemik kolit olarak tanımlanır. Nongangenöz iskemik kolitler vakaların % 80-85'ini oluşturur.

Çoğunlukla iskemi için net bir neden belirlenemediği için tanı koymak zordur. SMA ve İMA da oklüzyon çok nadir olduğundan tanıda anjiografi yardımcı olmaz. 65 yaş üstü, kronik obstrüktif akcğer hastalığı, kabızlık, DM, hipertansiyon, kronik böbrek yezmezliği olan hastalar risk grubundadır.

Nonoklüzif iskemik kolit, kolonun azalmış kan akımı sonucu ortaya çıkar ve iskemik kolit etyolojisinin %95'ini oluşturur. En sık etkilenen kolon sagmenti splenik fleksura ve rektosigmoid bölgedeki Watershead havzası olarak isimlendirilen uzak kollateral bölgelerdir

Tablo 1

Kolon iskemisine yol açan nedenler

Tıkayıcı	Tıkayıcı olmayan
Arteriel	**Hipoperfüzyon**
Tromboz	Hipovolemi
Embolik	Anaflaksi
Kardiyak	Şok
Kolestrol	**Kolonik obstrüksiyon**
Arteriol hast.	Volvulus
Ateroskleroz	Divertiküler hastalık
Diabetes melitus	Kolon maligniteleri
Radyasyon	Konstipasyon
Vaskülit	Psödo obstrüksiyon
Romatoid artrit	**İatrojenik**
Tromboanjitis obliterans	Aortik balon pompası
Amiloidoz	Hemodiyaliz
Behçet hastalığı	İlaçlar
Skleroderma	*Dijitaller*
Poliarteritis nodosa	*Diüretikler*
Takayasu arteriti	*Nonsteroid antiinfflamaturlar*
Travma	*Nöroleptikler*
Cerrahi	*Laksatifler*
Kardiyopulmoner bypass	*Anti-motilite ajanlar*
Aorto-iliak rekonstrüksiyon	*Katekolaminler*
Keloktomi + IMA bağlanması	*Östrojen*
Endoskopi	*Sumatriptan*
Venöz	*Danazol*
Hiperkoagülabilite	*Alosetron*
Sickle cell anemi	*interferon ribavirin*
Portal hipertansiyon	Uzun yol koşma (Maraton)
Pankreatit	

5. Risk Faktörleri

- 60 yaş üstü
- Hemodiyaliz
- Hipertansiyon
- Hipoalbunemi
- Diabetes mellitüs
- Aorta-iliac enstrümantasyon yada cerrahi
- Kardiyopulmoner bypass
- Akut myokart infarktüsü
- Konstipasyon yapan ilaçlar
- Ağır egzersiz

6. Patofizyoloji

Kolonun kanlanması, gastrointestinal sistemin diğer bölgelerine göre daha az olduğundan hipoperfüzyona maruz kalma olasılığı yüksektir. Bunun dışında kolon duvarı, ince barsaklara göre daha kalın ve mikrosirkülasyon damar ağı daha azdır. Kolondaki iskemik hasar, hipoksi ve reperfüzyon sekeline bağlı olarak ortaya çıkar. İskeminin süresi ve şiddeti hasarın boyutunu belirler. Başlangıçta mukozal villus tabakasında hasar oluşurken 8 – 16 saat sonra tam kat nekroz gelişebilir (Haglund, 1987). Tam kat nekroz çoklu organ yetmezliğine yol açar.

7. Klinik

İK, akut veya kronik olarak ortaya çıkabilir. Etyolojiye ve süreye bağlı olarak klinik bulguların şiddeti farklılık gösterebilir.

Kolonik iskemili hastalar kramp tarzında karın ağrısı ve genellikle hematokezyanın eşlik ettiği ishal şikayeti ile başvurur. Karın ağrısı, ince barsak iskemilerinde olduğu gibi orta hattan ziyade lateralde hissedilir ve karın muayenesinde daha çok sol alt kadranda bulgu verir. İskemi şiddetli ve tam kat nekroz oluşmuşsa periton iritasyonuna bağlı olarak defans gelişir.

Kanlı ishal, genellikle ağrı başladıktan sonra 24 saat içinde ortaya çıkar. İspanya' da yapılan çok merkezli bir çalışmada sol kolon tutulumu olan kolon iskemilerinde, rektal kanama oranının sağ kolona göre daha çok görüldüğü (%83.8'e karşı %36.4) tespit edilmiştir (Montoro, 2011).

65 yaş üstü multiple komorbiditesi olan hastalar, kramp tarzında karın ağrısı ve hematokezya ile başvurduğunda kolonik iskemi şüphesi mutlaka düşünülmelidir.

8. Tanı

8.1 Laboratuvar: Kolon iskemisinin, spesifik laboratuvar parametreleri olmamakla beraber hastalığın şiddetini değerlendirmek için önemlidir. Serum laktat dehidrogenaz (LDH), kreatinin fosfokinaz (CPK) veya amilaz daki yükselme ilerlemiş doku hasarına işaret edebilmesine rağmen, iskemi için spesifik bir laboratuvar belirteci yoktur. Azalan hematokrit düzeyi, kolonik kan kaybını yansıtabilir. İK semptomları olan bir hastada 20.000 üzerinde beyaz küre ve metabolik asidoz, gangrene bağırsak iskemisini düşündürür. Kanlı diyaresi olan hastalarda gayta mikroskopisi ayırıcı tanı için önemli olabilir. İnvaziv bakteriler (E.coli, Salmonella, Shigella vb) gayta kültürü ile değerlendirilmelidir.

8.2 Görüntüleme: Görüntüleme yöntemleri olarak direk grafi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans, anjiografi ve ultrasonografi yapılabilir. Ancak düşük kan akımına bağlı iskemik kolitlerde ve hastalığın başlangıcında spesifik tanı belirteçleri değildir.

8.2.1 Direk Grafi: Tanı için nadiren yardımcı olur. Ancak ilerlemiş tam kat tutulumlu ödemli dönemde parmak izi belirtisi (thumbprinting) görülebilir fakat spesifik değildir, diğer barsak duvarı ödematöz hastalıklarında da görülür. Visseral bir perforasyon varsa periton boşluğunda serbest hava görülür. Kontrastlı lavmanla yapılan direk grafiler eskiye oranla azalmış olup, ayrıca içerde kalan kontrast madde, daha sonra planlanan BT ve anjiografi için sorun olmaktadır.

8.2.2 Bilgisayarlı tomografi (BT): Tanı ve ayırıcı tanıda sıklıkla ilk başvurulan tanı yöntemidir. Hastalığın nongangrenöz formunda, BT'de sıklıkla segmental bağırsak duvarında kalınlaşma, perikolik kirlenme, thumbprinting bulgusu, çift halo veya target sign mevcut olabilir (Thoeni, 2006). Reperfüzyondan sonra, submukozal ödem veya kanamaya ait bulgu olabilir. Nadiren tam arter tıkanıklığına neden olan emboli veya trombüs, damarın beslediği segmentte reperfüzyon eksikliğinden dolayı ince, kontrastsız kolon duvarı görülür. Pnömatozis coli, mezenterik veya portal venöz sistem içindeki hava, bağırsak enfarktüsü ile ilişkili daha ciddi bir bulgudur; ancak, KOAH, enfeksiyöz kolit, steroid tedavisi veya radyasyon veya kemoterapi sonrası veya edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS) ile ilişkili olabilir (Thoeni, 2006). Ne yazık ki, BT bulguları bağırsak enfarktüsü gelişimini öngöremez (Balthazar, 1999). Ancak ayırıcı tanıda önemli bir tetkik yöntemidir.

8.2.3 Anjiografi: Çoğu iskemik kolit vakası geçici küçük damar hipoperfüzyonunu içerdiğinden, anjiyografi iskemik kolit tanısında nadiren yardımcı olur. Emboliden şüphelenildiği veya BT tarafından önerildiği veya akut mezenterik iskeminin düşünüldüğü durumlarda anjiyografi faydalı olabilir. Bu, özellikle akut mezenterik iskemi tanısının dışlanması gereken izole sağ kolon kolit vakalarında doğru tercihtir. (Elder, 2009).

8.2.4 Ultrasonografi: Renkli doppler sonografinin son zamanlarda kolon iskemisinin çok hassas bir prediktörü olduğu gösterilmiştir. Bir çalışmada iskemik kolitli hastaların %80'inde kalınlaşmış bağırsak duvarında renkli doppler akımının neredeyse hiç olmadığı gösterilmiştir (Ripollés, 2005). Seri incelemeler hastalığın ilerlemesi ile ilgili ek bilgi sağlayabilir, bununla beraber bağırsağın gazlı olması, uzmanın deneyimi ve düşük akımlı damar hastalıklarında düşük hassasiyeti nedeniyle ultrasonografinin tanıdaki yeri sınırlıdır (Hollerweger, 2007).

8.3 Endoskopi: Tanının konulması ve doğrulanması için kolonoskopi altın standarttır. Klinik şüpheli tüm hastalara ayırıcı tanı ve biyopsi için yapılmalıdır. Kolon perforasyonu ve toksik dilatasyon riski için düşük volümlü insüflasyon ile çalışılır. Mümkünse hava yerine çabuk emildiği ve vazodilatatör etkisi ile göreceli olarak perfüzyonu artırdığı için korbondioksit tercih edilmelidir. Kolonoskopi, mukozal iskemi ve hasarı ortaya koymakla beraber tam kat hasar olup olmadığını ayıramaz.

Kolonun iskemiden etkilenen ilk kısmı, antimezenterik taraftaki mukozadır. Mukozada ödem, ülserasyon, asimetrik tutulum ve psödomembran görülebilir. İlk 48 saat içinde mukoza soluk olup peteşiyal kanamalar veya ülserasyonlar görülür. Antimezenterik kolon duvarında uzun, tek, lineer ülser iskemik kolit lehine değerlendirilebilir. 48 saat sonra hemoraji submukozal bölgede yayılarak submukozal mavi mor nodüler görüntüler ortaya çıkar. Sonraki dönemde ülserler oluşmaya başlar. Transmural infarktüs gelişti ise mukoza, gri-yeşil yada siyah renkli görülür.

9. Ayırıcı Tanı

İskemik kolitin ayırıcı tanısı çok geniş bir yelpazeye sahiptir. İnce barsak iskemileri, kolonun enfeksiyöz hastalıkları, radyasyon enteriti, inflamatuar barsak hastalığı, divertikülit, malignite, rektal ülser ve kanlı diyareye neden olan bir çok hastalık ile karışabilir.

9.1 Kolon ve ince barsak iskemileri

Klinik özellikler ve görüntüleme yönremleri ile ince barsak mezenter iskemisi ile kolon iskemisinin ayırıcı tanısı yapılabilir (Tablo 2).

Tablo 2

İnce va Kalın Bağırsak İskemilerinde Ayırıcı Tanı.

Akut ince barsak mezenter iskemisi	Kolon iskemisi
İskeminin etyolojisine göre yaş değişir.	%90, 60 yaş üstü
Klinik görünüm olarak ağır hasta	Hafif klinik özellikler
Ağrı şiddetli ve devamlı	Çok şiddetli değil
Periton iritasyon bulguları var	Genellikle hassasiyet var
Kanama nadir, geç dönemde	Rektal kanama ve kanlı diare tipiktir
MRA, BTA tanı için elverişli	Kolonoskopi altın standart

MRA: manyetik rezonans anjiografi, BTA: bilgisayarlı tomografi anjiografi

9.2 Diğerleri

Sağ kolonu tutan klebsiella oxytoca'ya bağlı hemorajik kolit enfeksiyonu, iskemik koliti taklit edebilir. Bu nadir enfeksiyon, antibiyotiklere, özellikle penisilin türevlerine maruz kalan hastalarda ortaya çıkar (Högenauer, 2006). Teşhis kültürle konur.

Antibiyotiğe maruz kalan ve hastanede yatan hastalarda C. difficile enfeksiyonu dışlanmalıdır. Bu enfeksiyon, yüksek beyaz küre ve BT taramasında kolon duvarında belirgin kalınlaşmayla iskemik kolit bulgularına benzeyen bir tabloya neden olur. Semptomatik diyaresi olan hastaların dışkısında gizli kan tespit edilebilmesine rağmen, C. difficile enfeksiyonunda büyük ölçüde kanlı dışkı oldukça nadirdir.

İnflamatuar bağırsak hastalığı olarak yanlış teşhis edilen kronik iskemik kolitli hastalar, immünosüpresif tedaviye zayıf yanıt verir ve steroidlerde perforasyon riski artar.

10. Tedavi

10.1 Genel yaklaşım

İK'li hastaların çoğu spesifik bir tedaviye gerek duymadan destek tedavisi ile iyileşir. İrreversible iskemik kolit gelişen hastalarda tanı ve tedavideki zamanlama, postoperatif dönemdeki morbidite ve mortalite oranını büyük ölçüde değiştirir. Hemodinamik instabilite ve kolon perforasyonundan önce yapılan cerrahi işlem en iyi sonucu verir. Tedavi sonuçlarını olumsuz yönde etkileyen bazı risk faktörleri tanımlanmıştır (Brandt, 2015). Bunlar;

- Yaş, 60 yaş üstü
- Cinsiyet, erkek
- Arteriyal kan basıncı, 90 mmHg dan düşük
- Kalp atım hızı, 100/dk dan fazla
- Ağrı, kanlı diyare olmaksızın sürekli
- Kan üre azotu, >20
- Serum sodyum düzeyi, <136
- Serum laktik dehidrogenaz, >350
- Hemoglobin, < 12
- Beyaz küre, >15.000.

10.2 Tıbbi tedavi

Medikal tedavide, iskemik kolitin oluşumunda majör rol oynayan kan akımındaki azalmaya yol açan nedenlere yönelik tedavi yaklaşımı ön plana çıkar. Gözleme alınan hasta intravenöz sıvı desteği ile, geniş spektrumlu

antibiyotik başlanması, venöz tromboz varsa antikoagülan başlanması ve sık fizik muayene yapılarak yakın takibe alınır. Carrahi girişim yada kolonoskopi planlanan hastalara, kolon temizliği yapmak, toksik dilatasyon yada perforasyon riski olduğundan kontrendikedir. Labaoratuvar değerleri ve karın ağrısı gerilemeyen, periton iritasyonu başlayan hastalara cerrahi girişim zamanlamasında geç kalınmamalıdır.

10.2.1 ***Destek tedavisi:*** Eğer perforasyon, nekroz ve gangren bulguları yoksa, gözleme alıp destekleyici bakım ve gastrointestinal sistemi istirahate almak en uygun yoldur. Yeterli kolon perfüzyonunu sağlamak için intravenöz sıvılar verilmelidir.

İleus tablosu varsa nazogastrik sonda takılmalıdır. Herhangi bir tetikleyici durum tedavi edilmelidir ve mümkünse bağırsak iskemisine yol açtığı bilinen ilaçlar (örn. Vazopressörler, dijitalis) derhal kesilmelidir (Tablo 1). Kalp fonksiyonu ve oksijenasyon optimize edilmelidir.

Tıkayıcı olmayan kolonik iskemili hastaların çoğu bir veya iki gün içinde iyileşir ve bir ila iki hafta içinde de klinik ve radyolojik olarak tam düzelme görülür. İyleşme süreci uzayan hastalar beslenme desteğine ihtiyaç duyabilir.

Hasta inatçı ateş, lökositoz, periton iritasyonu, uzun süreli ishal veya gastrointestinal kanama açısından izlenmelidir. Konservatif tedaviye rağmen klinik kötüleşme görülürse, abdominal eksplorasyon endikasyonu vardır..

Şiddetli iskemi ülserasyona ve inflamasyona neden olabilir, bu da zamanla stenotik veya kronik iskemik kolite dönüşebilir. Bu lezyonlar asemptomatik olabilir, ancak kısmi bağırsak tıkanıklığı semptomlarına neden olabilir. Persistant kolit veya striktür gelişimini veya iyileşmeyi görmek için takip edilmelidir.

10.2.2 ***Antibiyotik tedavisi;*** İskemik veya nekrotik barsak mukozasındaki hasar, bakteri translokasyonunu kolaylaştırdığı için, aerop ve anaerop coliform bakterilere karşı geniş spektrumlu antibiyotikler önerilmiştir. Steroid kullanımı periton iritasyonu gelişimi gibi klinik tabloyu maskelediğinden önerilmez(Stamatakos, 2009).

10.2.3 ***Antitrombotik tedavi;*** Antitrombotik tedavi, kolonik iskemili hastaların çoğunda endike değildir, çünkü çoğunda tıkayıcı olmayan iskemi vardır. Bununla birlikte, antikoagülan tedavi, mezenterik venöz tromboza bağlı veya mezenterik tromboembolizme bağlı kolonik iskemi gelişen hastalar için endikedir.

Uzun süreli antikoagülan tedaviyi takiben tromboze mezenterik venlerin rekanalizasyonu tarif edilmiştir (Condat, 2000). Sistemik antikoagülasyona ek olarak mezenterik ven trombozu olan hastalar hiper pıhtılaşma açısından değerlendirilmelidir.

Antitrombosit ajanlar bu hastalık için yeterince iyi çalışılmamıştır ve genellikle bilinen periferik vasküler hastalığı olmayanlarda endike değildir.

11. Cerrahi tedavi

Vakaların %20'si cerrahi girişime gider (Moszkowicz, 2013). Hastanemizde tedavi gören 69 İK'li hastanın 14'ünün (%20.2) ameliyat olduğu tespit edildi. Kolonda infarktüs yada nekrozu olan hastalara, acil cerrahi girişim yapılması hayat kurtarıcı rol oynar. İskemi şüpheli hastada konservatif tedaviye rağmen fizik muayene bulgularında gerileme yoksa ve hemodinamik anstabilite varsa yine cerrahi girişim endikasyonu vardır. Yine radyolojik olarak kolon nekrozu gösterilmişse abdominal eksplorasyona gidilir. Abdominal eksplorasyon için (açık yada laparoskopik) preoperatif barsak hazırlığı şart değildir. Hatta bağırsak perforasyonu yada toksik dilatasyona neden olabilir.

Görüntüleme ve kolonoskopi ile iskemi tam olarak değerlendirilememişse, ve kontrendikasyonu yoksa laparoskopik ekplorasyon yapılarak tanı teyit edilebilir. Eğer nekroz yada infarktüs saptanırsa deneyimli ellerde laparoskopik kolon rezeksiyonu yapılabilir. Bunun için mezenter kan akımını engellememek için düşük basınçla çalışılması uygundur.

Açık yada yada laparoskopik abdominal eksplorasyona karar verdikten sonra, bağırsaklar trietztan rektuma kadar incelenir. Eğer serozada iskemi yada nekroz varsa rezeksiyona karar verilir. Eğer seroza ödemli ve nekroz kararı verilemiyorsa mümkünse peroperatif kolonoskopi yapılmalıdır.

Sağ taraf kolon iskemilerinde segmenter rezeksiyon yada yaygın tutulum varsa sağ hemikolektomi tercih edilir. Rekonstrüksiyon için, hastanın genel durumu, rezeke edilen kolon ve ileum uçlarının durumuna bakılarak ne yapılacağına karar verilir. Primer anastomoz yada end ileostomi ve müköz fistül kolostomi yapılır.

Sol taraf kolon iskemilerinde sigmoid rezeksiyon yada yaygın tutulum varsa sol hemikolektomi yapılır. End kolostomi ve müköz fistül, yada distal gömülerek proksimal kolostomi (Hartman prosedürü) ile rekonstrüksiyon yapılır.

Aort cerrahisi sonrası gelişen kolon iskemilerinde primer anastomoz tercih edilmez (Betzler, 1998).

Nadiren, tanısal laparoskopi yada kolon rezeksiyonu yapılan hastalara iskeminin sınırlarından şüphe ediliyorsa 12-24 saat sonra second look (re laparatomi) eksplorasyon yapılarak bağırsakların durumu yada anastomozun durumu tekrar değerlendirilir.

Eğer cerrahi girişim sonrası second look düşünülürse yada ileri derecede ödemli barsak anslarına bağlı karnın kapanması intraabdominal basıncı artıracaksa open abdomene bırakılabilir.

12. Prognoz

İskemik kolitli hastalarda prognoz, hastalığın şiddetine, tutulumun büyüklüğüne, etyolojiye ve komorbiditelere göre değişir. Genel olarak nongangrenöz iskemik kolitlerde mortalite %5'ten azdır (Moszkowicz, 2013). Hastaların büyük çoğunluğunda 24- 48 saat içinde semptomlar geriler ve klinik iyileşme görülür. 1 -2 hafta içindede kolon mukozası yenilenerek tam iyileşme sağlanır.

Hastaların %20'sinde ameliyat gereksinimi doğar. Bunlarda %20 ila %65 oranında mortal seyreder, pankolitli hastalarda bu oran %75' e kadar çıkar (Brandt, 1992). Yine hastanemizde İK tanısı ile opere olan ondört hastanın sekizi (%57) mortalite ile sonlandı.

Yapılan bir çalışmada sağ taraf tutulumlu hastalarda 5 kat daha fazla cerrahi girişim gerekmiş ve iki kat daha fazla mortolite oranı saptanmıştır(Sotiriadis, 2007).

İleostomi ve kolostomi açılan hastalarda, ostomi kapatılması 4-6 ay sonra yapılır. Bu hastalar genellikle yaşlı ve multiple komorbiditeleri olduğu için 2/3'ünde ostomi kalıcı olmuştur (Moszkowicz, 2013). Geç dönem de strüktür gelişmesi açısından hastalar kolonoskopi ile takip edilir. Eğer semtomatik inatçı strüktür ve stenoz varsa elektif kolektomi ve primer anastomoz yapılır.

KAYNAKÇA

Brandt, L. J., Feuerstadt, P., Longstreth, G. F., & Boley, S. J. (2015). ACG clinical guideline: epidemiology, risk factors, patterns of presentation, diagnosis, and management of colon ischemia (CI). *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, *110*(1), 18-44.

Washington, C., & Carmichael, J. C. (2012). Management of ischemic colitis. *Clinics in colon and rectal surgery*, *25*(4), 228–235.

Haglund, U., Bulkley, G. B., & Granger, D. N. (1987). On the pathophysiology of intestinal ischemic injury. Clinical review. *Acta chirurgica Scandinavica*, *153*(5-6), 321–324.

Montoro, M. A., Brandt, L. J., Santolaria, S., Gomollon, F., Puértolas, B. S., Vera, J., ... & Workgroup for the Study of Ischaemic Colitis of the Spanish Gastroenterological Association (GTECIE-AEG). (2011). Clinical patterns and outcomes of ischaemic colitis: results of the Working Group for the Study of Ischaemic Colitis in Spain (CIE study). *Scandinavian journal of gastroenterology*, *46*(2), 236-246.

Thoeni, R. F., & Cello, J. P. (2006). CT imaging of colitis. *Radiology*, *240*(3), 623-638.

Balthazar, E. J., Yen, B. C., & Gordon, R. B. (1999). Ischemic colitis: CT evaluation of 54 cases. *Radiology*, *211*(2), 381–388.

Elder, K., Lashner, B. A., & Al Solaiman, F. (2009). Clinical approach to colonic ischemia. *Cleveland Clinic journal of medicine*, *76*(7), 401–409.

Ripollés, T., Simó, L., Martínez-Pérez, M. J., Pastor, M. R., Igual, A., & López, A. (2005). Sonographic findings in ischemic colitis in 58 patients. *AJR. American journal of roentgenology*, *184*(3), 777–785.

Hollerweger, A. (2007). Colonic diseases: the value of US examination. *European journal of radiology*, *64*(2), 239–249.

Högenauer, C., Langner, C., Beubler, E., Lippe, I. T., Schicho, R., Gorkiewicz, G., ... & Hinterleitner, T. A. (2006). Klebsiella oxytoca as a causative organism of antibiotic-associated hemorrhagic colitis. *New England Journal of Medicine*, *355*(23), 2418-2426.

Stamatakos, M., Douzinas, E., Stefanaki, C., Petropoulou, C., Arampatzi, H., Safioleas, C., ... & Safioleas, M. (2009). Ischemic colitis: surging waves of update. *The Tohoku journal of experimental medicine*, *218*(2), 83-92.

Condat, B., Pessione, F., Denninger, M. H., Hillaire, S., & Valla, D. (2000). Recent portal or mesenteric venous thrombosis: increased recognition and frequent recanalization on anticoagulant therapy. *Hepatology*, *32*(3), 466-470.

Moszkowicz, D., Mariani, A., Trésallet, C., & Menegaux, F. (2013). Ischemic colitis: the ABCs of diagnosis and surgical management. *Journal of visceral surgery*, *150*(1), 19-28.

Betzler, M. (1998). Surgical technical guidelines in intestinal ischemia. *Der Chirurg; Zeitschrift fur alle Gebiete der operativen Medizen*, *69*(1), 1-7.

Brandt, L. J., & Boley, S. J. (1992). Colonic ischemia. *The Surgical Clinics of North America*, *72*(1), 203-229.

Sotiriadis, J., Brandt, L. J., Behin, D. S., & Southern, W. N. (2007). Ischemic colitis has a worse prognosis when isolated to the right side of the colon. *The American journal of gastroenterology*, *102*(10), 2247.

Bölüm 23

TROMBOTİK MİKROANJİYOPATİLERE (TMA) TANISAL VE KLİNİK YAKLAŞIM

Emin GEMCİOĞLU[1]

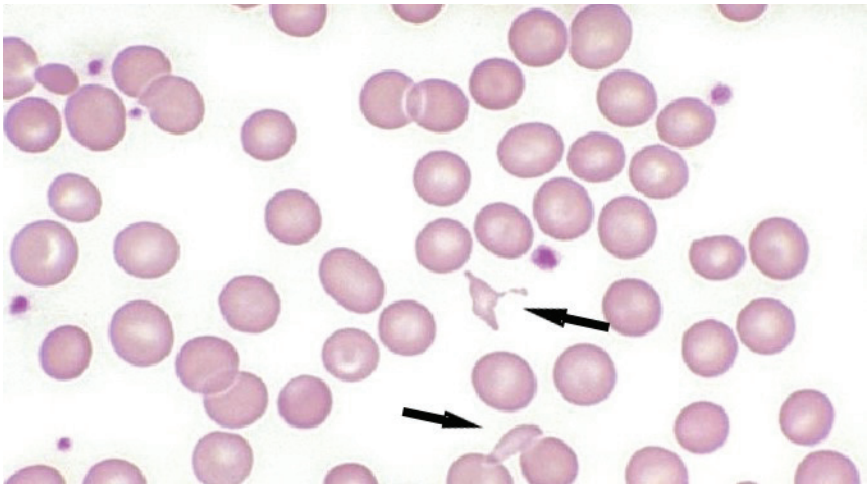
1 Uzm. Dr., Ankara Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Ankara – Türkiye, e mail: egemcioglu@gmail.com, ORCID ID: 0000-0001-9751-8452

GİRİŞ

Trombotik trombositopenik purpura (TTP) veya başka bir primer trombotik mikroanjiyopati (TMA) sendromu şüphesi olan bir hastanın ilk değerlendirmesi bu primer sendromları, mikroanjiyopatik hemolitik anemi (MAHA) ve trombositopeni yapabilen diğer sistemik bozukluklardan ayırmak olmalıdır.

Mikroanjiyopatik hemolitik anemi (MAHA): MAHA, periferik kan yaymasında şistositler (Resim 1) ile kendini gösteren, intravasküler eritrositlerin parçalanmasından kaynaklanan, non-immün hemoliz (Coombs-negatif hemoliz) için tanımlayıcı bir terimdir. Küçük arteriyoller ve kılcal damarlar dahil olmak üzere mikro damar sistemindeki anormallikler sıklıkla söz konusudur. Bununla birlikte, protez kalp kapağı veya yardımcı cihazlar gibi intravasküler cihazlar da MAHA'ya neden olabilir. Karakteristik laboratuvar bulguları, negatif Coombs testi, artmış laktat dehidrojenaz (LDH), artmış indirekt bilirubin ve düşük haptoglobindir.

Resim 1 (Fragmente Eritrositler)



Trombotik mikroanjiyopati (TMA): Tüm MAHA'lar bir TMA'dan kaynaklanmaz ancak neredeyse tüm TMA'lar MAHA ve trombositopeniye neden olur. TMA, arteriyollerin ve kılcal damarların damar duvarındaki anormalliklerin mikrovasküler tromboza yol açtığı spesifik bir patolojik lezyonu tanımlar (1). TMA, doku biyopsisi (genellikle böbrek biyopsisi) ile yapılan patolojik bir tanıdır. Ancak genellikle uygun klinik ile başvuran hastada MAHA ve trombositopeninin saptanması ile tanı konulabilir.

Primer TMA sendromları arasında TTP (kalıtsal veya edinilmiş), Shiga toksin aracılı hemolitik üremik sendrom (ST-HUS), ilaç kaynaklı TMA (DITMA) sendromları, kompleman aracılı TMA (kalıtsal veya edinilmiş)

bulunur. Bu sendromlar, TMA patofizyolojisine yönelik acil tedavi gerektirir.

Trombotik trombositopenik purpura ve hemolitik üremik sendrom dışında, altta yatan nedeni belirten isimler kullanıyoruz. Atipik hemolitik üremik sendrom (aHÜS)" terimi artık kullanılmamaktadır çünkü bu terimin özgüllüğü yoktur. Bu terim tarihsel olarak mikroanjiyopatik hemolitik anemi (MAHA), trombositopeni ve diyare ile ilişkili olmayan böbrek yetmezliği olan çocukları tanımlamak için kullanılmıştır. Terim daha sonra kompleman aracılı TMA için bir isim olarak benimsenmiştir ancak ciddi ADAMTS13 eksikliği veya belgelenmiş Shiga toksini olmayan tüm TMA hastalarını tanımlamaktadır. Ayrıca primer TMA sendromlarından herhangi birini tanımlamak için "idiyopatik" terimi de artık kullanılmamaktadır. Bu terim tarihsel olarak TMA'ya neden olabilecek diğer bilinen koşullara sahip olmayan hastalarda ADAMTS13 eksikliğini belirtmek için kullanılmıştır. "İdiyopatik" terimi de özgünlüğe sahip değildir.

MAHA ve trombositopeni ile ortaya çıkabilen diğer sistemik bozukluklar arasında gebelikle ilişkili sendromlar (örn., Şiddetli preeklampsi / HELLP sendromu), şiddetli hipertansiyon, sistemik enfeksiyonlar ve maligniteler, sistemik lupus eritematozus gibi otoimmün bozukluklar ve hematopoietik kök hücre veya solid organ transplantasyon komplikasyonları bulunur. Primer TMA sendromlarından farklı olarak, bu sistemik bozukluklar TMA için spesifik tedavi yerine altta yatan bozukluğa yönelik tedavi gerektirir.

HASTALARDA İLK DEĞERLENDİRME

TMA'lı hastalar, açıklanamayan anemi veya trombositopeni, açıklanamayan nörolojik bulgular (şüpheli inme veya geçici iskemik atak) veya diğer akut hastalıklar dahil olmak üzere çeşitli klinik durumlardan herhangi biriyle başvurabilir. Mikroanjiyopatik hemolitik anemi şüphesinin (MAHA) bulunması, klinisyenin periferik yaymayı gözden geçirmesini gerektirir. Klinik pratikte periferik yayma mutlaka değerlendirilmelidir.

İlk değerlendirme, hastanın MAHA ve trombositopeniye sahip olduğunun doğrulanmasına ve mevcut bulguların ve olası nedenlerin göz önüne alınarak bu bulguları ortaya çıkaran sistemik bozuklukların dışlanmasına odaklanır. Sistemik bozukluklar dışlandığında; odak noktası, hangi primer TMA sendromunun / sendromlarının en olası olduğunu ve acil tedavi gerektirdiğini belirlemeye yöneliktir.

Mevcut testlerin çoğu tek bir tanı için çok spesifik olmadığından; çok sayıda tanıyı doğrulamak veya ekarte etmek için bir dizi test yerine laboratuvar testlerinin seçilmiş kullanımına rehberlik eden kapsamlı bir anamnez ve fizik muayene ile başlanmalıdır.

MAHA ve trombositopeninin doğrulanması: İlk adım, hastanın periferik kan yaymasını inceleyerek MAHA ve trombositopeniyi doğrulamaktır. Bu, periferik yaymanın bu konuda deneyimli bir hekim tarafından incelenmesini gerektirir. MAHA yoksa, pansitopeni ile ilişkili diğer akut sistemik hastalıklar düşünülmelidir. MAHA mevcutsa, sistemik hastalıkların veya mekanik bir nedene bağlı MAHA'nın göz önünde bulundurulması gerekir.

MAHA ve trombositopeni ile ilişkili sistemik bozuklukların dışlanması: MAHA ve trombositopeni doğrulandıktan sonra, bu bulguların nedeni olarak sistemik bozuklukları dışlamak önemlidir. Birçok sistemik bozukluk MAHA ve trombositopeniye neden olabilir. Şiddetli hipertansiyon ve preeklampsi / HELLP sendromu gibi bazı sistemik bozukluklar belirgindir. Bununla birlikte, sistemik maligniteler başlangıçta belirgin olmayabilir ve tanı için başka testler (örneğin, göğüs radyografisi, kemik iliği incelemesi) gerektirebilir. Sistemik enfeksiyonlar TTP'nin tüm klinik özelliklerini taklit edebilirler ve bu nedenle enfeksiyöz bir patolojiyi tanımlamak için mikrobiyal testler gerekebilir.

Tanı aşamasında plazmaferez kullanma kararı: TTP için plazmaferez tedavisinin başlatılması acildir. Bu nedenle, ilk değerlendirme ve yönetim, TTP ayırıcı tanısına yönelik olmalıdır. PLASMIC skoru, MAHA ve trombositopenisi olan bir hastada ADAMTS13 aktivitesinin < %10 olasılığını (ve dolayısıyla TTP teşhisi olasılığını) tahmin etmek için geliştirilmiş ve doğrulanmış basit bir algoritmadır (2). Böyle bir algoritmanın kullanılması, ADAMTS13 aktivite testinin sonuçları mevcut olmadan önce TTP teşhisi için güven sağlayabilir. TTP klinik olarak ekarte edilemiyor ise, teşhis değerlendirmesi devam ederken plazmaferezin başlatılması gerekebilir. Bununla birlikte, eğer hasta klinik olarak stabilse ve aşağıda tartışılan bozukluklara ilişkin şüphe TTP şüphesinden daha fazlaysa, değerlendirme devam ederken plazmaferezi ertelemek uygun olabilir. İlk tedavi ile semptomların derecesi ve iyileşme zamanlaması, bazı tanıları düşünmemize yardımcı olabilir;

● Gebe bir hastada doğumdan sonraki birkaç saat ile üç gün içinde iyileşme olmaması, semptomların bir gebelik sendromundan (preeklampsi / HELLP) kaynaklanma ihtimalini azaltır.

● Uzun süreli şiddetli sırt ağrısı (örn. Haftalar) veya pulmoner semptomlar, bir malignite şüphesini düşündürebilir ve primer TMA'yı dışlayabilir.

● Üşüme titreme ile birlikte yüksek ateş, sistemik enfeksiyon şüphesini artırır ve primer TMA'yı dışlayabilir.

● MAHA ile şiddetli hipertansiyon, trombositopeni, böbrek yetmezliği ve nörolojik anormallikler, şiddetli hipertansiyonu düşündürebilir.

● MAHA, trombositopeni ve nefrit ile başvuran bir hastada sistemik lupus eritamatozis (SLE) ayırıc tanıda akılda tutulmalıdır.

● Şüpheli TTP için plazmafereze erken yanıt olmaması (örn. İlk üç veya dört gün) ayırıcı tanıda diğer nedenleri düşünmemizi gerektirir.

Yaygın sistemik bozukluklar: Daha yaygın ve iyi tanımlanmış durumlardan bazıları şunları içerir:

Gebelik komplikasyonları: Preeklampsi ve HELLP sendromu (hemoliz, yüksek karaciğer enzimleri ve düşük trombositler) hamilelikle ilgili bozuklukların bir devamıdır. Karakteristik olarak MAHA ve trombositopeniye neden olurlar (3). Ayrıca, sistemik lupus eritematozuslu kadınlar, hamilelik sırasında klinik bir "alevlenme" yaşayabilir. Bu bozuklukları TTP'den ayırt etmek zor olabilir çünkü gebelik aynı zamanda kalıtsal veya edinilmiş akut TTP ataklarını da tetikleyebilir. Kompleman aracılı TMA, doğum sonrası akut böbrek hasarına neden olabilir.

Şiddetli hipertansiyon: Şiddetli hipertansiyon (örn. Sistolik kan basıncı> 220 mm Hg; diyastolik kan basıncı> 100 mm Hg) MAHA ve trombositopeniye neden olabilir. Böbrek hasarı mevcut olabilir ancak bazen böbrek fonksiyon bozukluğu orta düzeydedir veya yoktur. Şiddetli hipertansiyonu olan hastalarda, kan basıncının kontrolü en kritik başlangıç yöntemidir ve gerekli tek tedavi olabilir. Şiddetli hipertansiyon, böbreklerde TMA'nın karakteristik patolojik özelliklerine de neden olabilir. Bununla birlikte bazı hastalarda, primer TMA sendromuna bağlı kronik böbrek hastalığı, şiddetli hipertansiyonun nedeni olabilir.

Mümkünse, hematolojik anormallikler ile hipertansiyon arasındaki zamansal ilişkiyi açıklığa kavuşturmak önemlidir.

Sistemik enfeksiyonlar: Birçok sistemik enfeksiyon (bakteriyel, viral, riketsiyal ve fungal) MAHA ve trombositopeniye neden olabilir (4). Yaygın örnekler arasında bakteriyel endokardit, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu, sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu, Rocky Mountain benekli ateşi, kırmızı kan hücresi parazitleri (örn. Sıtma, babesia) ve sistemik aspergilloz bulunur.

Sistemik maligniteler: Herhangi bir sistemik malignite MAHA ve trombositopeniye neden olabilir (5). Kalıcı sırt ağrısı, belirgin pulmoner semptomlar veya geçmiş bir kanser öyküsü gibi herhangi bir semptomatik malignite bulgusu varsa, sistemik bir maligniteyi değerlendirmek için kapsamlı bir fizik muayene ve diğer testler (örn, kemik iliği incelemesi, göğüs radyografisi) zorunludur.

Sistemik romatizmal bozukluklar: Sistemik lupus eritematozus (SLE), sistemik skleroz (SSc, skleroderma) ve antifosfolipid sendromu (AFS) gibi sistemik romatizmal bozukluklar hem immün hem de immün

olmayan mekanizmalarla MAHA ve trombositopeniye neden olabilir (6). Ayrıca böbrek biyopsilerinde TMA gösterebilirler.

Hematopoietik kök hücre nakli veya organ nakli: Otolog veya allojenik hematopoietik hücre transplantasyonu (HCT) geçiren hastalar, kemik iliği ablasyonu (örn., Tüm vücut radyasyonu, yüksek doz kemoterapi) veya greft-versus-host hastalığını önlemek için kullanılan immünosupresif ilaçlar (örn. kalsinörin inhibitörleri) nedeniyle MAHA ve trombositopeni riski altındadır. Organ nakli ayrıca bir kalsinörin inhibitörü nedeniyle ilaca bağlı TMA (DITMA) ile ilişkilendirilebilir (7).

Nakledilen böbreğin akut reddi de MAHA ve trombositopeniye neden olabilir.

Yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC): DIC birçok klinik durumda gelişebilir. Plazma fibrinojen konsantrasyonu ve D-dimer dahil pıhtılaşma testleri DIC'de anormaldir ancak primer TMA sendromlarında tipik olarak normaldir.

Şiddetli B12 vitamini eksikliği: Şiddetli B12 vitamini eksikliği gibi diğer hematolojik bozukluklar trombositopeni ve inefektif eritropoeze neden olabilir (8) buna hemoliz ve MAHA'ya benzeyen RBC morfolojisi eşlik edebilir.

MAHA ve trombositopeniye neden olabilen çeşitli diğer sistemik durumlar (örn. Ek enfeksiyonlar, pankreatit) da bildirilmiştir.

Yukarıda belirtildiği gibi, plazmaferez başlatma ihtiyacına ilişkin karar verme, hastanın bulguları için başka bir etiyoloji şüphesine karşı TTP nin ayırıcı tanısını gerektirir.

PRİMER TMA SENDROMLARI İÇİN DEĞERLENDİRME

Primer TMA sendromları çeşitli klinik formlara sahip olabilir. Anürik akut böbrek hasarı veya normal böbrek fonksiyonu olabilir. Primer TMA sendromları için değerlendirmede en önemli ve hayati nokta, tedavi eden klinisyenlerin TTP tanısını koyabilmesidir. Bu ayrıma odaklanmanın sebebi TTP'nin ciddi veya potansiyel olarak yaşamı tehdit eden komplikasyonları önlemek için plazmaferez ile acil müdahale gerektirmesidir. Doğum sonrası akut böbrek hasarı olan hastalar gibi kompleman aracılı TMA hastaları da geri dönüşü olmayan böbrek hasarını önlemek için acil anti-kompleman tedaviye ihtiyaç duyabilir. Diğer primer TMA'lar genellikle ilk birkaç gün destekleyici yöntemler ile tedavi edilebilirler.

Trombositopeni ve mikroanjiyopatik hemolitik anemi (MAHA) doğrulandıktan ve TMA dışındaki sistemik bozukluklar (örn. sepsis) dışlandıktan sonra amacımız primer TMA tipini belirlemektir. Bunun nedeni TTP (plazmaferez; caplacizumab) ve kompleman aracılı TMA (eculizumab) için özel tedavilerin mevcut olması ve bunların mümkün olan en kısa sürede başlanması gerekliliğidir

TTP olasılığı PLASMIC puanı ile hesaplanabilir (Tablo 1). ADAMTS13 aktivite testinin sonuçları geldiğinde bunlar da dahil edilir.

Tablo 1 – Modifiye PLASMIC skoru	
	Puan
Platelet sayısı <30*10^9/L	1
Hemoliz bulguları (Retikülosit artışı, haptoglobin düşüklüğü ya da indirekt bilirubin >2)	1
Aktif kanser olmaması	1
Solid organ veya HKHN öyküsü olmaması	1
MCV <90 fL	1
INR<1.5	1
Kreatinin <2.0 mg/dL	1
INR: International Normalized Ratio; MCV: mean corpuscular volume	

0-4 puan: düşük risk, 5 puan: orta risk, 6-7 puan: yüksek risk

Kompleman aracılı TMA olasılığı, MAHA'nın diğer nedenlerinin ve giderek artan akut böbrek hasarı ile ilişkili trombositopeninin dışlanmasını gerektirir. Eculizumab, son dönem böbrek hastalığını önleyebildiğinden ve akut böbrek hasarını tersine çevirebileceğinden, hızlı ilerleyen böbrek yetmezliği olan hastalarda ampirik kullanımı uygundur. Daha da önemlisi, primer TMA olmayan diğer bozukluklar da acil müdahaleler gerektirebilir (örneğin, sepsis için antibiyotikler, şiddetli preeklampsi için doğum) bu rahatsızlıkların yukarıda anlatıldığı gibi dışlanması gerekir.

Primer TMA sendromları, olası bir nedeni olan ve spesifik tedavi gerektiren spesifik bozukluklardır; kalıtsal ve edinilmiş bozuklukları içerir (9).

Trombotik trombositopenik purpura (TTP)

TTP, ciddi bir ADAMTS13 eksikliği ile tanımlanır (tipik olarak, aktivite <%10). ADAMTS13, vasküler yapıdaki büyük von Willebrand faktör multimerlerini parçalayan proteazdır ve eksikliğinde trombosit mikrotrombüsleri oluşur. ADAMTS13 ölçümleri birçok merkezde akut dönemde yapılamadığından, TTP tanısı klinik ve diğer laboratuvar tetkikleri ile konulmaktadır. ADAMTS13 eksikliği kalıtsal olabilir (Upshaw-Shulman sendromu) veya bir otoantikor tarafından ADAMTS13 aktivitesinin inhibisyonunun bir sonucu olarak edinilebilir.

TTP' de otopsi serilerinde böbrekte mikrotrombüs gözlenmesine rağmen, böbrek fonksiyonları TTP de diğer primer TMA tiplerine göre kısmen korunmuştur. Ek olarak daha şiddetli trombositopeniye ve diğer primer TMA sendromlarına göre daha sistemik organ hasarına sahiptir. TTP'de merkezi sinir sistemi, kalp, pankreas, tiroid, adrenal bezler, bağırsak mukozası ve diğer dokularda anormallikler meydana gelebilir. Önemli bir nokta TTP'li hastalarda akciğerler tipik olarak iskemik hasardan korunur (10).

TTP'yi ayıran spesifik klinik özellikler yoktur. Hastaların çoğu, ilerleyen güçsüzlük, yorgunluk, purpura ve gastrointestinal semptomlar (örn. Mide bulantısı, ishal) gibi nonspesifik semptomlarla başvurur. Bununla birlikte, bazı hastalarda minimal semptomlar vardır ve TTP'den anemi ve trombositopeni saptandığında şüphelenilir. Hastaların yaklaşık üçte birinin nörolojik semptomları yoktur; üçte birinin konfüzyon ve baş ağrısı gibi nonspesifik semptomları olabilir; ve üçte biri, geçici fokal nörolojik anormallikler, afazi, diplopi veya güçsüzlük gibi daha ciddi nörolojik semptomlara sahip olabilir. Çoğu durumda, fokal semptomlar geçici olarak ortaya çıkar. TTP'li hastalarda genellikle şiddetli trombositopeniye bağlı minör purpuralar vardır; nadiren belirgin kanamalar olur. Ateş nadirdir; üşüme titreme ile yüksek ateş nadiren ortaya çıkar.

Shiga toksin aracılı hemolitik üremik sendrom (ST-HUS)

Shiga toksinleri, Shigella dysenteriae ve Escherichia coli'nin O157: H7 ve O104: H4 gibi bazı serotipleri tarafından üretilir. Shiga toksinleri böbrek epitel hücrelerine (podositler ve tübüler hücreler), böbrek mezangiyal hücrelerine ve vasküler endotelyal hücrelere doğrudan zarar verir. Çoğu vaka sporadik olmasına rağmen, büyük salgınlarda bildirilmiştir. Hastaların genellikle çiftlik hayvanlarına, az pişmiş ete veya kirli suya maruz kalma öyküsü vardır; tipik olarak bu, semptomların başlamasından birkaç gün önce ortaya çıkar. ST-HUS nadir değildir, ancak çoğu vaka sporadiktir (11). Mevcut semptomlar arasında mide bulantısı, kusma ve ishal ile birlikte şiddetli karın ağrısı yer alır. Başlangıçta apandisit gibi akut abdominal patolojilerden sıklıkla şüphelenilir. İshal tipik olarak kanlı hale gelir; yaşlı erişkinlerde iskemik kolitten sıklıkla şüphelenilir. Böbrek hasarı, mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve trombositopeni; ilk semptomlar düzelmeye başladığında, karın ağrısı ve ishalin başlamasından birkaç gün sonra ortaya çıkar.

Kompleman aracılı TMA

Normalde alternatif kompleman yolunun aktivasyonunu kısıtlayan kalıtsal bir düzenleyici protein eksikliği (örn., Kompleman faktör H [CFH], kompleman faktör H ile ilgili proteinler [CFHR'ler] CFI, membran kofaktör proteini [MCP, CD46]) veya bu yolun aktivasyonunu hızlandıran kalıtsal bir protein anormalliği (örn., CFB, C3), vasküler endotel ve böbrek hücreleri de dahil olmak üzere hücre zarlarında kontrolsüz kompleman aktivasyonuna yol açabilir (12). Kompleman faktör H (CFH) veya kompleman faktör I (CFI) kusuru, CFH veya CFI aktivitesini inhibe eden bir otoantikorun varlığına bağlı da olabilir. Kompleman aracılı TMA'nın başlangıcı genellikle anidir. İshalin eşlik ettiği hastalığı içeren önceki bir enfeksiyon, çocukların %80'inde ve yetişkinlerin %50'sinde mevcut olabilir (13). Belirtiler arasında solukluk, genel halsizlik ve iştahsızlık yer alır. Ödem olabilir. Hipertansiyon ve böbrek yetmezliğini

düşündüren laboratuvar değerleri sıklıkla mevcuttur. Böbrek dışı belirtiler %20 civarında gözlenir ve merkezi sinir sistemi (CNS) belirtilerini (en yaygın böbrek dışı bulgu), kardiyak iskemik olayları, pulmoner kanama ve yetmezliği, pankreatit ve bağırsak kanamasını içerir.

İlaca bağlı TMA

İlaca bağlı TMA'nın (DITMA) iki farklı kategorisi vardır; bunlar ayrı ayrı daha ayrıntılı olarak tartışılmaktadır.

İmmun aracılı: Bazı ajanlar, trombositler, nötrofiller, endotel hücreleri ve / veya diğer hücrelerle reaksiyona giren ilaca bağlı antikorlar nedeniyle immün aracılı TMA'ya neden olabilir. Kinin, immün aracılı DITMA'nın en yaygın ve en iyi tanımlanmış etiyolojisidir (14); ancak, ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) kininine erişimi kısıtladığından kininin neden olduğu bozukluklar nadir hale gelmiştir. Gemsitabin, oksaliplatin ve ketiapin ayrıca bağışıklık aracılı gibi görünen akut TMA ataklarına neden olabilir. Kinin kaynaklı, immün aracılı TMA'da akut böbrek hasarı tipik olarak şiddetlidir.

Kinin ilişkili DITMA gibi immün aracılı DITMA hastaları, sıklıkla titreme, ateş, karın ağrısı, ishal, mide bulantısı ve kusmayı içeren semptomların aniden başladığını belirtirler. Bu semptomlar genellikle bulaşıcı bir hastalığa bağlanır. Hasta semptomların başlangıcından beri anürik olduğunu fark edebilir; bu dehidratasyona atfedilebilir. İlaca bağlı bir etiyolojiden şüphelenildiğinde, potansiyel olarak nedensel ilaçlar, iki ila üç haftadan daha kısa bir süre boyunca günlük olarak alınan veya uzun yıllar boyunca aralıklı olarak alınan ilaçlardır. Kinin en yaygın etyolojidir; hastalardan ayrıntılı anamnez alınmalıdır.

Doza bağımlı, non-immün: Çeşitli ilaçlar, doğrudan hücresel hasara bağlı olarak doza bağlı, immün olmayan DITMA sendromlarına neden olabilir. Bu bozukluklar, onaylanmış veya yasa dışı bir ilacın neden olduğu akut veya haftalar veya aylarca ilaç uygulamasından sonra kronik süreçte ortaya çıkabilir. Doza bağımlı, immün olmayan DITMA temel olarak dört ilaç sınıfından kaynaklanır: kemoterapötik ajanlar (gemsitabin ve mitomisin gibi), immünosupresif ajanlar (siklosporin ve takrolimus gibi), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) inhibitörleri (bevacizumab gibi) ve uygun olmayan şekilde alınan opioidler veya yasa dışı ajanlar (oksimorfon ve kokain gibi). Bazı ilaçlar (gemsitabin ve oksaliplatin gibi), immün aracılı veya immün olmayan mekanizmalarla DITMA'ya neden olabilir.

Metabolizma aracılı TMA

Hücre içi vitamin B12 (kobalamin) metabolizması bozuklukları, gerçek insidansı bilinmeyen TMA'ya neden olabilir. Bu sendromlar, MMACHC genindeki (MetilMalonik Asidüri ve Homosistinüri tip C) mutasyonlara bağlı olarak yalnızca kalıtsal görünmektedir; ancak hastalar bebek veya

yetişkin olarak TMA ile başvurabilir (15). Plazmada yüksek homosistein ve düşük metiyonin seviyeleri görülür ve idrarda metilmalonik asidüri görülebilir.

Primer TMA sendromları arasında temel ayırt edici özellikler

Bir hastanın semptomlarından hangi primer TMA'nın sorumlu olduğunu belirlemek için tek bir klinik özellik kullanılamazken, temel ayırt edici faktörler arasında hastanın yaşı, semptomların geliştiği zaman süreci ve böbrek hasarının ciddiyeti yer alır.

Hastanın yaşı: Tüm primer TMA sendromları herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir; ancak bazı sendromların belirli yaşlarda görülme olasılığı daha yüksektir.

Kalıtsal TTP'li hastalar için yaşamın ilk günleri kritik bir dönemdir. Şiddetli hiperbilirubinemi ve trombositopeni bulgusu, TTP şüphesi ve ADAMTS13 aktivitesinin ölçülmesini gerektirir. Plazma infüzyonu hayat kurtarıcıdır; plazma olmadan bebekler kaybedilir (16). Shiga toksin ile ilişkili hemolitik üremik sendrom (ST-HUS), küçük çocuklarda en sık görülen TMA sendromudur. Küçük çocuklar, kompleman aracılı TMA (kalıtsal veya edinilmiş), kalıtsal TTP veya kalıtsal metabolizma aracılı veya pıhtılaşma aracılı TMA'lar dahil olmak üzere diğer primer TMA sendromlarından herhangi birinden de etkilenebilir.

Pıhtılaşma ve metabolizma aracılı TMA'lar tipik olarak bebeklerde bulunur ve çok nadirdir. Edinilmiş TTP, bebeklerde ve küçük çocuklarda da nadirdir.

Yetişkinler, edinilmiş veya kalıtsal TMA sendromlarından herhangi birinden etkilenebilir. Bununla birlikte, yetişkinler daha yaygın olarak edinilmiş TTP, ilaca bağlı TMA (DITMA) veya kalıtsal kompleman aracılı TMA ile başvururlar.

Semptomların başlama şekli: Primer TMA sendromlarının çoğu, birkaç gün içinde kademeli olarak artan semptomlarla kendini gösterir. Akut immün aracılı DITMA farklıdır; tipik olarak, ilaca maruz kaldıktan saatler sonra başlayan şiddetli, sistemik semptomların (örneğin nörolojik değişiklikler, ateş, şiddetli yorgunluk) ani bir başlangıcına sahiptir. Aksine, toksik, doza bağımlı, ilaca bağlı TMA, haftalarca veya aylarca gelişen kronik böbrek hasarı ile ilişkili olabilir.

Böbrek hasarı: Primer TMA'ların tümü, bir dereceye kadar böbrek hasarı ile ilişkilendirilebilir. Bununla birlikte, hasar derecesi (tahmini glomerüler filtrasyon hızındaki [GFR] artışın büyüklüğü) yararlı bir ayırt edici özellik olabilir.

Böbrek hasarının olmaması veya yalnızca minimum böbrek bozukluğunun varlığı, kalıtsal veya edinilmiş TTP tanısını destekler.

Özellikle anüri ile ilişkili olduğunda ani başlangıçlı akut böbrek hasarı, immün aracılı DITMA'yı veya akut doza bağımlı, immün olmayan DITMA'yı destekler.

Birkaç gün süren karın ağrısı ve ishalin ardından böbrek hasarının kademeli gelişimi, ST-HUS, kompleman aracılı TMA veya metabolizma aracılı veya pıhtılaşma aracılı TMA'ların karakteristiğidir.

Haftalar ila aylar arasında başlayan böbrek hasarı, DITMA hastalarında toksik kemoterapötik veya immünosupresif ilaçların neden olduğu çok kademeli böbrek hasarı görülebilir.

Laboratuvar değerlendirmesi

Tüm hastalar için yapılması ve her gün tekrarlanması gereken önemli laboratuvar testleri aşağıdakileri içerir:

●Anemi ve trombositopeni derecesini değerlendirmek için trombosit sayımıyla birlikte tam kan sayımı (CBC)

●Hemoliz veya organ hasarının yoğunluğunu izlemek için laktat dehidrojenaz (LDH)

●Böbrek fonksiyon bozukluğunun şiddetini ve ilerlemesini izlemek için serum kreatinin

●Böbrek hasarı olan hastalar için günlük idrar çıkışı da izlenmelidir.

Mikroanjiyopatik hemolitik anemisi (MAHA) ve bu bulgulardan sorumlu belirgin bir sistemik hastalığı olmayan trombositopenisi olan tüm hastalar, TTP olasılığını değerlendirmek için ADAMTS13 aktivitesi ölçümüne sahip olmalıdır. Bu, özellikle TTP'de ortak bulgu olan, böbrek fonksiyon anormalliği minimum olan veya hiç olmayan kişilerde önemlidir. Bununla birlikte, ADAMTS13 aktivite ölçümlerinin sonuçları birkaç gün sürebilir ve TTP'nin klinik tanısı olan hastaların plazmaferez ile acil tedaviye ihtiyacı vardır. Bu nedenle, başka belirgin primer TMA'ya sahip olmayan bireyler, ADAMTS13 aktivite ölçümlerinin sonuçlarını beklerken genellikle plazmaferez ile olası TTP için tedaviye ihtiyaç duyarlar. Plazmaferez zaten başlatılmışsa ADAMTS13 aktivitesi plazmaferez başlatıldıktan sonra elde edilen bir numunede ölçülebilir.

TTP'nin patofizyolojisinde ciddi ADAMTS13 eksikliğinin merkezi rolüne rağmen, TTP tanısı bu testin sonuçlarıyla desteklenen bir klinik tanı olmaya devam etmektedir ve ADAMTS13 aktivite seviyesi TTP tanısı koymak için tek başına kullanılamaz.

Genel olarak, ciddi ADAMTS13 eksikliği (aktivite <yüzde 10) bulgusu TTP teşhisi ile tutarlıdır. Normal veya orta derecede düşük aktiviteye sahip bireyler (>yüzde 10) semptomlarının alternatif nedenleri için ek değerlendirmeye tabi olmalıdır.

Bununla birlikte, bazı durumlarda, enfeksiyon veya malignite gibi sistemik bozukluklar, TTP yokluğunda ADAMTS13 aktivitesinde belirgin azalmalara neden olabilir ve bazı durumlarda, TTP'li bireyler, ADAMTS13 aktivite seviyelerinin, belki de önceki transfüzyonlarla ilgili olarak, yüzde 10 sınırın üzerinde olabilir. Bu nedenle, TTP'nin veya başka bir durumun nihai teşhisi klinik bir karar olarak kalır ve yalnızca ADAMTS13 aktivitesine dayanamaz.

ADAMTS13 aktivitesi için laboratuar testleri, TTP'yi diğer TMA sendromlarından ayırt etmek için yararlıdır ancak tanısal doğruluk kusurludur (17). Birkaç tür test kullanılır ve bunlar çelişkili sonuçlar verebilir. Bu nedenle aktivite değeri klinik özellikler bağlamında dikkate alınmalıdır ve bulgular klinik şüphelerle uyuşmuyorsa tekrarlanması gerekebilir.

MAHA ve trombositopenisi olan, ishalli şiddetli karın ağrısı olan veya bilinen bir enfeksiyöz diyare salgınına maruz kalan bu bulgulardan sorumlu bariz bir sistemik hastalığı olmayan tüm hastalar, enterohemorajik Escherichia coli (EHEC) için bir gaita kültürüne sahip olmalıdır. Bu test, enterik patojenler için rutin gaita kültürlerinden farklı özel kültür ortamı gerektirir. Shigella dysenteriae, Asya'da TMA'nın daha yaygın bir nedenidir ancak Amerika veya Avrupa'da yaygın bir neden değildir. Shiga toksini için immünoessay ile test etmek de önemlidir.

Kompleman proteinlerini (örn., C3 ve C4, CH50), kompleman proteinlere yönelik antikorları veya kompleman gen mutasyonlarını ölçerek kompleman regülasyonunu test etmenin rolü belirsizliğini korumaktadır. Azalan kompleman faktör seviyeleri veya anti- kompleman faktör H (CFH) antikorlarının varlığı, bir kompleman aracılı TMA'nın akla gelmesinde yardımcı olabilir; bununla birlikte normal kompleman seviyeleri, kompleman aracılı bir TMA olasılığını ortadan kaldırmaz ve tedavi yalnızca bu teste dayanamaz.

Düzenleyici proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar için genellikle MAHA ve trombositopeni ile başvuran aşağıdaki hastaları test edilmelidir;

●ST-HUS'un klinik özelliklerine sahip olmayan TMA ve böbrek yetmezliği olan çocuklar

●Normal veya sadece orta derecede düşük ADAMTS13 aktivitesine sahip olan ve ilaca bağlı etiyolojiye işaret eden bir geçmişi olmayan TMA ve akut böbrek hasarı olan yetişkinler

●Doğumdan sonra hızla ilerleyen akut böbrek hasarı olan doğum sonrası kadınlar

Bununla birlikte, kompleman testinin sonuçları birkaç hafta boyunca mevcut olmayabilir ve test, kompleman aracılı TMA'nın kesin bir klinik teşhisi olan hastaların yüzde 30'unu belirleyemeyebilir.

İlave moleküler testlerin rolü (örneğin, DGKE ve / veya MMACHC mutasyonları için) net değildir. Bu testi genellikle alternatif bir teşhise olan güvenin düşük olduğu hastalar için ayırırız. Örnekler, ST-HUS'un klinik özelliklerine sahip olmayan böbrek yetmezliği olan çocukları ve normal veya orta derecede düşük ADAMTS13 aktivitesine sahip olan ve ilaca bağlı bir etiyolojiye işaret eden bir geçmişi olmayan yetişkinleri içerir. MMACHC mutasyonlarının test edilmesi, hiperhomosisteinemi / metil-malonik asidüri olan TMA hastaları için yapılmalıdır.

Böbrek biyopsisi, TMA'yı hipotansiyon veya ilaç toksisitesinin neden olduğu akut tübüler nekroz gibi diğer akut böbrek hasarı nedenlerinden ayırmak için gerekli olabilir. Bununla birlikte, böbrek biyopsisi, primer TMA sendromunun etiyolojisini belirlemede yardımcı değildir ve primer TMA sendromlarını, sistemik lupus eritematozus (SLE), sistemik skleroz veya şiddetli hipertansiyon gibi diğer bozukluklardan ayırt edemeyebilir. Nadiren, böbrek hastalığını değerlendirmek için yapılan bir biyopsi, MAHA veya trombositopeniye neden olmayan, şüphelenilmeyen bir TMA'yı ortaya çıkarabilir.

ACİL MÜDAHALE KARARLARI

Trombotik mikroanjiyopatiden şüphelenilen bir hastada başlıca yönetim kararları şunlardır:

- Hastanın acil plazma değişimine (plazmaferez) ihtiyacı var mı?
- Hasta anti-kompleman tedavisi almalı mı?
- Mevcut başka tedavi seçenekleri var mı?

TTP şüphesi yüksek olan kişiler plazmaferez ile tedavi edilir; kompleman aracılı TMA için yüksek şüpheli hastalar, anti-kompleman ile tedavi edilir; ve sepsis gibi diğer sistemik bozukluklar için yüksek şüpheli durumlarda, yukarıda özetlendiği gibi bu bozukluklar için tedavi edilir.

Şüpheli bir TMA olan bir hastada acil sorun, TTP için plazmaferez tedavisinin başlatılıp başlatılmayacağı veya diğer primer TMA sendromlarını değerlendirirken geçici olarak plazmaferezin kesilip kesilmeyeceğidir. Primer TMA sendromları arasında, TTP en yüksek akut mortaliteye sahip bozukluktur; plazmaferez kullanılmadan önceki dönemde mortalite %90 civarındadır (18).

Plazmaferez, TTP için kanıtlanmış temel tedavidir; plazmaferezin diğer primer TMA sendromları için olası faydası net değildir (19). Bu nedenle, acil plazmaferezin başlatılıp başlatılmayacağına ilişkin karar, TTP tanısındaki netlik; santral venöz kateterle ilişkili kanama, enfeksiyonlar, tromboz ve plazma ile ilişkili transfüzyon reaksiyonları gibi yüksek sıklıkta majör komplikasyonları içeren plazmaferez tedavisinin risklerine karşı dengelenmelidir.

Bazı hastalarda plazmaferezin başlatılması için ileri bir merkeze sevkini gerektirebilir. Bu hastalarda veya plazmaferez için gerekli olan

santral venöz kateterin yerleştirilmesinde gecikme olan hastalarda plazma infüzyonu geçici bir önlem olarak etkili olabilir. Unutulmamalıdır ki bu geçici, vakit kazanmak için uygulanan bir yöntemdir. TTP tanısı için plazmaferez başladığında, glukokortikoidler de rutin olarak uygulanır.

Plazmaya karşı şiddetli, anafilaktik reaksiyonları olan nadir hastalarda, yüksek konsantrasyonda ADAMTS13 içeren bir faktör VIII konsantresi kullanılabilir (20).

Plazmaferezeyanıt,trombositsayısınınnormalleşmesiiledeğerlendirilir. Bizim uygulamamız, hasta iki gün boyunca normal trombosit sayımına sahip olduktan sonra plazmaferezi durdurmaktır. Bununla birlikte, plazmaferez durdurulduğunda azalan trombosit sayısıyla birlikte nüksler, genellikle ilk hafta içinde ortaya çıkabilir.

Kompleman aracılı TMA şüphesi olan hastalarda anti-kompleman tedavisine başlama kararı, kompleman aracılı TMA'nın klinik teşhisine dayanmalıdır çünkü mevcut olan testler tanıyı doğrulamak için yetersizdir. Kompleman aracılı TMA'dan şüphelenildiğinde, anti-kompleman tedavisi (örn., Eculizumab) mümkün olan en kısa sürede (tercihen 24 - 48 saat içinde) başlatılmalıdır. Amaç, geri dönüşü olmayan böbrek hasarını sınırlamaktır.

Ekulizumab genellikle iyi tolere edilir. Ekulizumab, plazmaferez ile uzaklaştırılır ve plazma infüzyonu ile seyreltilir; bu nedenle, bu tedaviler eşzamanlı olarak kullanılırsa, her plazmaferez prosedürünün ardından ek eculizumab dozları gerekir. Meningokok enfeksiyonu riski artmıştır ve bu nedenle eculizumaba başlamadan önce meningokok aşısı gereklidir. Aşı ile risk azalır ancak meningokok enfeksiyonu riskini ortadan kaldırmaz. Aşının yürürlüğe girmesinden önceki iki haftalık süre boyunca hastalara antibiyotik verilir. Bazı klinisyenler, ekulizumab devam ettiği sürece profilaktik antibiyotiklere devam edilmesi gerektiğini önermektedir.

Ekulizumab kullanımı, uygun tedavi süresi ile ilgili mevcut bilgi eksikliği ve yüksek tedavi maliyeti nedeniyle sınırlıdır.

TMA'lar da destekleyici tedavi yönetimide önemlidir. Aşağıdakiler uygun olabilir:

●Şiddetli veya semptomatik anemi için Eritrosit Süspansiyonu transfüzyonu.

●Şiddetli trombositopenisi (ör. Trombosit sayısı <20.000 / mikroL) ve kanaması olan hastalar ve büyük bir invaziv prosedür gerektiren şiddetli trombositopenisi (ör. Trombosit sayısı <50.000 / mikroL) olan hastalar için trombosit transfüzyonu. Bununla birlikte, trombosit sayısı 20.000 / mikroL olduğu sürece santral venöz kateter yerleştirilmesi için genellikle trombosit transfüzyonu gerekli değildir.

REFERANSLAR

1) George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. N Engl J Med. 2014 Aug 14;371(7):654-66. doi: 10.1056/NEJMra1312353.

2) Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, Marques MB, Waldo SW, Li A, Sun L, Upadhyay V, Hamdan A, Brunner AM, Gansner JM, Viswanathan S, Kaufman RM, Uhl L, Stowell CP, Dzik WH, Makar RS. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. Lancet Haematol. 2017 Apr;4(4):e157-e164. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30026-1.

3) McMinn JR, George JN. Evaluation of women with clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome during pregnancy. J Clin Apher. 2001;16(4):202-9. doi: 10.1002/jca.10005.

4) Booth KK, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Systemic infections mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura. Am J Hematol. 2011 Sep;86(9):743-51. doi: 10.1002/ajh.22091.

5) George JN. Systemic malignancies as a cause of unexpected microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia. Oncology (Williston Park). 2011 Sep;25(10):908-14.

6) Song D, Wu LH, Wang FM, Yang XW, Zhu D, Chen M, Yu F, Liu G, Zhao MH. The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis. Arthritis Res Ther. 2013 Jan 15;15(1):R12. doi: 10.1186/ar4142.

7) Laskin BL, Goebel J, Davies SM, Jodele S. Small vessels, big trouble in the kidneys and beyond: hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. Blood. 2011 Aug 11;118(6):1452-62. doi: 10.1182/blood-2011-02-321315.

8) Dimond A, George JN, Hastings C. Severe vitamin B-12 deficiency in a child mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura. Pediatr Blood Cancer. 2009 Mar;52(3):420-2. doi: 10.1002/pbc.21788.

9) Scully M, Cataland S, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, Kremer Hovinga J, Lämmle B, Matsumoto M, Pavenski K, Sadler E, Sarode R, Wu H; International Working Group for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. J Thromb Haemost. 2017 Feb;15(2):312-322. doi: 10.1111/jth.13571.

10) Nokes T, George JN, Vesely SK, Awab A. Pulmonary involvement in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. Eur J Haematol. 2014 Feb;92(2):156-63. doi: 10.1111/ejh.12222.

11) Maki DG. Don't eat the spinach--controlling foodborne infectious disease. N Engl J Med. 2006 Nov 9;355(19):1952-5. doi: 10.1056/NEJMp068225.

12) Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, Daina E, Fenili C, Castelletti F, Sorosina A, Piras R, Donadelli R, Maranta R, van der Meer I, Conway EM, Zipfel PF, Goodship TH, Remuzzi G. Relative

role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. Clin J Am Soc Nephrol. 2010 Oct;5(10):1844-59. doi: 10.2215/CJN.02210310.

13) Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, Daina E, Fenili C, Castelletti F, Sorosina A, Piras R, Donadelli R, Maranta R, van der Meer I, Conway EM, Zipfel PF, Goodship TH, Remuzzi G. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. Clin J Am Soc Nephrol. 2010 Oct;5(10):1844-59. doi: 10.2215/CJN.02210310.

14) Page EE, Little DJ, Vesely SK, George JN. Quinine-Induced Thrombotic Microangiopathy: A Report of 19 Patients. Am J Kidney Dis. 2017 Nov;70(5):686-695. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.05.023.

15) Cornec-Le Gall E, Delmas Y, De Parscau L, Doucet L, Ogier H, Benoist JF, Fremeaux-Bacchi V, Le Meur Y. Adult-onset eculizumab-resistant hemolytic uremic syndrome associated with cobalamin C deficiency. Am J Kidney Dis. 2014 Jan;63(1):119-23. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.08.031.

16) Hager HB, Andersen MT. A neonate presenting with jaundice, anemia, and thrombocytopenia. Blood. 2018 Apr 5;131(14):1627. doi: 10.1182/blood-2018-01-827063.

17) Hassan S, Westwood JP, Ellis D, Laing C, Mc Guckin S, Benjamin S, Scully M. The utility of ADAMTS13 in differentiating TTP from other acute thrombotic microangiopathies: results from the UK TTP Registry. Br J Haematol. 2015 Dec;171(5):830-5. doi: 10.1111/bjh.13654.

18) Amorosi EL, Ultmann JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Report of 16 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore) 1966; 45:139.

19) Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. N Engl J Med 1991; 325:393.

20) Peyvandi F, Mannucci PM, Valsecchi C, Pontiggia S, Farina C, Retzios AD. ADAMTS13 content in plasma-derived factor VIII/von Willebrand factor concentrates. Am J Hematol. 2013 Oct;88(10):895-8. doi: 10.1002/ajh.23527.

Bölüm 24

TÜRKİYE'DE MÜZİK TERAPİ ALANINDA YAZILMIŞ LİSANSÜSTÜ TEZLERİN İNCELENMESİ

Cengiz ÜNAL[1]
Ümit Kubilay CAN[2]
Hakan BAĞCI[3]

1 Cengiz Ünal, Öğr. Gör., Kocaeli Üniversitesi, ORCID ID: 0000-0001-6097-9757
2 Ümit Kubilay Can, Doç. Dr., Kocaeli Üniversitesi, ORCID ID: 0000-0001-9197-2240
3 Hakan Bağcı, Doç. Dr., Kocaeli Üniversitesi, ORCID ID: 0000-0001-5312-3168

GİRİŞ

Müzik duyguların ve düşüncelerin seslerle olan bir ifadesidir Başka bir şekilde ifade edersek, "Müzik, insana duyup düşündüklerini seslerle anlatma olanağı veren bir "dil" dir" (Say, 2001). Herhangi bir müziği duyduğumuzda eğer onu analiz etmeye çalışırsak, varsa sözleri, kullanılan çalgı(lar) melodik formu veya seslerin birbirine uyumu (armoni) bize aslında eseri yazan kişi veya kişilerin duygularını ve nasıl bir ruh halinde olduklarını aktararak konuşurken kullandığımızdan farklı veya vücudumuz ve jestlerimizle anlattığımızdan farklı bir yöntem ile bilgi verir. Aslında konuşurken olduğu gibi konuşan kişinin bilgileri dinleyen kişide var olur yani müzikte de müziği icra eden kişinin duyguları dinleyende var olur. Bir çeşit iletişimdir.

Dünya üzerindeki bütün kültürlerde insanın müzikle olan ilişkisine rastlamak mümkün. Doğduğumuz andan itibaren aslında bu ilişkinin içine doğarız. Sevsek de sevmesek de bir temasımız oluşur. Kendi varlığımızı hissetmek ve bunu ifade etmek için yaratırız, yaratıcı oluruz. Var olan her canlı doğal bir içgüdü ile varlığını yaratarak sürdürür (May, 1975). Varlığımızı ifade etmeye çalıştıkça farklı disiplinlerle kesişiriz, müzikte bu temas edilen disiplinlerden sadece bir tanesi. Onun anlatımdaki gücünü veya eğlencesini hisseder kendimizi bu yol ile başkalarına anlatmaya başlarız. Seslere hassas insanların yaklaştığı bu anlatı şekli duygularını ifade etmek isteyen herkesi içine çeker ve etkisi altına alır. Bunun yaşı yoktur ve ortak bir dildir. İşiten herkes tarafından algılanır ve yorumlanır. Bu etkilenme işitme kaybı olmayan tüm insanlar tarafında bir ölçekte hissedilir. Yani başka bir deyişle her insanın anlayıp uygulayabileceği bir dozda teması söz konusudur. Müzik basit veya karmaşık olabilir ama güzel veya çirkin değildir ona bu kavramları bizler veririz. Her insanın müziği anlayışı farklıdır, bu o kişinin duyu organlarındaki yeterliliğe, geçmişine, kültürüne ve kendini yetiştirmesine bağlıdır.

Herhangi bir ses kümesine müzik diyebilmemiz için gereken bazı özellikler vardır. Eğer seslerde hissedilebilir ritmik bir yapı varsa ve frekansları çeşitleniyorsa o sesler için müzik elementlerine sahiptir diyebiliriz. Bir müzik eseri içinde kullanılmamış olsa da müziksel bir değeri vardır.

Müzik doğada saf halde iki ayrı elementin içinde bulunur. İkisinin aynı anda bilinçli olarak kullanılması sonucunda oluştuğunu söyleyebiliriz. Bunlar sesin oluşum süresi ve sesin frekansıdır. Bu iki elementin bir araya gelmesinden ilk olarak melodi oluşur. İki frekansın aynı anda duyulması da bize armonik bir duygu verir. Armoni yabancı bir kelime olup uyum anlamına gelmektedir. Her şeyde uyum olabildiği gibi seslerin uyumuna da biz armoni diyoruz. Burada karıştırılmaması gereken bir kavram var o da uyumsuz

olarak nitelendirilen ses birleşimlerinin de bir uyuma sahip olduğudur. Müziği oluşturan elementler yıllardır bu şekilde ifade ediliyor fakat son yıllardaki müzik düşünürleri sesin tınısı ve sesin mekânsal varlığını da yani ses kaynağının özelliklerini müziğin elementlerine dahil olduğunu düşünmektedirler ("Elements of music", 2021).

Müzisyenler bu elementleri karıştırarak anlatıyı güçlendirir. Sadece sesin oluşum süresi ve frekansının kombinasyonları bile çok çeşitli iken diğer elementlerini de eklediğimizde yani armoni ve özellikle sesin tınısal ve mekânsal varlığını, neredeyse sonunu kestiremediğimiz bir alternatif zenginlik içerisinde müzik yapıldığını düşünebiliriz. Müzisyenler bu evrende yüzerken, müziğe müzisyen hassasiyetinde yaklaşmayan insanlar, aynı elementlerle yalnız bir anlatı değil terapi de yapılabileceğini keşfetmişler. Bu da iki ayrı disiplinin birleşerek melez bir disiplini oluşturmasına neden olmuş. Temelleri sağlık alanında olan bu disiplinin ismi Müzik Terapidir. Müzik ve Terapi kelimelerinden oluşmuş bu alanı algılamak için Müzik Terapi kavramından önce Terapinin ne olduğundan kısaca bahsetmek uygun olur.

Terapi nedir?

Terapi danışanın sağlık hedefine ulaşması için kanıta dayalı, cerrahi olmayan uygulamalar ve işlemler bütünüdür. Terapist de "Tedavici" anlamına gelmekle birlikte bu süreçte danışana eşlik eden kişidir. Duygusal sorunların iyileştirilmesinde olduğu gibi bugün artık fiziki rahatsızlıkların çözümü için kullanılan yöntemlerin bir kısmına da terapi denmektedir. Fizik terapi, ozon terapi vb. Terapi dilimize Fransızcadan geçen bir sözcük. Tam Türkçesi "sağaltım" olan bu kelime "tedavi" olarak halk arasında kullanılmaktadır (TDK, 2021).

Hasanoğlu'na (2009) göre depresif insanlar başı eğik dolaşan insanlardır. Gökyüzünün neler vadettiğini hiç öğrenme fırsat bulamamış veya ne kadar geniş olduğunu unutmuştur. Yaşamın kıyısındadır ve yaşananların ona herhangi bir zararı olmadan geçip gitmesini izlemektedir. Terapist ise danışanı ile birlikte tekrar göğe bakan kişidir. Onunla birlikte onu ilk kez görüyormuş gibi şaşırır. Terapi odası ise acılardan elde edilen tecrübelerle yaşama yeniden başlanacak bir durak konumundadır (Hasanoğlu, 2009).

Her terapist ilgilendiği alan ile ilgili bilgi sahibi olmak zorundadır. Danışanının şikayetçi olduğu alanda iyileştirme yapmak için o alanda bilgi edinmeli, çözüm üretmeli ve danışanı ile paylaşarak birlikte çözüme giden yolda yürümelidir. Ancak ya danışan şikayetini konuşarak anlatamıyorsa? Konuşma yetileri az gelişmiş ise veya sözel ifadeye kendini kapatmış ise veya sözel ifadeyle iletişimi olduğu halde aynı sağlık hedeflerine giden başka yolların farkında değilse? İşte tam da bu noktada "Müzik Terapi" alanına ihtiyaç duyulur. Müzik Terapi, bir dil olması açısından veya bir

yöntem olması açısından hem tedavi etme aracı hem de bir iletişim aracı olarak kullanılan bir alandır.

Müzik Terapi

Tarih boyunca insanlar müziğin duyguları ifade etme özelliğinin dışında iyileştirici etkisini de fark ederek yukarıdaki tanıma uysa da uymasa da her dönemde uygulanan kişiye fayda sağlamak amacı ile ismini "Müzik Terapi" olarak bilmese de veya başka bir isim koysa da müziği sağlık alanında kullanmıştır. Osmanlı döneminde de "Şifahaneler" olarak bilinen yerleşkeler hizmet verdikleri süreler boyunca hastalarına fayda sağlamak için aynı özden yola çıkmışlardır "Müzik İyileştirir" Özellikle son yıllarda yurt dışında ve Türkiye'de bu alanda yapılmış bilimsel çalışmaların sayısı hızla artmaktadır ve birçok akademisyen, şirketler ve bilim insanları tarafından ilgi görmektedir.

Müzik terapide ayırt ettirici temel özellik, müzik aracılığı ile kurulan kişisel ve estetik ilişkinin terapist ile terapi alan/hasta/danışan arasındaki terapötik ilişkiyle de işlevsel bir ara yüz oluşturmasıdır. Bu bağlamda müzik terapide müzik, terapötik süreçte görev alan üçüncü bir kişi gibidir. Yani müzik terapi, bir müzik tekniği ya da müzik etkinliği değil, hastanın sağlık gereksinimlerini karşılamaya yönelik terapötik hedefleri olan bilimsel bir disiplindir. Müzik terapi; "Dünya Müzik Terapi Federasyonu" ve "Amerikan Müzik Terapi Derneği" tarafından yapılan ve uluslararası alanda da kabul gören en geniş tanımlamaya göre terapi alan kişinin ya da hastanın gereksinimleri çerçevesinde kişiselleştirilerek yapılandırılmış müzik uygulamalarının, kanıta dayalı ve klinik olarak ve terapötik bir ilişki içinde geçerli eğitimlerini tamamlamış yetkili bir müzik terapisti tarafından kullanılmasıdır. Müzik terapi, gelişmiş ülkelerin birçoğunda bireylerin sosyal, bilişsel, duygu-durumsal ve fiziksel ihtiyaçlarını gidermeyi amaçlayan sağlık meslek alanlarından biri olarak kabul edilmektedir (Torun, 2018).

Müzikle terapi çalışmalarının tarihsel süreçte çokça ilgi gördüğü ve bu ilginin yakın zamanda gittikçe arttığı söylenebilir. Özellikle 20. yüzyılın sonunda batı toplumunda çok ciddi gelişmeler gösterdiği görülmüştür. Yapılan araştırmalarda bu ilginin klinik çalışmalar olduğu gibi klinik olmayan çalışmalarda da karşımıza çıktığı söylenebilir. Deneysel anlamda müzikle tedavinin nitel ve nicel araştırmalarda da kullanıldığı ve özellikle tıbbi işlemler esnasında ve sonrasında hasta bireylerin psikolojik ve fiziksel durumlarını düzeltmek için kullanıldığı görülmüştür (Rogers, 1995).

Müzikle tedaviyle ilgili ilk panel 1937 yılında New York şehrinde yapılmıştır. Amerikan halkının o dönemde yaşadığı bunalımdan müzikle tedavi çalışmaları ile nasıl kurtulacağını ve müziğin yerlilerde, hapishanede yatanlarda ve hastalarda nasıl kullanılacağına dair bildiriler bu panelde araştırmacılar tarafından sunulmuştur (Davis, 1997).

Daha sonraları müzikle tedaviyi daha bilimsel ve profesyonel bir yöntem olarak bilim dünyasına katmak amacıyla Müzik Terapi dergisi yayınlanmaya başlamış ve bu derginin yayınlanması sayesinde 1948'de Uluslararası Müzik Konseyi kurulmuştur. Müzik Terapi dergisinden elde edilen veriler doğrultusunda müzikle tedavi alanında uzmanlaşma konusunda bilimsel incelemeler yapılmış, müzikle tedavi seanslarının işleyişi ve uygulanacak materyallerin nasıl olması gerektiğine ilişkin çalışmalar yapılmıştır (Solomon, 1993).

Son yıllarda ülkemizde ve yurtdışında Müzik Terapi, kurumlar ve akademik çevrede hızla ilgi görmektedir. Bugün artık sadece duygusal problemlerin çözümündeki rahatlamanın yanı sıra fiziksel problemlerin tedavisinde de yardımcı bir süreç olarak birçok ülkede müzik terapi doktorlar tarafından yönlendirilen bir alan haline gelmiştir. 20. yüzyıla kadar dünyada olduğu gibi Osmanlıda da sadece pasif müzik terapi alanında ilerlemelere şahit oluyorduk ama geçtiğimiz yüzyılın içinde aktif müzik terapi alanındaki gelişmeler müziğin sağladığı faydayı kat kat arttırmıştır.

Her bireyin yaşadığı sağlık probleminin tedavi süreci kişiye özeldir. Nasıl her hastalığın tedavisi hastalığa sahip olan bireyin güncel sağlık durumuna göre farklılık gösteriyorsa mesela yaşı, cinsiyeti, kilosu veya hormonsal dengesi vb. gibi müzik terapide de danışanın sağlık hedefine bağlı olarak ve doğal olarak duygu ve bedensel durumu terapinin yöntemlerinde farklılıklar oluşmasına neden oluyor.

Müzik terapide yöntemler için ilk sapak aktif ve pasif kavramlarının altında çeşitleniyor. Basit anlamda özetlemek gerekirse kelimelerin kendi anlamlarında da olduğu gibi "aktif" yani danışanın aktif olarak müziğin primitif (ilkel) elementleri ile interaktif temasta olması halidir. "Pasif" ise danışanın dinleyici olarak sürece dahil olduğu uygulamalar bütünüdür.

Yapılan bir araştırmada Amerika Birleşik Devletleri'nde 100 ün üzerinde teknik ile 14 farklı model müzik terapi alanında kullanılmaktadır. Yaygın olarak kullanıla 5 modelden bahsetmek gerekirse;

1) Yönlendirmeli müzik terapi (Helen Bonny tarafından geliştirilmiş Bonny modeli)
2) Analitik müzik terapi (Mary Priestley tarafından geliştirilmiş Priestley modeli)
3) Yaratıcı müzik terapi (Clive Robbins ve Paul Nordoff tarafından geliştirilen Nordoff Robbins modeli)
4) Doğaçlama müzik terapi (Juliette Alvin tarafından geliştirilen Alvin modeli)
5) Davranışçı müzik terapisi (Clifford K. Madsen tarafından geliştirilmiştir)

Terapistin terapi yapmadan önce modeline karar vermesinin yanı sıra kullanacağı tekniğe de karar vermesi gerekmektedir. Literatürde birçok teknik var olsa da en yaygın olanlardan bazıları şunlardır:

1) Yansıtma (Aynalama) taklit etme ve kopyalama
2) Eşleştirme
3) Empatik uyum ve yansıtma
4) Odaklanma, tutma ve içerme
5) Diyalog kurmak
6) Eşlik etme şeklindedir (Wigram, 2004).

Yönlendirilmiş İmgelem ve Müzik (Guided Imagery and Music-GIM) Bonny Model

Merkezinde müziğin olduğu bir bilinç araştırması modeli olan yönlendirilmiş, imgelem, alkol bağımlıları ve kanser hastaları ile ilgili deneysel psikoterapötik tedavileri müzikle birlikte kullanan davranışçı araştırmacı ve müzik terapisti Helen Bonny tarafından ABD'de 1970'lerde "Maryland Psychiatric Research Center"de geliştirilmiştir (Tony, Pedersen & Bonde, 2012). Bu yöntemde müzik aracılığıyla ortaya çıkan imajlar metafor olarak kabul edilmekte ve terapist tarafından kişiliğin yeniden yapılandırılması ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır (Wigram, 2004).

Analitik Müzik Terapi (Analytical Music Therapy-AMT)

Priestley Model

Marry Pristley tarafından 1970'lerde geliştirilen "Analitik Müzik Terapi" (AMT), müzik temelli bir psikoterapi yaklaşımıdır. AMT yaklaşımı, danışanın müzikal emprovizasyona bilişsel kavrayışları, bedensel farkındalığı ve duygularındaki adaptasyonu arttırmak amacıyla vermiş olduğu sözel cevapların bir işleyişidir (Michele, 2007).

Daha öncesinde analitik müzik terapisi olarak ifade edilen metodun geliştirilmiş şekli olan bu metot, danışan kişinin aktif olduğu emprovizasyon odaklı bir modeldir. Müzik tonal ya da atonal olabildiği gibi farklı yönlerde de gelişebilmektedir. Terapist de yaratıcı ya da destekleyici olabilmektedir.

Danışanın ve terapistin zihninde seans esnasında bilinç değişikliği oluşmaktadır. Bu fenomen kendini ifade etme ve problemlerin anlaşılması açısından yaratıcı düşüncelerin ortaya konmasında yardımcı olmaktadır.

Yaratıcı Müzik Terapisi (Creative Music Therapy)

Nordoff ve Robbins Yaklaşımı

"Yaratıcı Müzik Terapisi", özel eğitim uzmanı İngiliz Clive Robbins ile Amerikalı piyanist ve kompozitör Paul Nordoff tarafından geliştirilen bir modeldir ve dünya genelinde Nordoff-Robbins yaklaşımı olarak da

bilinmektedir. Nordoff ve Robbins bu modeli 1959-1976 arası yapmış oldukları çalışmalarla geliştirmişlerdir. Geliştirdikleri bu modeli, başta ABD ve İngiltere olmak üzere Avustralya, Almanya, Güney Afrika ve Japonya gibi birçok ülkede uygulamışlardır. Bunların yetiştirdiği öğrenciler de kendi klinik çalışmalarında bu modeli kullanmayı sürdürmüşlerdir.

Bu model doğuştan itibaren her insanın içsel olarak müziğe tepki verebildiğini öngören hümanistik yaklaşımdan etkilenmiştir. "Hümanistik müzik terapisi", kişisel anlama ulaşmasında ve kendini gerçekleştirmesinde (self-actualization) danışana yardımcı olan bir ekoldür (Michele, 2007).

"Nordoff ve Robbins yaklaşımı"nı benimsemiş olanlar, müziği deneyimin merkezine yerleştirmekte ve böylece analiz ve yorumlamada müzikal yanıtları temel bir materyal olarak kullanmaktadırlar. Terapistin müzikal üretimine karşı vermiş olduğu müzikal yanıt çerçevesinde kurulan ilişki terapiye imkân sağlamaktadır. Bu yaklaşıma göre terapist bir enstrüman çalmalı ve müzikal yeteneğe sahip olmalıdır.

Davranışçı Müzik Terapi (Behavioral Music Therapy)

Terapist bu yaklaşımda müziği arttırmak ya da uygunsuz ya da uyumsuz davranışları ortadan kaldırmak ve uygun veya uyumlu davranışları oluşturmak amacıyla kullanmaktadır. Geleneksel davranışçı dönüştürme tekniklerinin birçoğu bu yöntemde uygulanmaktadır. "*Pozitif Destekleme"* uygun davranışın basit bir şekilde ödüllendirilmesini ifade etmektedir. Bu yaklaşımda danışan uygun yanıtlar verdiğinde müzikal anlamda müzik dersleriyle ya da tercih edilen müziği dinlemekle ödüllendirilmektedir. Terapist tarafından aranan yanıt, genel olarak istenilen davranışsal değişimlerin sergilenmesi ya da belli bir zaman diliminde verilen bir görevin icrası gibi müzik dışındaki amaçları içermektedir (Bruscia, 1998).

Serbest Doğaçlama Terapisi (Free Improvisation Therapy) Alvin Model

Doğaçlama müzik terapisi için 1950-1980 arasında temel bir model oluşturan Juliette Alvin tarafından geliştirilmiştir. Müziğin terapötik bir araç olarak etkinliğine güçlü bir şekilde inanan ve 1959 yılında "İngiliz Müzik Terapi Topluluğu"nu kuran Alvin, müzik terapisinin öncülerinden sayılmaktadır. Alvin, üniversite düzeyinde müzik terapisi kursları başlatmak için Japonya ve ABD'nin yanı sıra birçok Avrupa ülkesinden davetler almıştır.

Müziğin bilinçaltını ortaya çıkarmasından yola çıkan bu modelde, doğaçlama olarak yani müzikal kurallar olmadan gerçekleştirilen müziğin bireyin kişilik ve karakterinin ifadesi olacağı öngörülmektedir. Danışana ve terapiste, organize olmamış, sesler kullanılarak oluşturulan müzikal tınılar, geniş bir özgürlük alanı açmaktadır.

Davranışçı - Plurimodal Yaklaşım

Diğer modelleri sentezleyerek 1990'lı yılların başında ortaya çıkmıştır. Başlangıçta psikiyatrik hastalar üzerinde kullanılan bu model, daha sonraları çok az kavramsal yenilik getirmiş ve diğer kişiler üzerine de yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır. Davranışçı yaklaşımda başat olarak hiçbir model seçilmez ve müzik terapisinde tüm diğer yaklaşım, model ve teorilerin uygulama alanı bulabildiği kabul edilir. Uygulama esnasında değerli ve faydalı olduğu düşünülen tüm farklı teori ve modeller dikkate alınmaktadır.

Uygulamadaki bu esneklik, bu model ve teorilerden edinilen tekil ya da çoğul pratiklerin terapist tarafından üzerinde çalışılan popülasyon ya da danışana göre kullanılmasına imkân tanımaktadır. Davranışçı yaklaşım bu anlamda danışan merkezli bir yaklaşımdır. Başka bir ifadeyle müzik her ne kadar bu yaklaşımda temel bir dil olarak kabul edilse de terapist danışanın içinde bulunduğu kültürel çerçevenin bilincindedir ve onun biricikliğine göre danışanlardan her biri ile yaşanan terapi süreci şekillendirilir (Voices, 2020).

Problem

Müzik Terapi Türkiye'de hızla gelişmekte olan bir alandır. Bu alanda bilimsel çalışmaların sayısı son yıllarda hızla artmakta ve Müzik Terapi alanı, hem akademisyenlerin hem de sağlık ve müzik alanındaki girişimcilerin dikkatini çekmektedir. Türkiye'de lisansüstü düzeyde yazılmış 2020 yılı itibari ile 54 tez bulunmaktadır ve içeriklerine bakıldığında tarihsel süreçten bahseden ve deneysel çalışmaları içeren tezler olduğu görülmektedir. Türkiye'de müzik terapi ile ilgili yazılmış lisansüstü tezlerin özelliklerinin neler olduğu konusu bu çalışmanın problemini oluşturmaktadır.

Amaç

Bu araştırmada Türkiye'de Müzik Terapi alanında yazılmış Lisansüstü Tezlerin incelenmesi hedeflenmiştir. Bu amaç doğrultusunda aşağıdaki soruların cevapları aranmıştır.

1) Müzik terapi alanında yazılan lisansüstü tezlerin Türkiye'de yıllara göre dağılımı nasıldır?
2) Müzik terapi alanında yazılan lisansüstü tezlerin Türkiye'de künyelerine göre dağılımı nasıldır?
3) Müzik terapi alanında yazılan lisansüstü tezlerin Türkiye'de enstitülerine göre dağılımı nasıldır?
4) Yazarların cinsiyetlerine göre dağılımı nasıldır?
5) Türkiye'de Müzik terapi alanında yazılan lisansüstü tezlerinin müzik terapi ve araştırma yöntemlerine göre listelenmesi nasıldır?

6) Türkiye'de Müzik terapi alanında yazılan lisansüstü tezlerinin, Müzik terapi yöntemlerine göre dağılımı nasıldır?
7) Türkiye'de Müzik terapi alanında yazılan lisansüstü tezlerinin, araştırma yöntemlerine ve Enstitüye göre dağılımı nasıldır?
8) Türkiye'de Müzik terapi alanında yazılan lisansüstü tezlerinin, kaynak özelliklerine göre frekans ve yüzdelik olarak dağılımı nasıldır?

Önem

Türkiye'deki lisansüstü çalışmaların içeriklerini analiz etmek, yeni çalışmalara ilham sağlaması açısından önemlidir. Bu tür çalışmalar alanda hangi konularda eksiklikler olduğunu görmemizi sağlayabilir. Hem müzik hem de sağlık meslek mensupları, kendilerine rehber olmaları için bu tür araştırmaları kullanabilirler. Sadece akademik açıdan değil alana girmek isteyen diğer disiplinlerdeki araştırmacıların da ilgisini çekebilir ve aynı zamanda ilerlemek isteyecekleri bir yön bilgisine sahip olabilmeleri açısından da değerlidir.

Sınırlılıklar

Bu araştırma, başlığında "Müzik Terapi" ibaresi olan Yüksek Lisans ve Doktora tezleri ile sınırlıdır ve Yüksek Öğretim Kurumu (YÖK) tez merkezi veri tabanından "Müzik Terapi" anahtar kelimesi ile taranmıştır. 31 Aralık 2020 tarihine kadar yayınlanmış bilimsel çalışmaları kapsamaktadır.

Sayıltılar

Bu araştırmada, müzik terapi alanında gerçekleşmiş tüm lisansüstü tezlere ulaşıldığı varsayılmıştır.

Tanımlar

Müzik terapi yöntemi değince bir Müzik Terapisti tarafından ilk algılanan, terapinin danışana uygulanırken danışanın aktif ya da pasif olarak uygulamanın bir parçası oldu yöntemlerin tümüne verilen genel isim akla gelir.

Pasif denildiği zaman, terapistin sağlık hedefine, danışanına müzik dinleterek ulaşmaya çalıştığı, müzik seçimi, eserin temposu, tınısı, sözsel içeriği, duygu durumu vb nitelikleri seçerek iyileştirme yapmaya çalıştığı uygulamaların tümü anlaşılır.

Aktif denildiğinde ise danışanın aktif olarak müziğin primitif ("İlkel", 2021) (ilkel) veya kompleks ("Kompleks", 2021) elementleri ile interaktif temasta olması halidir.

Terapötik ilişki denildiğinde sağlıksal ilişkilendirmeler anlaşılmaktadır. Danışanın sağlık bilgileri ile terapistin uygulayacağı terapi alanı bilgileri arasındaki ilişki. Bilgilerin anlamlandırılıp ilişkilendirilmesi.

YÖNTEM

Araştırmanın amacı lisansüstü araştırmaları olabildiğince detaylı incelemeye yönelik olduğundan, bu çalışmada amaca uygun olarak toplanan verilerin niteliksel olarak durumunu saptamaya yönelik betimsel bir çalışma yapılmıştır. Oluşturulan tüm veriler ve sonuçlar genel tarama modeli kullanılarak üretilmiştir.

Araştırmanın evrenini Türkiye'de yazılmış ve veri tabanlarında yayınlanmış tüm doktora ve yüksek lisans tezleri oluşturmaktadır. Örneklemini ise başlığında "Müzik Terapi" ibaresi bulunan 31 Aralık 2020 tarihine kadar yayınlanmış tezler oluşturmaktadır.

Tezlere YÖK tez merkezi veri tabanından Müzik Terapi anahtar kelimesi ile ulaşılmıştır. Ulaşılan tezlerden elde edilen veriler, Excel tabloları kullanılarak oluşturulmuştur. Örneklemlerden teker teker veriler niteliklerine göre tablolara aktarılmıştır. Bilimsel olarak alan bilgilerine göre örneklemde yazdığı şekilde sınıflandırılmıştır. Veriler yüzdelik hesaplar ve sayısal olarak analiz edilmiştir.

BULGULAR

1. Türkiye'de Müzik terapi alanında yazılan lisansüstü tezlerin, yıllara göre dağılımı nasıldır?

Tablo 1. Türkiye'de Müzik terapi alanında yazılan lisansüstü tezlerin, yıllara göre dağılımı

Tez türleri	1990-2000		2000-2010		2010-2020		Toplam	
	f	%	*f*	%	f	%	f	%
Yüksek Lisans	2	3.70	5	9.26	29	53.70	36	66.67
Doktora	-	-	2	3.70	9	16.67	11	20.37
Tıpta Uzmanlık	-	-	1	1.85	6	11.11	7	12.96
Toplam	2	3.70	8	14.81	44	81.48	54	100.00

Tablo 1, incelendiğinde 2020 yılının aralık ayına kadar yazılan tezlerin toplam sayısının 54 olduğu görülmektedir. Periyotlara bakıldığında özellikle son periyotta (2010-2020) çalışma sayısında belirgin bir artış olduğu, ilk periyotta (1990-2000) da doktora ve Tıpta Uzmanlık çalışmasının olmadığı görülmektedir.

2. Türkiye'de Müzik terapi alanında yazılan lisansüstü tezlerin, künyelerine göre dağılımı nasıldır?

Tablo 2. Türkiye'de Müzik terapi alanında yazılan lisansüstü tezlerin künyelerine göre dağılımı

Tez No	Tez Başlığı	Yazar	Türü
T1	Okul Öncesi ve İlköğretim Çağı Çocuklarının Eğitimine Müzik Terapisinin Etkileri ve Faydaları	Gürlük (1998)	Yüksek Lisans
T2	Cerrahi Girişim Yapılacak Vakalarda Preoperatif Dönemde Müzik Terapi ve Dokunma Terapisi İçeren hemşirelik Uygulamalarının Hasta Üzerindeki Etkilerinin Araştırılması	Güngör (1999)	Yüksek Lisans
T3	Tarihsel Süreç İçerisinde Türklerde Müzikle Terapi	Karahan (2006)	Yüksek Lisans
T4	Müzikle Tedavi ve Öğrenciler Üzerindeki Terapik Etkileri	Özçevik (2007)	Yüksek Lisans
T5	Mekanik Ventilatör Desteğinde Olan Hastalarda Müzik Terapinin Anksiyetenin Fizyolojik Belirtilerine Etkisi	Akın (2007)	Yüksek Lisans
T6	Dokunma, Müzikterapi ve Aromaterapinin Yoğun Bakım Hastalarının Fizyolojik Durumlarına Etkisi	Arslan (2007)	Doktora
T7	Zihinsel Engelli Öğrenciler İçin Müzik Terapi Yöntemine Göre Hazırlanan Sosyal Beceri Öğretim Programının Etkinliğinin İncelenmesi	Çadır (2008)	Yüksek Lisans
T8	Müzikle Terapinin Sınav Kaygısı, Öfke ve Psikolojik Belirtiler Üzerindeki Etkisi	Sezer (2009)	Doktora
T9	Koroner Anjiyografi Uygulanacak Hastalarda Müzik Terapisinin Anksiyete Düzeyine Etkisi	Vizeli (2010)	Yüksek Lisans
T10	Genel Anestezi Altındaki Hastalarda Müziğin İntraoperatif ve Postoperatif Etkileri	Yaşar (2010)	Tıpta Uzmanlık
T11	Kırgız Türklerinin Kültüründe Müzikterapi Uygulamaları ve Maneviyat İlişkisi	Ergeshov (2011)	Yüksek Lisans
T12	Koroner Arter Bypass Greft Ameliyatı Uygulanan Hastalarda Müzik Terapinin Temel Yaşam Bulguları, Ağrı, Anksiyete ve Hastanede Kalış Sürelerine Etkisi	Ciğerci (2012)	Doktora
T13	Müzik Terapisinin Hemodiyaliz Hastalarının Algıladıkları Stresörler ve Anksiyete Düzeyleri Üzerine Etkisi	Cantekin (2012)	Doktora
T14	Müzik Terapinin Cerrahi Yoğun Bakım Hastalarının Yaşam Bulgularına Etkisi	Araç (2012)	Yüksek Lisans
T15	Mekanik Ventilasyonlu Hastanın Aspirasyon İşleminde Uygulanan Müzik Terapinin Ağrı ve Fizyolojik Parametrelere Etkisi	Aktaş (2013)	Doktora
T16	Aromaterapi, Müzikterapi ve Vibrasyon Uygulamalarının Yenidoğanın Stres ve Davranışları Üzerine Etkisi	Tosun (2013)	Doktora

Tez No	Tez Başlığı	Yazar	Türü
T17	Göğüs Hastalıkları Servisinde Yatan Koah Hastalarında Müzik Terapisinin Anksiyete ve Bazı Klinik Bulgulara Etkisi	Horuz (2013)	Yüksek Lisans
T18	Müzik Terapinin Huzurevinde Yaşayan Yaslıların Yalnızlık Hissi Üzerine Etkisi	Kurt (2014)	Yüksek Lisans
T19	Kemoterapi Uygulanan Hastalarda Müzik Terapinin Kemoterapi Semptomları ve Konfor Düzeyine Etkisi	Bilgiç (2015)	Doktora
T20	Stres ve Anksiyete İçin Alternatif ve Tamamlayıcı Bir Model Olarak Müzik Terapi	Arlı (2015)	Yüksek Lisans
T21	Şizofrenik Hastalarda Müzik Terapinin Ruhsal Durum Üzerine Etkileri	Fındıkoğlu (2015)	Yüksek Lisans
T22	Acil Servide Başvuran Hastalarda Triajda Müzik Yayınının Ağrı ve Anksiyeteye Olan Etkisinin Araştırılması	Ulusal (2015)	Tıpta Uzmanlık
T23	Müzik Terapisinin Yaşlı Kanser Hastalarının Anksiyete ve Uyku Kalitesi Üzerine Etkisi	Gökalp (2015)	Doktora
T24	Müzik Terapi, Şiir Terapi ve Yaratıcı Drama Uygulamalarının Üniversite Öğrencilerinin Benlik Saygısı Düzeyleri Üzerine Etkisi	Yücesan (2016)	Doktora
T25	Masaj ve Müzik Terapinin Yenidoğan Stres ve Davranışı Üzerine Etkisi	Çakı (2016)	Yüksek Lisans
T26	Müzik Terapinin Cerrahi Uygulanan 6-12 Yaş Arası Çocuklarda Anksiyete, Korku ve Ağrı Yönetimine Etkisi	Bahadır (2016)	Yüksek Lisans
T27	Hematopoetik Kök Hücre Nakli Esnasında Müzik Terapinin Kanser Hastalarının Fiziksel ve Ruhsal Parametreleri Üzerine Etkisi	Geyik (2016)	Yüksek Lisans
T28	Demans - Alzheimer Hastalarında Farklı Müzik Terapi Uygulamalarının Zihinsel, Psikolojik, Anksiyete ve Ajitasyon Etkileri Üzerine Karşılaştırmalı Çalışma	Karadeniz (2017)	Yüksek Lisans
T29	Dünya'da Müzik Terapi Tarihi ve Eğitimi	Kayım (2017)	Yüksek Lisans
T30	Mekanik Ventilatör Desteğinde Olan Hastalarda Müzik Terapinin Ağrı, Anksiyete ve Yaşamsal Bulgulara Etkisi	İzan (2017)	Yüksek Lisans
T31	Endoskopi / Kolonoskopi Yapılan Hastalarda Müzik Tedavisiyle Ağrı ve Hasta Memnuniyetinin Değerlendirilmesi	Bashiri (2018)	Tıpta Uzmanlık
T32	Şizofreni Hastalarında Müzik Terapinin Depresyon, İşlevsellik, Genel Psikopatoloji, Klinik Parametreleri Üzerine Etkileri	Özgenel (2018)	Yüksek Lisans
T33	Palyatif Bakım Ünitelerinde Uygulanan Müzik Terapi Çalışmaları Üzerine Bir Araştırma	Kitirci (2018)	Yüksek Lisans
T34	Hemodiyaliz Tedavisi Alan Hastalarda Müzik Terapinin Ağrı, Yorgunluk, Anksiyete ve Kasıntı Semptomları Üzerine Etkisi	Aydın (2018)	Yüksek Lisans

Tez No	Tez Başlığı	Yazar	Türü
T35	Serebral Palsili Çocuklarda Nörolojik Müzik Terapi Eğitiminin Yaşam Kalitesi, Katılım ve Günlük Yaşam Aktiviteleri Üzerine Etkisi	Ölçer (2018)	Yüksek Lisans
T36	Dinî İçerikli Müzik Terapinin Üniversite Öğrencilerinde Duygu Durumu, Kaygı ve Algılanan Stres Düzeyi Üzerindeki Etkisi	Göktepe (2018)	Doktora
T37	Müzik Terapinin Kekemelik Tedavisindeki Yeri	Üçkaya (2018)	Yüksek Lisans
T38	Müzik Terapinin Kolonoskopi Öncesi Hastaların Fiziksel ve Ruhsal Parametreleri Üzerine Etkisinin İncelenmesi	Işıkçı (2018)	Yüksek Lisans
T39	Türk-İslam Medeniyetinde Psikolojik Sağaltım Yöntemleri ve Musiki ile Sağaltımın Günümüz Müzik Terapi Uygulamaları ile Karşılaştırılması	Sancak (2019)	Yüksek Lisans
T40	Mekanik Ventilasyon Desteğinde Olan Hastalarda Müzik Terapinin Ağrıya Etkisi	Kıray (2019)	Yüksek Lisans
T41	Göğüs Cerrahisi Hastalarında Müzik Terapinin Ameliyat Öncesi Anksiyete ve Fizyolojik Parametreler Üzerine Etkisi	Ergene (2019)	Yüksek Lisans
T42	İskemik İnmeli Hastalara Verilen Müzik Terapisinin Yaşam Kalitesi ve Uyku Kalitesine Etkisi	Bakır (2019)	Yüksek Lisans
T43	İstanbul'da Yasal Yetkinliği Olan Müzik Terapi Kurum ve Kuruluşların İncelenmesi	Çavlu (2019)	Yüksek Lisans
T44	Kemoterapi Alan Kanser Hastalarına Uygulanan Müzik Terapinin Bulantı Kusma Üzerine Etkisinin İncelenmesi	Tülübaş (2019)	Yüksek Lisans
T45	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem 1 ve Dönem 6 Öğrencilerinin Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp ile İlgili Bilgi Düzeyleri ve Tutumları	Bıyıklısarı (2019)	Tıpta Uzmanlık
T46	Fibromiyalji Hastalarında Müziğin Terapötik Kullanımının Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi	Özdemir (2019)	Tıpta Uzmanlık
T47	Edirne İl Merkezinde Yaşayan 20-64 Yaş Arası Yetişkinlerin Geleneksel ve Tamamlayıcı Tedavi Hakkında Bilgi Düzeyleri ve Kullanım Durumları	Ünal (2019)	Tıpta Uzmanlık
T48	Adölesan Serebral Palsi Hastalarda Piyano Eğitiminin Üsit Ekstremite Motor Fonksiyonlarına Etkisi	Karatekin (2020)	Tıpta Uzmanlık
T49	Drama Destekli Müzik Terapisinin Depresyon Tanısı Almış Bireylerde Etkisi	Şimşek (2020)	Yüksek Lisans
T50	Kemik İliği Aspirasyonu ve Biyopsisi Sırasında Müzik Terapinin Hastanın Ağrı ve Memnuniyet Düzeyine Etkisi	Doğan (2020)	Yüksek Lisans
T51	İmplante Edilebilir Kardiyoverter Defibrilatör Takılan Hastalarda Müzik Terapinin Anksiyete ve Yaşam Bulgularına Etkisinin Belirlenmesi	Erguvan (2020)	Yüksek Lisans

Tez No	Tez Başlığı	Yazar	Türü
T52	Mekanik Ventilasyon Desteğinde Olan Hastalarda Müzik Terapi ve Ses İzolasyonunun Konfora Etkisi	Çalışkan (2020)	Yüksek Lisans
T53	Alzheimer Hastaları'nda Müzik Terapi'nin Bilişsel İşlevler ve Uyum Düzeyi Üzerine Etkisi	Kayaaslan (2020)	Yüksek Lisans
T54	Hemodiyaliz Hastalarında Müzik Terapisinin Yorgunluk ve Anksiyete Düzeylerine Etkisi	Gülçek (2020)	Doktora

Tablo 2 incelendiğinde, 54 tez yazıldığı görülmektedir. Bu tezlerin tarihsel süreçte Türkiye'de ve Dünyada Müzikle tedavinin geçmişte ve şimdi nasıl olduğunu anlatan içeriklerden oluştuğu görülmektedir. Uygulama yapılan tezlerde de hastalar üstüne müziğin etkisinin araştırıldığı görülmektedir. Tezler içinden Yüksek Lisans tezlerinin sayıca üstün durumda olduğu görülmektedir. En fazla bilimsel çalışmanın 2019 yılında 9 tez (%16.67) olarak yapıldığı görülmüştür ve tezlerin son yıllara doğru artan bir grafik seyrettiği tespit edilmiştir.

3. Türkiye'de Müzik terapi alanında yazılan lisansüstü tezlerin, Enstitüye göre yüzdelik dağılımı nasıldır?

Tablo 3. Türkiye'de Müzik terapi alanında yazılan lisansüstü tezlerinin Enstitüye göre yüzdelik dağılımı.

Enstitü	Doktora		Tıpta Uzmanlık		Yüksek Lisans		Genel Toplam	
	f	*%*	*f*	*%*	*f*	*%*	*f*	*%*
Eğitim Bilimleri	1	1.85	-	-	1	1.85	2	3.70
Fen Bilimleri	-	-	-	-	1	1.85	1	1.85
Güzel Sanatlar Enstitüsü	-	-	-	-	1	1.85	1	1.85
Sağlık Bilimleri	9	16.67	7	12.96	22	40.74	38	70.37
Sosyal Bilimler	1	1.85	-	-	11	20.37	12	22.22
Genel Toplam	11	20.37	7	12.96	36	66.67	54	100.00

Tablo 3 incelendiğinde, Sağlık Bilimleri Enstitülerinde diğer enstitülere göre her alanda daha çok çalışma yapıldığı görülmektedir. Bu çalışmalar, tüm tezlerin %70.37'sini oluşturmaktadır. Sosyal bilimler enstitülerinde yapılan çalışmalar (12 tez, %22.22) ikinci sırayı oluşturmakta olduğu, çoğunluğunu Yüksek Lisans tezlerinin (11 tez, %20.37) oluşturduğu görülmektedir. Fen Bilimleri (1 tez, %1.85), Eğitim Bilimleri (2 tez, %3.70) ve Güzel Sanatlar Enstitülerinde (1 tez, %1.85) yapılmış çalışmaların az sayıda olup, üç enstitünün toplam tez sayılarının tüm tezlerin %10'unu bulamadığı görülmektedir.

4. Yazarların cinsiyetlerine göre dağılımı nasıldır?

Tablo 4. Yazarların cinsiyetlerine göre dağılımı.

Yazarın Cinsiyeti	Doktora		Tıpta Uzmanlık		Yüksek Lisans		Genel Toplam	
	f	%	f	%	f	%	f	%
Erkek	1	1.85	2	3.70	6	11.11	9	16.67
Kadın	10	18.52	5	9.26	30	55.56	45	83.33
Genel Toplam	11	20.37	7	12.96	36	66.67	54	100.00

Tablo 4 İncelendiğinde Müzik Terapi alanında erkeklerin 1 doktora (%1.85), 2 tıpta uzmanlık (%.3.70) ve 6 yüksek lisans çalışması (%11.11) yaptığı görülmektedir. Kadınların ise 10 doktora (%18.52), 5 tıpta uzmanlık (%9.26) ve 30 yüksek lisans çalışması (%55.56) yaptığı gözlemlenmiştir. Kadın yazarların sayısının erkek yazarlara oranla belirgin bir şekilde yüksek olduğu fark edilmiştir.

5. Türkiye'de Müzik terapi alanında yazılan lisansüstü tezlerin, araştırma yöntemleri, örneklem niteliği, denek sayısı ve veri toplama araçlarına göre listelenmesi nasıldır?

Tablo 5. Türkiye'de Müzik terapi alanında yazılan lisansüstü tezlerin araştırma yöntemleri, örneklem niteliği, denek sayısı ve veri toplama araçlarına göre listelenmesi.

Tez No	Araştırma Yöntemi	Örneklem Niteliği	Denek Sayısı	Veri Toplama Aracı
T1	Tarama	-	-	Yazılı kaynaklar
T2	Deneysel	Abdominal Cerrahi / Karın Ameliyatı	120	Nabız, AKB, solunum, vücut ısısı, EKG ölçümleri ve cilt renginin gözlenmesi ile hasta görüşme formu
T3	Tarama	-	-	Yazılı Kaynaklar
T4	Tarama	-	-	Yazılı Kaynaklar
T5	Deneysel	Mekanik Ventilasyon / Yapay Solunuma Bağlı Hastalar	60	Tanıtım formu ve hasta izlem formu/Glaskow Koma Skalası/Hasta izlem formu/sistolik kan basıncı/ diyastolik kan basıncı/nabız hızı/solunum hızı ve oksijen satürasyonu
T6	Deneysel	Anesteziyoloji ve Reanimasyon / Yoğun Bakım	72	Nabız/sistolik basınç/ diyastolik basınç/solunum cihazları
T7	Deneysel	Orta Düzey Zihinsel Engelli	9	Değerlendirme Ölçeği
T8	Deneysel	Üniversite Öğrencileri	98	Kısa Semptom Envanteri/ Sınav Kaygısı Ölçeği/Sürekli Öfke-Öfke Tarz Ölçeği

Tez No	Araştırma Yöntemi	Örneklem Niteliği	Denek Sayısı	Veri Toplama Aracı
T9	Deneysel	Kroner Anjiyografi uygulanacak hastalar / Kalp röntgeni	200	Veri Toplama Formu/ Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri
T10	Deneysel	Genel anestezi / Histerektomi, Salpingooferektomi, Myomektomi	60	Laboratuvar araçları
T11	Tarama	Türkiyede İkamet Eden Kırgız Türkleri	55	Yazılı Kaynaklar-Mülakat Formu
T12	Deneysel	KABG / Koroner Arter Baypas Kalp Ameliyatı	68	Laboratuvar Araçları + Hasta Onam Formu/Hasta Tanıtım Formu/ Hasta İzlem Formu/ VAS Ağrı Skalası/Sürekli-Durumluk Anksiyete Ölçeği
T13	Deneysel	Hemodiyaliz Hastaları / Kanın, bir makine ve pompa yadımıyla sıvı ve solüt içeriği düzenlenerek hastaya geri verilmesi	50	Hasta Tanıtım Formu/HSS ve STAIF formu
T14	Deneysel	Glaskow koma skorlamasına göre 5 ve üzer Cerrahi YBÜ hastalar	202	Labaratuar Araçları
T15	Deneysel	Mekanik Ventilasyon / Yapay Solunuma Bağlı Hastalar	66	Hasta Tanıtım Formu, Ramsey Sedasyon Ölçeği, Fizyolojik Parametre Formu, Davranışsal Ağrı Ölçeği ve Yoğun Bakım Ağrı Gözlem Ölçeği
T16	Deneysel	Yenidoğan Bebek	380	Yenidoğan Tanıtıcı Özellikler Formu, BYDDÖ ve Yenidoğan Stres Değerlendirme Formu
T17	Deneysel	KOAH / Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	96	Hasta Tanıtım/Hasta İzlem / Beck Anksiyete ölçeği Formu
T18	Deneysel	Huzurevi'nde kalan, sözel iletişim kurulabilen, tanısı konmuş psikiyatrik hastalığı olmayan, demans, mental retardasyon ve alzheimer hastalığı olmayan	38	Görüşme Formu/UCLA Yalnızlık Ölçeği
T19	Deneysel	Kemoterapi alan hastalar	70	Hasta Bilgi Formu/Hasta İzlem Formu/Edmonton Semptom Tanılama Ölçeği/ Genel Konfor Ölçeği

Tez No	Araştırma Yöntemi	Örneklem Niteliği	Denek Sayısı	Veri Toplama Aracı
T20	Deneysel	Psikiyatri Hastaları	101	Kişisel bilgi formu/Durumluk ve Sürekli Kaygı Envanteri
T21	Deneysel	Şizofreni Hastaları	22	Anket formu/SANS ve SAPS değerlendirme ölçekleri/ Yorgunluk ölçeği/Uyku kalitesi ölçeği (PUKİ)
T22	Deneysel	Acil servise başvuran hastalar	420	Çalışma formu / VAS ölçeği / BECK Anksiyete skalası
T23	Deneysel	65 Yaş Üstü Hematolojik Kanser Hastaları	60	Hasta Tanıtım Formu/ Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ)/Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri
T24	Deneysel	Üniversite Öğrencileri	24	Coopersmith Benlik Saygısı Ölçeği/Gözlem
T25	Deneysel	Yenidoğan Preterm Bebek (Prematüre)	60	Yenidoğan Tanıtıcı Özellikler Formu/Girişim İzlem Formu/Anderson Davranış Durumu Skorlama Sistemi (ABSS)/Yenidoğan Stres Değerlendirme Formu (YSDF)
T26	Deneysel	6-12 yaş arası Çocuk. Cerrahi Operasyon	60	Anksiyete Duyarlılığı İndeksi (ÇADİ)/Tıbbi İşlemler Korku Ölçeği/Davranış Ağrı Değerlendirme Ölçeği (FLACC)/Görsel Ağrı Skalası (VAS)/Katılımcı Bilgi Formu
T27	Deneysel	Hematolojik Kanser Tanılı Kemik İliği Nakli Olacak Hastalar	30	Durumluluk kaygı ölçeği/ Distres termometresi
T28	Deneysel	Alzheimer tanısı alan 65-93 yaş arası Yaşlılar	30	Kısa Mental Durum Muayenesi (STMS)/Frontal Davranış Envanteri (FBI)/ Cornell Demansta Depresyon Ölçeği (CSDD)/Beck Anksiyete Ölçeği (BAI)/ Cohen-Monsfield Ajitasyon Envanteri (CMAI)
T29	Tarama	-	-	Yazılı Kaynaklar
T30	Deneysel	Anesteziyoloji ve Reanimasyon / Yoğun Bakım	62	Hasta tanıtım ve hasta izlem formu-anksiyete ve ağrı yüz ölçeği
T31	Deneysel	Endoskopi ve Kolonoskopi hastaları	154	STAI Anksiyete ölçeği / Ağrı şiddeti numerik derecelendirme skalası - KAH Kalp atım hızı / OAB Ortalama arteryer basınç / SpO2 Oksijen saturasyonu - Labaratuvar araçları

Tez No	Araştırma Yöntemi	Örneklem Niteliği	Denek Sayısı	Veri Toplama Aracı
T32	Deneysel	Şizofreni Hastaları	20	Bilgi formu/PANSS değerlendirme Ölçeği/Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (CŞDÖ) /Şizofrenide İşlevsel İyileşme Ölçeği (ŞİLÖ)
T33	Tarama	-	-	Yazılı Kaynaklar
T34	Deneysel	Hemodiyaliz Hastaları / Kanın, bir makine ve pompa yardımıyla sıvı ve solüt içeriği düzenlenerek hastaya geri verilmesi	34	Hasta Bilgi Formu/Visuel Analog Scale (VAS)/nabız ve sistolik-diyastolik kan basıncı verileri
T35	Deneysel	Serebral Palsi (SP) Tanısı Alan Çocuklar	20	Serebral Palsi Yaşam Kalite Anketi (CPQOL)/Çocuk ve Adölesan Katılım Anketi (CASP)/Çocuklar için Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçeği (WeeFIM)" ölçeği
T36	Deneysel	İstanbul'da Öğrenim Gören Üniversite Öğrencileri	58	Demografik Bilgi Formu/ Kısa Semptom Envanteri/ Durumluk Kaygı Ölçeği (STAI TX-I)/Sürekli Kaygı Ölçeği (STAI TX-II)/Pozitif Negatif Duygu Ölçeği (PANAS)/Algılanan Stres Ölçeği
T37	Tarama	-	-	Yazılı Kaynaklar
T38	Deneysel	Gastroenteroloji Ünitesine başvuran, kolonoskopi işlemi yapılmasına karar verilmiş hastalar	60	Sosyodemografik, fiziksel ve ruhsal durum anketi/ durumluluk kaygı ölçeği
T39	Tarama	-	-	Yazılı Kaynaklar
T40	Deneysel	Mekanik Ventilasyon / Yapay Solunuma Bağlı Hastalar	44	Hasta Tanıtım Formu/ Glasgow Koma Skalası/Hasta İzlem Formu/Yoğun Bakım Ağrı Gözlem Ölçeği
T41	Deneysel	Göğüs Cerrahisi Kliniğine yatışı yapan hastalar	80	Hasta Bilgi Formu/Fizyolojik Parametre Ölçüm Formu/ Durumluk-Sürekli Anksiyete Ölçeği
T42	Deneysel	İskemik inmeli hasta	40	Pitsburg Uyku Kalite Indeksi/ Yaşam Kalitesi Ölçeği
T43	Tarama	-	-	Yazılı Kaynaklar
T44	Deneysel	Kemoterapi hastaları	57	Hasta Tanıtım Bilgi Formu, Rhodes Bulantı, Kusma ve Öğürme İndeksi (BKÖİ) ve yüz yüze görüşme yöntemi

Tez No	Araştırma Yöntemi	Örneklem Niteliği	Denek Sayısı	Veri Toplama Aracı
T45	Tarama	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencileri	385	Anket
T46	Deneysel	Fibromiyalji hastaları	66	(FES) Fibromiyalji etki skalası
T47	Tarama	Rastgele örneklem ile seçilen Edirne'de yaşayan vatandaşlar	1250	Anket
T48	Deneysel	Serebral Palsi (SP) Tanısı Alan Adölesan hastaları	18	El becerileri sınıflandırma sistemi / Tahta kutu blok testi / 9 delikli peg testi / Cubase Midi controller parmak hassasiyeti
T49	Deneysel	Depresyon tanısı almış bireyler	9	Ön test-Son test / Psikolog gözlem formu
T50	Deneysel	Hematoloji Polikliniğinde kemik iliği aspirasyon ve biyopsi işlemi uygulanan 18 yaş ve üzeri hastalar	80	İşlem Öncesi Hasta Bilgi Formu, İşlem Sonrası Hasta Bilgi Formu
T51	Deneysel	ICD implantasyonu gerçekleştirilmiş ve aritmi kliniğinde yatan hastalar	60	Durumluk- sürekli kaygı ölçeği (STAI FORM TX-State and Trade Anxiety Inventory)
T52	Deneysel	Mekanik ventilasyon desteğinde olan hastalar	24	"Hasta Tanıtım Formu", "Glasgow Koma Skalası", "Hasta İzlem Formu", "Yoğun Bakım Ağrı Gözlem Ölçeği'' (CPOT), Amerikan Yoğun Bakım Hemşireler Birliğinin Sedasyon Değerlendirme Ölçeği
T53	Deneysel	Alzheimer hastaları	30	"Kişisel Bilgi Formu", bilişsel işlevleri değerlendirmek amacıyla "Standardize Mini Mental Test" ve uyum düzeyini belirleyebilmek amacıyla "Yaşlılarda Uyum Güçlüğünü Değerlendirme Ölçeği (YUGDÖ)"
T54	Deneysel	Diyaliz servisinde tedavi gören hastalar	120	Hasta Bilgi Formu, Yorgunluk Şiddet Ölçeği, Durumluk ve Sürekli Kaygı Ölçeği

Tablo 5 incelendiğinde, deneysel ve pasif müzik terapi çalışmaların ön plana çıktığı görülmektedir. Örneklem niteliklerine bakıldığında, incelenen 1 tezde re-animasyon/yoğun bakım ünitesinde, 1 tezde de yeni doğan ünitesindeki vakalarda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar dışındaki tüm

deneysel çalışmalar iletişim kurulabilen vakalar ile gerçekleştirilmiştir. Denek sayısının en fazla olduğu incelemenin [380] denekle yeni doğan ünitesinde gerçekleştirildiği görülmüştür. Veri toplama araçlarının ise genel olarak 3 sınıfta toplandığı görülmektedir. İlki nabız, kalp ve kandaki oksijen değerleri gibi verilerin toplandığı laboratuvar araçları ile. İkincisi danışan veya danışan yakınlarının beyan formları ile. Üçüncü çeşit veri toplama araçlarının da terapistin gözlem formlarına dayanılarak oluşturulduğu gözlemlenmektedir. Bu formlarla genelde hastanın anksiyetesi, duygu durumu, depresyon seviyesi, ağrı derecelendirilmesi gibi durumların ölçüldüğü görülmektedir. En düşük denek sayısı ise 9 denekle zihinsel engelli bireyler üstünde gerçekleştirilmiştir.

6. Türkiye'de Müzik terapi alanında yazılan lisansüstü tezlerin, Müzik terapi yöntemlerine göre dağılımı nasıldır?

Tablo 6. Türkiye'de Müzik terapi alanında yazılan lisansüstü tezlerin, Müzik terapi yöntemlerine göre dağılımı

Müzik Terapi Yöntemi	Tez Düzeyi							
	Doktora		Tıpta Uzmanlık		Yüksek Lisans		Genel Toplam	
	f	%	*f*	%	*f*	%	*f*	%
Deneysel olmayan çalışmalar	-	-	-	-	9	16.67	9	16.67
Aktif Müzik Terapi	-	-	1	1.85	-	-	1	1.85
Pasif Müzik Terapi	11	20.37	6	11.11	27	50.00	44	81.48
Genel Toplam	**11**	**20.37**	**7**	**12.96**	**36**	**66.67**	**54**	**100.00**

Tablo 6 incelendiğinde, deneysel çalışma yapan tüm araştırmacıların müzik terapi yöntemi olarak "pasif" çalışmalar yaptığı ve yalnızca 1 çalışmanın aktif terapi yöntemi kullanarak yapıldığı görülmüştür. Çalışmaları 54 tez üzerinden sağlıklı bir şekilde ölçebilmek için tabloya, aktif veya pasif terapi yöntemi kullanılmamış, deneysel olmayan tarama çalışmaları da eklenmiştir. Pasif terapi yöntemi kullanılarak yazılmış 11 doktora (%20.37), 6 tıpta uzmanlık (%11.11) ve 36 yüksek lisans tezi (%66.67), aktif terapi yöntemi kullanan ise 1 çalışma (%1.85) tespit edilmiştir.

7. Türkiye'de Müzik terapi alanında yazılan lisansüstü tezlerin, araştırma yöntemlerine ve Enstitüye göre dağılımı nasıldır?

Tablo 7. Türkiye'de Müzik terapi alanında yazılan lisansüstü tezlerin, araştırma yöntemlerine ve Enstitüye göre dağılımı.

Enstitü	Deneysel		Tarama		Genel Toplam	
	f	%	*f*	%	*f*	%
Eğitim Bilimleri	2	3.70	-	-	2	3.70
Fen Bilimleri	-	-	1	1.85	1	1.85
Güzel Sanatlar Enstitüsü	-	-	1	1.85	1	1.85
Sağlık Bilimleri	36	66.67	2	3.70	38	70.37
Sosyal Bilimler	5	9.26	7	12.96	12	22.22
Genel Toplam	**43**	**79.63**	**11**	**20.37**	**54**	**100.00**

Tablo 7 incelendiğinde, deneysel çalışmaların sayısının (%79.63), tarama çalışmalarına (%20.37) oranla daha çok olduğu ve öne çıktığı görülmektedir. Hem tarama yöntemini kullanıp hem de deneysel çalışma yapılan enstitüler olarak Sosyal Bilimler Enstitüsü ve Sağlık Bilimleri Enstitüleri'nin olduğu görülmektedir. Diğer enstitü türlerinden Fen Bilimleri ve Güzel Sanatlar Enstitüsü'nde, 1'er çalışmada (%1.85) tarama yöntemi ile tarihsel süreçte Müzik Terapi değerlendirilmiş, Eğitim bilimleri enstitüsünde 2 deneysel çalışma (%3.70) yapılmış, Sağlık Bilimleri enstitüsünde ise 38 deneysel çalışma (%70.37) yapılarak, bu çalışmaların sayıca etkin bir biçimde üstün olduğu belirlemiş hem de Müzik terapi alanında bilimsel çalışmaların genel yönünü belirlediği tespit edilmiştir.

8. Türkiye'de Müzik terapi alanında yazılan lisansüstü tezlerin, kaynak özelliklerine göre, frekans ve yüzdelik olarak dağılımı nasıldır?

Tablo 8. Türkiye'de Müzik terapi alanında yazılan lisansüstü tezlerin, kaynak özelliklerine göre, frekans ve yüzdelik olarak dağılımı.

Tez No	Toplam Kaynak Sayısı	Türkçe Kaynak		Yabancı Kaynak		Elektronik Kaynak	
		f	%	*f*	%	*f*	%
T1	19	11	57.89	7	36.84	1	5.26
T2	75	14	18.67	61	81.33	0	0.00
T3	24	21	87.50	0	0.00	3	12.50
T4	41	37	90.24	4	9.76	0	0.00
T5	138	26	18.84	98	71.01	14	10.14
T6	111	28	25.23	79	71.17	4	3.60
T7	65	40	61.54	21	32.31	4	6.15
T8	215	33	15.35	181	84.19	1	0.47
T9	64	47	73.44	10	15.63	7	10.94
T10	78	8	10.26	70	89.74	0	0.00
T11	127	52	40.94	70	55.12	5	3.94
T12	137	73	53.28	62	45.26	2	1.46
T13	52	33	63.46	18	34.62	1	1.92

Tez No	Toplam Kaynak Sayısı	Türkçe Kaynak		Yabancı Kaynak		Elektronik Kaynak	
		f	%	*f*	%	*f*	%
T14	60	22	36.67	29	48.33	9	15.00
T15	109	20	18.35	84	77.06	5	4.59
T16	144	38	26.39	103	71.53	3	2.08
T17	92	40	43.48	48	52.17	4	4.35
T18	92	67	72.83	25	27.17	0	0.00
T19	167	105	62.87	58	34.73	4	2.40
T20	112	22	19.64	83	74.11	7	6.25
T21	133	93	69.92	40	30.08	0	0.00
T22	25	2	8.00	23	92.00	0	0.00
T23	112	72	64.29	28	25.00	12	10.71
T24	157	138	87.90	17	10.83	2	1.27
T25	96	36	37.50	57	59.38	3	3.13
T26	115	65	56.52	49	42.61	1	0.87
T27	110	85	77.27	25	22.73	0	0.00
T28	58	33	56.90	25	43.10	0	0.00
T29	117	14	11.97	65	55.56	38	32.48
T30	121	71	58.68	37	30.58	13	10.74
T31	107	13	12.15	94	87.85	0	0.00
T32	133	93	69.92	40	30.08	0	0.00
T33	95	64	67.37	23	24.21	8	8.42
T34	49	37	75.51	8	16.33	4	8.16
T35	138	4	2.90	128	92.75	6	4.35
T36	620	446	71.94	135	21.77	39	6.29
T37	47	14	29.79	32	68.09	1	2.13
T38	148	61	41.22	86	58.11	1	0.68
T39	156	127	81.41	12	7.69	17	10.90
T40	240	131	54.58	100	41.67	9	3.75
T41	135	80	59.26	48	35.56	7	5.19
T42	45	39	86.67	5	11.11	1	2.22
T43	44	20	45.45	1	2.27	23	52.27
T44	58	30	51.72	26	44.83	2	3.45
T45	136	124	91.18	1	0.74	11	8.09
T46	126	8	6.35	118	93.65	0	0.00
T47	116	76	65.52	38	32.76	2	1.72
T48	189	0	0.00	189	100.00	0	0.00
T49	47	37	78.72	10	21.28	0	0.00
T50	65	36	55.38	27	41.54	2	3.08
T51	161	48	29.81	113	70.19	0	0.00
T52	184	48	26.09	29	15.76	107	58.15
T53	51	22	43.14	27	52.94	2	3.92
T54	125	82	65.60	41	32.80	2	1.60
Genel Top.	**6181**	**2986**	48.31	**2808**	45.43	**387**	6.26

Alt amaçlara göre 8. Tabloya bakıldığında genel olarak Türkçe

kaynakların (%48.31) daha çok kullanıldığı söylenebilir. İkinci sırada yabancı kaynaklar (%45.43) ve üçüncü sırada elektronik kaynaklar (%6.26) bulunmaktadır. Yabancı kaynakların yerli kaynaklardan fazla olduğu örnekler, daha çok Doktora çalışmalarında görülmektedir. Yüksek Lisans tezlerinde ise Türkçe kaynaklar yabancı kaynaklardan daha çok kullanılmıştır.

SONUÇ, TARTIŞMA VE ÖNERİLER

Müzik Terapinin bilinmediği ve hiçbir bilimsel çalışmanın olmadığı günlerden bugüne kadar geçen sürede, müzikle tedaviye gönül vermiş ve bilimsel çalışmalar, deneyler ve araştırmalar yapan aynı zamanda bu makalenin içeriğini oluşturmuş bilim insanlarımızın emekleri çok değerlidir. Yapılan her çalışma Türkiye'de Müzik Terapi adına sonraki kuşaklar için bir zemin oluşturmaktadır. Bu araştırma, sadece Müzik Terapi alanında yapılmış lisansüstü tezlere odaklanıp, yapılan çalışmaları yöntem ve terapi modeli yönünden incelemeyi amaçlamaktadır. Aynı zamanda oluşan tüm verilere 2021 yılından bakılarak Türkiye'deki güncel durumun da düşünülerek anlamlandırılması hedeflenmiştir. Yapılan literatür çalışmasında konu ile ilgili benzer bir çalışma olduğu görülmüştür. Can ve Yılmaz'ın (2019) yapmış olduğu araştırmada bu çalışmadan farklı olarak, Müzik Terapi alanındaki tüm bilimsel yayınlar (makale ve kitap dahil) ve toplantılar yıllarına ve başlıklarına göre nitelendirilmiştir (Can ve Yılmaz, 2019).

Onar yıllık periyotlara bakıldığında özellikle son on yıllık periyotta (2010-2020) çalışma sayısında belirgin bir artış görülmektedir. Nedenleri düşünüldüğünde Müzik Terapinin 90'lı yıllara nazaran hem müzik hem de sağlık alanında daha bilinir hale gelmiş olduğu düşünülebilir. Bu sonuçlara varmamıza Türkiye'de ve yurt dışında Müzik Terapi derneklerinin sayısının artması ve sertifika programlarının çoğalması etken olmuştur diyebiliriz.

Yapılan tüm araştırmalar içerisinde deneysel çalışmaların sayısının daha çok olduğu ve öne çıktığı görülmektedir. Sosyal Bilimler enstitülerinde yapılan çalışmalarda dengeli bir dağılım görülmektedir ve Fen Bilimleri, Güzel Sanatlar Enstitüsü ve Eğitim bilimleri enstitülerinde az sayıda bilimsel çalışmalar yapıldığı tespit edilmiştir. Aktif müzik terapi yöntemi kullanılarak gerçekleştirilen sadece 1 çalışma bulunmaktadır. Sağlık Bilimleri enstitülerinde ise Müzik Terapi alanı için çok sayıda bilimsel çalışma yapıldığı tespit edilmiştir. Nedenleri düşünüldüğünde, Sağlık Bilimlerinin yapısı gereği hastalarla iç içe olması, deney yapmak için ihtiyaç duyulan insan kaynağına kolay ulaşılabilmesi açısından bakıldığında bu sonuçlar anlamlandırılabilir. Aynı zamanda sağlık meslek mensuplarının mesleklerinin gereği olarak tedavi sağlamak amacıyla müziği diğer sağlık materyalleri gibi görebildikleri düşünülebilir. Müzik meslek mensuplarının

seslere sağlık meslek mensuplarından daha hassas olmaları normaldir. Fakat müzisyenlerin mesleki derinlik yaşamak istemeleri onları sanatsal eğilimlere iterken, sağlık çalışanlarının mesleki derinlik yaşamak istemeleri onları "Müzik Terapi" ile müzisyenlerden daha önce buluşmasına neden olduğu düşünülebilir.

Fen bilimlerinin bu alanda ilerlemesi alanda çalışmaların artmasıyla oluşacaktır. İhtiyaçlar belirlenmeden ve sektör yoğunlaşmadan Fen Bilimlerinin Müzik Terapi ünitelerine materyal oluşturacak mekanik veya elektronik veya dijital devrimin gereçlerini entegre etmesini düşünmek pek kolay değil. Müzik Terapi uygulama birimleri sayısının da çok az olduğu düşünülürse mühendislerin savunma, finans, otomotiv, dijital alanlar ve diğer sağlık üniteleri için bilimsel çalışma yapmalarının yanında bu alana girmeleri pek kolay olmayabilir. Sosyal bilimlerin pozisyonu düşünüldüğünde Müzik Terapinin toplumun sosyal yapısını kökten değiştiren elementlere sahip olmaması nedeniyle, çalışmaların diğer bilimlere nazaran hem deney hem de tarama çalışmaları yapması bakımından daha dengeli dağıldığı söylenebilir.

Yazarların cinsiyetlerine bakıldığında, çalışmaların çoğunu kadınların yaptığı görülmektedir. Bunun nedenleri düşünüldüğünde sosyal ve ekonomik sebeplerin başta geldiği düşünülebilir. Halen ataerkil kuralların hâkim olduğu Türk toplumunda erkeğin üstündeki ekonomik baskı kadınların davranışları ile erkekler arasında fark olmasına neden olabilir. Bunun yanında da kadının iş hayatında, akademik ortamlarda, mecliste, siyasetteki varlığı artmıştır. Bu artışın bir sonucu olarak da Müzik Terapi alanında yapılan çalışmaların çoğunluğunu kadınların oluşturması bu açıdan bakıldığında normal olarak nitelendirilebilir. Bu tablo ileriki yıllarda değişmezse erkek ve kadın arasındaki duyusal farklılıklar veya kadınları müzik terapi alanına iten nedenler ile ilgili bilimsel çalışmalar yapılabilir.

Eğitim bilimlerini değerlendirmek gerekirse, müzik öğretmenlerinin bu alana bilimsel çalışma olarak yeterince ilgi duymamaları büyük bir eksiklik olarak düşünülmektedir. Alanın iki önemli aktörü olan müzik çalışanları ve sağlıkçıların dengeli olarak bilimsel çalışmalar üretmelerinin alan açısından çok faydalı olacağı düşünülebilir.

Bütün bu geçmiş veriler ışığında çıkarılması gereken sonuç akademisyenleri ve toplumu Müzik Terapi konusunda bilinçlendirmek gerektiğidir. Yapılan pasif terapi çalışmalarının yanında bir o kadar hatta daha da fazlasının aktif terapi alanında olması gerektiğidir. Müzik terapi alanında ülkemizde gelişmelerin yaşanması, Osmanlının bıraktığı noktadan daha ileriye gidebilmemiz için çok önemlidir. Kaldı ki bugün Türkiye'de mevcut ve aktif biri Eskişehir'de Anadolu Üniversitesi Türk Dünyası Uygulama ve Araştırma Merkezi Müzik Terapi Birimi, diğeri de Balıkesir Havran İlçe

Devlet Hastanesi Getat Birimi Müzik Terapi Uygulama Merkezi olmak üzere 2 adet Müzik Terapi birimi bulunmaktadır. Bunun yanında Düzce Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi (Düzce Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, 2021), T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi (Ankara Şehir Hastanesi, 2021) ve T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde (İstanbul Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2021), aktif olmayan ama çalışma yapmaya hazırlanan birimlerimiz bulunmaktadır. Çalışmaların hepsi çok değerli görülmektedir. Ama bu topraklarda 150 yıl önce olunan noktadan daha ilerde olmamız gerekmektedir. Alanda çalışanların derinden hissettiği ilk duygu budur.

Bilimsel çalışmalar toplumu ilerletmek ve bir ihtiyacı karşılamak için yapılırlar. Tez olarak yazılan ve yapılan bu deneylerden çıkan verilerin gerçek vakalar için tedavi etmek amaçlı kullanılacağı günleri görmek bu çalışmaya emek veren her bilim insanının hakkıdır. Türkiye'nin bu konuda alacağı çok yol olsa da bu araştırma göstermiştir ki her geçen sene bir öncekinden daha fazla sayıda bilimsel çalışma üretmekteyiz. Bu da hedefimize hızla ulaşacağımız mesajını vermektedir. Ayrıca böyle bir ümide ve motivasyona sektördeki herkesin ihtiyacı vardır.

Tartışılması gereken önemli konulardan birisi de aktif terapi ihtiyacının içinde saklıdır. Bugüne kadar sadece 1 aktif müzik terapi kullanılan çalışmanın yapılmış olması, Türkiye koşulları düşünüldüğünde bir müzik terapisti gözünden çok anlamsız değil. Aktif yöntemle terapi yapmak bilgiye ihtiyaç duyulan, yanlış yapıldığı zaman negatif sağlık sonuçları doğurabilecek bir yöntemdir. Türkiye'de müzik terapinin daha olgunlaşmamış olduğunu düşünerek aynı zamanda araştırmacılardan hiçbirisinin aktif müzik terapi yöntemi uygulamayı bilmediğini ve müzik terapisti olmadıklarını da göz önünde bulundurduğumuzda, tablo ile tutarlı bir neden sonuç ilişkisi oluşmaktadır. Çünkü aktif terapi müzik ve sağlık alan bilgisine büyük oranda ihtiyaç duyar. Sağlık bilimlerinin hiçbir deneyinin aktif terapi yöntemiyle yapılmamış olmasının altında da bu neden yatmaktadır; Müziği bilmemek. Aynı durum müzik meslek mensupları için sağlığı tanımamaları nedeniyle aynı sonuçlara neden olmakta, yani aktif terapi yöntemi müzik bilenler tarafından da uygulanamamaktadır. Bu durum bütün bu olup bitenlerin derinlerinde gerçekleşen sorunun ana karakterini işaret ediyor: Eğitim!..

Türkiye'de yazılmış ilk tezden bugüne kadar yapılan çalışmaların hepsi çok önemlidir, ama eğer bu noktadan daha ileriye gitmek istiyorsak araştırmacıların hem sağlık hem de müzik alanında temel bilgilere sahip olmaları gerekir. Bir keman yapımcısından keman eğitim metodu yazması beklenmediği gibi, sırf içinde "müzik" ve "terapi" yazdığı için müzisyen ve sağlık meslek mensuplarının bu işi yapabileceklerini düşünemeyiz.

Müzik Terapi ayrı bir disiplindir ve kendine ait alan bilgilerine sahiptir. Bu alana temas edecek her bireyin özellikle deney yapacak bireylerin eğitimden geçmeleri mecburidir. Bu bir sağlık meselesidir ve ölümcül sonuçları olabilir.

Tezler araştırıldığında fark edilen ve tartıştırma oluşturabilecek bir konu da yapılan deneysel çalışmalardaki terapötik ilişkinin eksikliğidir. Çalışmalar incelendiğinde görülmüştür ki, yapılan bilimsel çalışmada terapi uygulanmadan önce hasta ile terapötik ilişki kurmadan yani hastanın geçmişi, travmaları, sosyal ve kültürel pozisyonu, müzik zevki, korkuları vs. bilgiler alınmadan eser seçimleri yapılmıştır. Belki tam bu noktada bu makalenin tartışma konusunu oluşturacak bir soru sorulabilir. Müzik zarar verebilir mi?

Bilindiği gibi Toksikoloji kimyasalların zararsız ve zararlı sınırlarını belirleyen bilim dalıdır ("Toksikoloji", 2021). Yani bu bilim dalı her maddenin zararlı ve zararsız sınırları ile ilgilenir. Eğer bir zarar varsa hangi dozu kimin için zararlıdır? zararsız bir yoğunluğu var mıdır? Aynı pencereden bakacak olursak şu soruları Müzik Terapi için sorabiliriz;

- Bir müzik eseri nasıl zararlı olabilir?
- Hangi müzikler hangi hastalar için zararlıdır?
- Müziği "zarar veren" haline getiren şey hastalığı taşıyan kişinin kişisel özellikleri midir? yoksa bir müzik veya müzik türü için zararlı denebilir mi?

Bu sorular müzik terapisti için çok anlamlı sorulardır. Sektörde olmayan ama müzikle veya sağlıkla ilgilenen herkesin kanısı "müzik yararlıdır" şeklindedir fakat bunun aksinin olabileceğini bilmek, daha deneyi yapmadan terapötik ilişkiyle zararlı ve zararsız noktaları tespit etmek Müzik Terapistinin ilk görevidir. Bu araştırma ile ilgili tartışmayı daha da ileriye götürmek adına şu sorular da sorulabilir;

- Anesteziyoloji ve Re-animasyon (Yoğun bakım) odasındaki bir hastaya müzik dinletmek hastada bir krize neden olabilir mi? Dinletilen müziğin niteliği nasıl seçilir?
- Bir şizofreni hastasına, geçmişini ve eğilimlerini bilmeden müzik dinletmek anksiyete ve stres oluşturma riskini artırır mı?
- Farabi'nin iyi geldiğini söylediği makamlar bugünkü Türk halkı için o gün tespit edilen ölçüde fayda sağlar mı? Yoksa sosyal değişimler aynı makamın tepkiyle dinlenmesine ve stres oluşmasına neden olabilir mi?

Bu ve benzeri sorular, burada yazılmış bütün tezler için üretilebilir. Bu çalışmanın amacı tez yazarlarını eleştirmek değildir. Fakat bunun bir sağlık

meselesi olduğuna dikkat çekerek tezler üzerinden tartışma yaratmak bu çalışmanın bilimsel amaçları içerisindedir.

Öneride bulunmak için bütün bu tartışmalardan uzaklaşıp Türkiye'nin Müzik Terapi alanındaki varlığına 2021 yılından baktığımızda, daha olgunlaşmamış ve gelişmemiş bir alanı görmekteyiz. Bütün bu şartlar düşünüldüğünde aşağıdaki alanlarda önerilerde bulunmak mümkün olabilir.

- Şu anki şartlar düşünüldüğünde en büyük ihtiyacın eğitim olduğu söylenebilir. Bu sebepten 4 yıllık müzik ve sağlık eğitiminin verildiği lisans programı açılabilir. Lisans programından önce yüksek lisans programını açmak da süreci hızlandırabilir.

- Mevcut Müzik Terapi sertifika programının içeriği zenginleştirilip süresi artırılabilir. Aynı zamanda klinik pratiği edinmek için mevcut ünitelerde staj yapma olanağı sağlanabilir.

- Sağlık bakanlığından onaylı sertifika programından mezun olan tüm terapistler için Sağlık Bakanlığı, eğer varsa ve yapabilirse küçük de olsa terapistlerin tek olarak da çalışabileceği bir alanı belirlemek, bu alana gönül veren herkes için çok önemli bir gelişme olabilir. İlgili mevzuat gereği Sağlık Bakanlığı onaylı Müzik Terapi sertifikası almış sağlık çalışanı ile, Sağlık Bakanlığı onaylı Müzik Terapi sertifikası almış müzik meslek mensubu bireyler birlikte çalışmak zorundadırlar. Şu an Türkiye'de Müzik Terapi alanında lisans programı olmadığı için terapistlerin tek başlarına çalışmalarına izin verilmemektedir. Bu çok anlamlı ve desteklenmesi gereken bir hassasiyet. Yalnız Müzik Terapinin Türkiye'de tanınması için, danışanların terapistlere ulaşabilmesi için terapistlerin tek başına çalışabilecekleri ufak bir alanın varlığı, ulaşılabilir terapist sayısını artırabilir. Bu da sektörün olgunlaşmasını sağlayan bir faktör olabilir. Bu alan da pasif müzik terapi alanı olabilir.

Lisans ve yüksek lisans programlarının açıldığı, mezunlarının ünitelerde ve bilimsel çalışmalarda sağlığa fayda sağlamak için çalıştığı, doktorların hastaları müzik terapi ünitelerine sevk edebildiği ve hepsinden önemlisi mental veya fiziki, engelli veya engelsiz, şizofren veya depresif kısaca sağlığa ihtiyaç duyan herkesin Müzik Terapi alarak kendine fayda sağlayıp sağlıklı olduğu hem terapistin hem danışanın mutlu olduğu bir Türkiye'ye uyanmak dileğiyle.

KAYNAKÇA

Ankara Şehir Hastanesi (2021, 11 Ocak). Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, https://shgmgetatdb.saglik.gov.tr/TR-54722/tc-saglik-bakanligi-ankara-sehir-hastanesi.html.

Bruscia, K. (1998). *Defining Music Therapy*. Gilsum.

Can, K. Ve Yılmaz, B. (2019). Türkiye'de müzik terapi konusunda oluşturulmuş bilimsel yayınların incelenmesi. *Motif Akademi Halk Bilim Dergisi,* 12(27): 794-812.

Davis, W. B. (1997). Music therapy in New York city: A report from a panel of experts, (March 17, 1937). *Journal of Music Therapy, 34*(1): 68-81.

Düzce Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi (2021, 11 Ocak). Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, https://shgmgetatdb.saglik.gov.tr/TR-40395/duzce-universitesi-saglik-uygulama-ve-arastirma-merkezi.html.

Elements of music (2021, 10 Ocak). https://en.wikipedia.org/wiki/Elements_of_music.

Hasanoğlu, A. (2009). *Bir Terapistin Arka Bahçesi*. İstanbul: Remzi Kitabevi.

İlkel (2021, 11 Ocak). https://tr.wikipedia.org/wiki/%C4%B0lkel.

İstanbul Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi (2021, 11 Ocak). Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, https://shgmgetatdb.saglik.gov.tr/TR-58475/tc-saglik-bakanligi-istanbul-erenkoy-ruh-ve-sinir-hastaliklari-egitim-ve-arastirma-hastanesi.html.

Kompleks (psikoloji) (2021, 11 Ocak). https://tr.wikipedia.org/wiki/Kompleks_(psikoloji).

May, R. (1975). *The Courage to Create*. A. Oysal (Çev). İstanbul: Metis Yayınları.

Michele, F. (2007). Music Therapy. C. A. Malchiodi (Ed.), In *Expressive Therapies*. New York: The Guilford Press.

Rogers, P. (1995). Music Therapy research in Europe: A context for the qualitative/quantitative debate. *British Journal of Music Therapy, 9*(2): 5-12.

Say, A. (2001). *Müziğin Kitabı.* Ankara: Müzik Ansiklopedisi Yayınları.

Solomon, A. L. (1993). A history of the jornal music therapy: The first decade (1964-1973). *Journal of Music Therapy, 30*(1): 3-33.

Toksikoloji (2021, 10 Ocak). https://tr.wikipedia.org/wiki/Toksikoloji.

Tony, W. (2012). *Inge Nygaard Pedersen and Lears ole Bonde, A Comprehensive Guide to Music Therapy: Theory, Clinical Practice, Research and Training* Londra: Jessica Kingsley Publishers.

Torun, Ş. (2018). Nörolojik hastalıklarda müzik terapi ve müzik uygulamaları. F. Mutluay (Ed.). *Nörolojik Hastalıklarda Fizyoterapi ve Rehabilitasyon* içinde (s.71-78). Türkiye Klinikleri.

Türk Dil Kurumu Sözlükleri (TDK) (2021, 11 Ocak). https://sozluk.gov.tr/

Voices (2020, 11 Ocak). View of The Plurimodal Approach in Music Therapy, https://voices.no/index.php/voices/article/view/1708/1468.

Wigram, T. (2004). *Improvisation: Methods and Techniques for Music Therapy Clinicians, Educators, and Students.* Londra: Jessica Kingsley Publishers.

Bölüm 25

ADİPOKİNLER VE ÜREME İLE İLİŞKİSİ

Mehmet Akif KILINÇ[1]
Ali RİŞVANLI[2]

1 Arş. Gör., Bingöl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, makilinc@bingol.edu.tr
2 Prof. Dr., Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, arisvanli@firat.edu.tr

GİRİŞ

Yağ dokusu, karmaşık yapıda ve gerektiğinde oldukça aktif olarak çalışan metabolik ve endokrin bir organdır. Yağ dokusu, adipositlerin yanı sıra bağ dokusu matriksi, sinir dokusu, stromovasküler hücreler ve bağışıklık hücrelerini içermektedir (Kershaw ve Flier, 2004). Memelilerde yağ dokusu birbirlerinden farklı morfoloji, farklı gen ekspresyonu ve farklı işleve sahip olan, beyaz yağ dokusu (BYD) ve kahverengi yağ dokusu (KYD) olmak üzere iki çeşit yağ dokudan oluşmaktadır (Gómez-Hernández ve ark., 2016). Kahverengi yağ dokusu, yakıtları oksitleyerek enerjiyi tüm vücuda dağıtmaktadır. Kahverengi yağ dokusu, fareler gibi küçük memelilerin soğuğa karşı savunmalarında oldukça önemlidir. İnsanlarda ise kahverengi yağ dokusu yeni doğanlarda bol miktarda bulunur, ancak hızla BYD'ye dönüşmektedir (Seale ve ark., 2007). Beyaz yağ dokusunun ise çok işlevli bir organ olduğu artık kabul edilmektedir (Kershaw ve Flier, 2004). İnsanlarda 600'den fazla hücre sinyal aracıları salgılamasıyla en büyük endokrin organ olabileceği bildirilmektedir (Dupont ve ark., 2015). Beyaz yağ dokusu lipit depolamadaki anahtar rolüne ek olarak, adipokin adı verilen moleküllerin sentezini ve salınmasını yaparak diğer merkezi ve çevresel organlarla iletişim kurmaktadır (Kershaw ve Flier, 2004; Dupont ve ark., 2015). Adipokin olarak adlandırılan bu proteinler lipit metabolizması, glikoz homeostazı, anjiyogenez, inflamasyon, bağışıklık, kanser ve kan basıncının düzenlenmesi gibi çeşitli işlevlerde görevleri bulunmaktadır (Reverchon ve ark., 2014b; Dupont ve ark., 2015). Bazı adipokinlerin plazma seviyeleri spesifik metabolik durumlarla ilişkilidir (Molica ve ark., 2015). Örneğin, plazma adipokinlerinin düzensizliği obezite, tip 2 diyabet ve hipertansiyonla ilişkilendirilmektedir (Rosenblatt ve ark., 2015).

Üreme, önemli miktarda enerji tüketen fizyolojik bir süreçtir. Enerji dengesini kontrol eden fizyolojik mekanizmalar fertilite ile yakından ilişkilidir. Bu yakın ilişki, gebelik ve laktasyonun enerji açısından uygun koşullarda gerçekleşmesini sağlamaktadır. Üremeyi düzenleyen birincil metabolik gösterge, oksitlenebilir yakıtın varlığıdır. Bir organizmanın metabolik durumu, metabolik yakıt detektörleri aracılığıyla beyne iletilir. Hem periferik (örn., leptin, insülin, ghrelin) hem de merkezi (örn., Nöropeptit Y, melanokortin, oreksinler) bölgelerde bu detektörlerin birçoğu vardır. Oksitlenebilir yakıt eksik olduğunda, dedektörler gonadotropin salgılayan hormonun ve lüteinleştirici hormonun salınımını engelleme işlevi yerine getirerek steroidogenezi, üreme döngüsünü ve cinsel davranışı değiştirmektedir (Mircea ve ark., 2007).

Beyaz yağ dokusunun fazlalığı veya eksikliği farklı türlerde ergenliği, cinsel olgunlaşmayı ve doğurganlığı etkilediği bildirilmektedir (Mircea ve ark., 2007). Beyaz yağ dokusundan adipokin salgılanmasındaki artış,

üreme gibi obezite ile ilgili birçok işlevi düzenlemektedir (Palin ve ark., 2012). Obezite, hem erkeklerde hem de kadınlarda üremeyle ilgili olumsuz sonuçlar oluşturan bir risk faktörüdür. Erkek hastalarda obez veya fazla kilolu olmanın, sadece sperm kalitesini düşürerek değil aynı zamanda testislerdeki germ hücrelerinin fiziksel ve moleküler yapısını değiştirerek üreme potansiyelini olumsuz etkilediği bildirilmektedir (Rosenblatt ve ark., 2015). Kadınlarda obezite, menstrüel bozukluk, kısırlık ve implantasyonun şekillenememesi ile ilişkilendirilirken, anoreksiya ise fetal büyümede problemler, adet görememe ve abort ile ilişkilendirilmektedir (Campos ve ark., 2008).

Kadınlarda obezite ile ilişkili en yaygın üreme bozukluklarından biri aşırı kilo, adet görememe ve anovülasyon ile karakterize polikistik over sendromu (PKOS) olduğu bildirilmektedir (Pasquali ve ark., 2006). Bu sendrom, ergenlik çağındaki kadınlarda daha fazla görülen endokrinopatilerden biri olduğu için yağ dokusunun üreme ile ilişkisi üzerine araştırmaların arttığı bildirilmektedir (Spritzer ve ark., 2015).

Adipokinler, vücutta endokrin ve parakrin olarak sitokinler gibi hareket edebilmektedir. Yağ dokusu adipokinlerin ana kaynağı olmasına rağmen, bu maddeler dişi üreme sistemi dahil diğer organlar tarafından da sentezlenebilmektedir (Campos ve ark., 2008). Birçok çalışma adipokinlerin kadın üreme sistemini doğrudan veya dolaylı olarak etkileyebileceğini ifade etmektedir (Reverchon ve ark., 2014b). Bu bağlamda, leptin, adiponektin ve resistin gibi farklı adipokinlerin, hipotalamik-hipofiz ekseninin yanı sıra gonadların fonksiyonunun düzenlenmesinde de rol oynadığı gösterilmektedir (Tersigni ve ark., 2011; Dupont ve ark., 2014).

Yağ dokusundan salgılanan başlıca adipokinlerin adiponektin, leptin, resistin, adipsin, apelin, visfatin, plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-1), vaspin, omentin, chemerin, ghrelin, retinol bağlayıcı protein 4, asprosin olduğu bildirilmektedir (Nadir ve Oğuz, 2009; Motor ve ark., 2014; Romere ve ark., 2016).

Bu bölümde yağ dokudan salınan adipokinlerin üreme ile ilişkisinin daha iyi anlaşılması adına, yapılan çalışmalardan bilgilerin derlenerek sunulması amaçlanmıştır.

1. Adiponektin

Moleküler ağırlığı 30 kDa büyüklüğünde olan adiponektin, 244 amino asitli bir proteindir. Organizmada adiponektinin, adiponektin reseptörü tip 1 (AdipoR1) ve adiponektin reseptörü tip 2 (AdipoR2) olmak üzere iki farklı reseptörünün olduğu bildirilmektedir (Hu ve ark., 1996; Dobrzyn ve ark., 2018). Adiponektin, başlangıçta yalnızca sadece BYD'da üretildiği düşünülürken yapılan güncel çalışmalarda aynı zamanda iskelet kasları,

kardiyomiyositler, hipotalamus, hipofiz, ovaryumlar, uterus ve plasenta gibi diğer dokulardan da üretildiği ve salgılandığı bildirilmektedir (Dobrzyn ve ark., 2018). Bu hormon, metabolizma ve insülin duyarlılığının kontrolündeki rolü ile bilinmektedir. Karaciğerde adiponektin, glikoneogenezi inhibe ederken, glikozun taşınmasını, yağ asitlerinin oksidasyonunu ve insülin reseptörünün fosforilasyonunu uyararak insülin duyarlılığını arttırmaktadır (Wu ve ark., 2003; Ye ve Scherer, 2013). Beyaz yağ dokuda adiponektin, bazal glikoz alımı ile insülinle uyarılan glikoz alımını teşvik etmekte ve lipolizi inhibe eden yağ-lipit metabolizmasını düzenlemektedir (Wu ve ark., 2003; Wedellová ve ark., 2011). Adiponektin reseptörü olan AdipoR, insanda hipotalamik GnRH nöron hücrelerinde (GT1-7) ve kemirgen hipotalamusunda, paraventriküler çekirdek ve periventriküler alanlar dahil olmak üzere birçok bölgede bulunmaktadır. Adiponektin, GT1-7 hücrelerinde kisspeptin (KISS-1) gen transkripsiyonunu ve gonadotropin salgılayan hormon (GnRH) sekresyonunu inhibe ettiği bildirilmektedir (Wen ve ark., 2008; Wen ve ark., 2012). Adiponektin ve reseptörlerinin ratlar, fareler, insanlar ve domuzlar üzerine yapılan çalışmalarda üreme organlarında tespit edilmesi, bu hormonun üreme sistemi üzerinde potansiyel bir rol oynadığı şeklinde ifade edilmektedir (Lord ve ark., 2005; Takemura ve ark., 2006; Chabrolle ve ark., 2009; Kim ve ark., 2011; Smolinska ve ark., 2014a; Smolinska ve ark., 2014b). Domuzlar üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda plazmasındaki adiponektin konsantrasyonunun yanı sıra hormonun ve reseptörlerinin ovaryum ve uterusta ekspresyonunun, östrüs siklusunun fazına veya gebelik aşamasına bağlı olduğu bildirilmektedir. Adiponektin sisteminin üreme işlevlerini hipotalamus-hipofiz-gonodal ekseni regülasyonu yoluyla sadece merkezi düzeyde değil, aynı zamanda üreme sistemi boyunca hormon hareketleri yoluyla da yerel olarak etkilediği varsayılmaktadır (Dobrzyn ve ark., 2018). Domuzlarda hipofizdeki adiponektin seviyesinin östrüs döngüsünün aşamasına bağlı olduğu ve birincil hipofiz hücrelerindeki in vitro deneyler sonucunda adiponektin ile tedavi sonrası folikül uyarıcı hormon (FSH) salınımını arttırdığı bildirilmektedir (Kiezun ve ark., 2014). Kemirgenlerde ise hipofiz hücre kültürlerinin adiponektine maruz kalması sonucunda luteinize edici hormon (LH) sekresyonunda ve GnRH ile indüklenen LH salınımında bir azalmaya neden olduğu bildirilmektedir (Rodriguez-Pacheco ve ark., 2007; Lu ve ark., 2008). Adiponektin sisteminin özellikle implantasyon olmak üzere erken gebelik döneminde önemli bir rol oynadığı öne sürülmektedir (Gamundi-Segura ve ark., 2015). Bu düşünceyi destekleyen bir çalışmada erken gebelik sırasında implantasyon başarısızlıkları olan kadınların uteruslarında adiponektin reseptör genlerinin daha düşük seviyelerde eksprese edildiği bildirilmiştir (Dos Santos ve ark., 2012). Bunların yanı sıra domuz embriyolarında (Chappaz ve ark., 2008; Smolinska ve ark., 2014b), fare embriyolarının preimplantasyon

aşamalarının tümünde (Kim ve ark., 2011), tavşan ve fare blastosistlerinde adiponektine rastlanıldığı bildirilmektedir (Schmidt ve ark., 2008). Başka bir çalışmada ise adiponektin tedavisinin kontrol grubuna kıyasla, farelerde blastosist oluşumunu iki katına çıkmasını sağladığı bildirilmektedir (Čikoš ve ark., 2010). İneklerin folikül sıvılarında foliküler faza göre adiponektin konsantrasyonlarının ölçüldüğü bir çalışmada, hem luteal hem de foliküler fazda serum adiponektin konsantrasyonları, tüm folikül tiplerinde foliküler sıvı adiponektin konsantrasyonlarından daha yüksek bulunduğu, luteal fazda farklı büyüklükteki foliküllerdeki adiponektin konsantrasyonları ile serum progesteron ve foliküler sıvı adiponektin konsantrasyonları arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlendiği bildirilmektedir (Forootan ve ark., 2020). İneklerde yapılan bir başka çalışmaya göre adiponektin, foliküllerde teka hücrelerinde, LH ve insülin tarafından uyarılan progesteron ve androstenedion üretimi üzerinde inhibe edici etkilere sahip olduğu bildirilmektedir (Lagaly ve ark., 2008). Farklı bir çalışma sonucunda göre ise ineklerin büyük çaplı foliküllerinden alınan granüloza hücrelerinde adiponektin mRNA düzeyi ile foliküler sıvı östradiol konsantrasyonu arasında pozitif korelasyon ve teka hücrelerinde adiponektin mRNA konsantrasyonu ile foliküler sıvı progesteron konsantrasyonu arasında ise negatif korelasyon olduğu bildirilmektedir (Tabandeh ve ark., 2010). İneklerde subklinik endometiritis ve adiponektin arasındaki ilişkiye bakılan bir çalışmaya göre plazmada ve uterus içeriğinde adiponektin seviyesinin endometritisli ineklerde sağlıklı ineklere göre yüksek çıktığı ve adipokinler ile postpartum dönemde uterus inflamatuar durumu arasında bir ilişki olduğu belirtilmektedir. Adipokinlerin subklinik endometritisin devam ettiğini gösteren uygun bir biyobelirteç olabileceği ifade edilmektedir (Pereira ve ark., 2020). Buna bağlı olarak adiponektinin, organizmanın enerji metabolizmasının düzenlenmesinde ve üreme sisteminde önemli bir düzenleyici rolü olduğu bildirilmektedir (Dobrzyn ve ark., 2018).

2. Chemerin

Chemerin 30 kDa büyüklüğünde ve esas olarak BYD'da adipositlerde eksprese edilmesinin yanı sıra makrofaj, plazmasitoid dendritik hücrelerde, buna ek olarak kemirgenler ve insanlarda doğal öldürücü hücrelerde eksprese edildiği bildirilmektedir (Nagpal ve ark., 1997; Skrzeczyńska-Moncznik ve ark., 2009). Prochemerin adı verilen inaktif bir öncü olarak üretilmekte ve C-terminalinin proteolitik bölünmesiyle hızlı bir şekilde aktif formuna dönüştürülmektedir (Zabel ve ark., 2005). Chemerinin CMKLR1, GPR1 ve CCRL2 olmak üzere üç reseptörü olduğu bildirilmektedir (Reverchon ve ark., 2014a). Adiponektin, insülin duyarlılığını teşvik eden, glikoz ve yağ asidi katabolizmasını düzenleyen adiposit spesifik proteinlerinden biri olarak bilinirken aksine chemerin ise insülin sinyali ve glikoz katabolizmasının bir inhibitörü olarak bilinmektedir (Singh ve ark.,

2018). Chemerinin kadın ve erkek üreme fonksiyonlarını etkileyebileceğini belirtmek adına yapılan çalışmalar sonucunda kemirgenlerde ve insanlarda ovaryumlarda ve testiste (Reverchon ve ark., 2012; Wang ve ark., 2012; Li ve ark., 2014), rat plasentasında ve insan göbek kordonu kanında rastlanıldığı belirtilmektedir (Mazaki-Tovi ve ark., 2012). Ratlarda yapılan çalışma sonucunda yüksek chemerin seviyesinin folikül gelişimini baskıladığı bildirilmektedir (Kim ve ark., 2013). Ayrıca, gebelik ilerledikçe serum chemerin seviyesinin düşmesine bağlı olarak, chemerinin anne-fetüs arasındaki metabolizmada düzenleyici bir rol oynadığı da bildirilmektedir (Garces ve ark., 2012). Rat testis leyding hücrelerinde chemerinin yüksek oranda eksprese edildiği, yine ratlarda insan koryonik gonadotropin (hCG) ile uyarılan testosteron üretimini baskıladığı (Li ve ark., 2014), chemerinin insan ovaryumlarında granüloza hücrelerinde tespit edildiği ve burada insülin benzeri büyüme faktörü reseptör (IGF1R) sinyal yollarının aktivasyonunu azaltarak insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ile uyarılan steroidogenezi ve hücre proliferasyonunu azalttığı bildirilmektedir (Reverchon ve ark., 2012). Başka bir çalışmada ise chemerinin rat folikülü ve granüloza hücre kültüründe FSH ile uyarılan steroidogenezi azalttığı bildirilmektedir (Wang ve ark., 2012; Wang ve ark., 2013). PKOS olan hastalarda serum chemerin seviyesinin deri altı veya omental yağ dokusunda önemli ölçüde arttığı (Tan ve ark., 2009), PKOS olan hastalarının tedavisi sonucunda ise chemerin seviyesinin düştüğü bildirilmiştir (Reverchon ve ark., 2014a). Bir başka çalışma sonucuna göre adiponektin hem erkek hem de kadın gonadal aktivitelerini desteklerken, chemerin hem erkek hem de kadın üreme fonkiyonlarında antigonadal etkilere neden olduğu ve bu iki adipokinin gonadal aktivitelerde rol oynadığı sonucuna varıldığı bildirilmektedir (Singh ve ark., 2018). İneklerde yapılan bir çalışma sonucunda ise chemerinin, inek meme epitel hücrelerindeki kendi reseptörü aracılığıyla yeni bir laktogenez düzenleyicisi olduğunu gösterdiği bildirilmektedir (Suzuki ve ark., 2015). İneklerde chemerinin ovaryumlarda tespit edildiği, IGF-1 veya FSH ile uyarılan steroidogenezi ve kolesterol sentezini azalttığı bildirilmektedir (Reverchon ve ark., 2014a). İneklerde yapılan başka bir çalışmaya göre ise subklinik endometritisler için chemerin seviyesinin bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği bildirilmektedir (Pereira ve ark., 2020).

3. Leptin

Leptin, esas olarak yağ dokusu tarafından ve aynı zamanda plasenta, mide, meme epitel hücreleri, ön hipofiz, ovaryumlar, iskelet kası, lenfoid doku, kemik iliği ve insan spermatozoa tarafından üretilen 16 kDa büyüklüğünde ve 167 amino asitlik bir proteindir. Leptin, biyolojik sıvılarda hem serbest bir protein olarak hem de reseptörünün çözünür izoformuna (Ob-Re) bağlı bir formda dolaşır. Leptin salgısı aralıklıdır

ve gece artışıyla birlikte sirkadiyen bir ritim gösterir. Bu pulsatil model, LH ile senkronize edilmektedir (Dar ve ark., 2017; Almabhouh ve ark., 2020). Leptin, gonadotropinlerin üretimini, blastosist oluşumunu ve implantasyonunu, normal plasentasyonu ve feto-plasental iletişimi düzenlediği için artık üreme sisteminin önemli bir sinyal molekülü olarak kabul edilmektedir. Leptin, esas olarak yağ dokusu tarafından salgılanan bir peptid hormondur ve insanlarda leptin üreten ikinci dokunun plasenta olduğu bildirilmektedir (Pérez-Pérez ve ark., 2018). Klinik araştırmalar ve in vivo çalışmalar, leptinin enerji homeostazının önemli bir düzenleyicisi olduğunu ve merkezi sinir sistemine gönderilen tokluk sinyallerine aracılık ettiği bildirilmektedir (Friedman ve Halaas, 1998) İnsanlarda, serum leptin seviyeleri ve vücut yağ yüzdesi pozitif korelasyon gösterirken, dolaşımdaki seviyeleri kadınlarda erkeklerden biraz daha yüksektir (Almabhouh ve ark., 2020). Östrojenlerin etkisiyle birlikte kadınlarda vücut yağ oranının daha fazla olması bu cinsiyet farkını ortaya çıkardığı düşünülmektedir (Shimizu ve ark., 1997; Casabiell ve ark., 1998). Leptin salınmasının gıda alımı ve hormonlar tarafından düzenlendiği hem obez hem de zayıf kişilerde açlık durumunda plazma leptin seviyesinde kademeli bir düşüşe neden olması bir kanıt olarak gösterilmektedir (Grinspoon ve ark., 1997). Leptinin üremedeki rolü için yapılan çalışmada ob /ob farelerde leptin yetersizliğinin infertiliteyle sonuçlandığı ve leptinin dışarıdan verilmesi ile üreme yeteneklerinin geri kazandıkları belirtilmektedir (Mounzih ve ark., 1997). Leptinin normal cinsel gelişim için gerekli olduğu ve gonadotropinlerin salınımını artırarak ergenliği başlatmada katkısı olduğu bildirilmektedir (Lebrethon ve ark., 2000; Wójcik-Gładysz ve ark., 2009). İnsan ve hayvan çalışmaları leptinin, infertilite ile obezite arasında potansiyel bir bağlantı olduğuna, obez erkek ve normal kilolu ratlarda 2-6 hafta süreyle günlük leptin enjeksiyonları yapılması sperm sayısında azalma, sperm anormalliklerinde artma ve oksidatif stres bulgularıyla desteklenmektedir. Leptin, normal üreme süreçlerinde önemli bir role sahip olmasına rağmen, çoğu obez erkekte olduğu gibi aşırı miktarda bulunduğunda, erkek üreme sistemi üzerinde zararlı etkileri olabileceği bildirilmektedir (Almabhouh ve ark., 2020). İneklerde yapılan bir çalışmaya göre leptinin inek ovaryumlarının foliküler hücrelerinde bulunduğu, ancak bu hormonun, steroidogenez ve dominant foliküllerin büyümesinde temel fonksiyonlara sahip olmadığı bildirilmektedir (Martins ve ark., 2021). Sonuç olarak leptinin, açlığı inhibe ederek enerji homeostazının düzenlenmesinde önemli bir rol oynarken yüksek dozu steroidogenez üzerinde inhibe edici etkiye neden olduğu, ergenlik başlangıcında gonadotropinler ve büyüme hormonu ekseni ile uyum içinde hareket ettiği, kemirgenlerde ve evcil hayvanlarda yapılan çalışmalar sonucunda ergenlik gelişimi sırasında dolaşımdaki bu hormonun arttığı, oosit gelişimine ve olgunlaşmasına ayrıca

implantasyona yardımcı olduğu, anne immün sistemi tarafından embriyo reddini engellediği, immünmodülatör ve antiinflamatuar aktivitelere sahip olduğu ve meme büyümesine katkı sağladığı bildirilmektedir (Dar ve ark., 2017).

4. Resistin

Sisteinden zengin 12.5 kDa büyüklüğünde, insanda 108 aminoasitten, ratlarda ise 114 aminoasitten oluşan resistin, insüline dirençliliği ve kemirgenlerde glikoz homeostazını bozması sonucu tip 2 diabetes mellitus gelişiminde ve obezite oluşumunda rol oynaması ile bilinmektedir (McTernan ve ark., 2006; Rak ve ark., 2017; Tripathi ve ark., 2020). Serum resistin düzeylerinin, diyetle indüklenen obezite fare modellerinde önemli ölçüde arttığı, insülinin etkilerini antagonize ederek adipositlerde, kas hücrelerinde ve diğer dokularda glikoz alımını azalttığı bildirilmektedir (Acquarone ve ark., 2019). İnsanlarda resistin esas olarak monositler ve makrofajlar tarafından üretilirken, akciğerde ve plasental dokudaki pankreas β hücrelerinde de üretilmekte, kemirgenlerde ise en fazla adipoz dokuda üretildiği belirtilmektedir (Kaser ve ark., 2003; Minn ve ark., 2003; Patel ve ark., 2003; Yura ve ark., 2003). Yapılan çalışmalar sonucunda resistinin, insanda, inekte ve kemirgenlerde ovaryumda granüloza hücrelerinde, teka hücrelerinde ve oositte; domuzlarda granulüza ve teka hücrelerinde; yine kemirgenlerde leyding ve sertoli hücrelerinde eksprese edildiği bildirilmektedir (Nogueiras ve ark., 2004; Maillard ve ark., 2011; Reverchon ve ark., 2013; Rak-Mardyła ve ark., 2014). İnsanlarda ve domuzlarda yapılan farklı çalışmalarda ise foliküler sıvıda resistinin tespit edildiği hatta domuzlarda resistin konsantrasyonlarının foliküler sıvıda östrüs siklusunun aşamasına bağlı olarak değiştiği, resistinin plazma seviyesinin kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmektedir (Lee ve ark., 2003; Munir ve ark., 2005; Rak-Mardyła ve ark., 2013). Bir çalışmada resistin ile tedavinin, in vitro olarak insan teka hücrelerinde androjen üretimini arttırdığını (Munir ve ark., 2005), diğer bir çalışma resistin verilmesinin FSH ve IGF-1 ile indüklenen östrodiol üretimini zayıf bir şekilde uyardığını ancak IGF-1 veya insülin ile uyarılan progesteron ve androstenedion üretimi üzerinde hiçbir etkisinin olmadığı bildirilmektedir (Spicer ve ark., 2011). İnek granüloza hücrelerinde resistin ile in vitro tedavi, IGF-1 ile indüklenen progesteron ve östrodiol üretimini etkilemediği, kültürlenmiş rat granüloza hücrelerinde, fizyolojik dozda resistin ile tedaviden sonra IGF-1 ile indüklenen progesteron sekresyonun arttığı ancak östradiol salınımı üzerinde hiçbir etkisi görülmediği bildirilmektedir (Maillard ve ark., 2011). Benzer şekilde resistinin insan granüloza hücreleri üzerinde etkileri ile ilgili yapılan çalışmada bu hormonun IGF-1'e yanıt olarak steroid hormonu salgısını azalttığı bildirilmektedir (Reverchon ve ark., 2013). Bununla birlikte,

menopoz öncesi normal döngülü kadınlarda (Munir ve ark., 2005), domuz ovaryumlarında (Rak-Mardyła ve ark., 2013; Rak-Mardyła ve ark., 2014) ve yarasalarda (Singh ve ark., 2015) fizyolojik dozlarda resistinin uyarıcı etkisi ile teka hücrelerinde androjen üretimi gözlemlendiği, tersine domuz ovaryum foliküllerinde resistinin, gonadotropin ve IGF-1 kaynaklı steroid hormon sekresyonunu azalttığı bildirilmektedir (Rak ve ark., 2015). Bu çelişkili bulgular ve resistinin farklı türlerdeki fonksiyonel çeşitliliğinin olması bu hormonun farklı izoformlarının varlığı ile açıklanabilir. Bu nedenle şu ana kadar resistin reseptörü tespit edilememiştir ve ovaryen steroidogenez mekanizmasındaki resistin etkisi belirsizliğini korumaktadır (Rak ve ark., 2017). Erkeklerde yapılan bir çalışmaya göre resistin düzeyi sperm sıvısında serumdakinden daha yüksek bulunduğu ve resistinin sperm kalitesi ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmektedir (Moretti ve ark., 2014). Resistinin, PKOS'lu kadın hastalarda konsantrasyonunun önemli ölçüde artması ve vücut kitle indeksi ile pozitif korelasyon göstermesi nedeniyle PKOS 'ta rol oynadığı da öne sürülmektedir (Artimani ve ark., 2016). Sonuç olarak, resistinin, hipotalamo-hipofiz-gonadal ekseninde mevcut ve aktif olduğu ayrıca gonadal steroidogenezi ve gametogenezi düzenleyebildiği tespit edilmiştir (Rak ve ark., 2017).

5. Visfatin

Visfatin, orijinal olarak pre-B hücre koloni güçlendirici faktör (PBEF) olarak tanımlanan ve nikotinamid fosforibozil transferaz aktivitesi gösteren 52 kDa büyüklüğünde proteindir (Samal ve ark., 1994; Rongvaux ve ark., 2002). Visfatinin en büyük kaynağının viseral yağ dokusu olduğu ve aynı zamanda kalp, akciğer, karaciğer, böbrek, kemik iliği, aktive edilmiş lenfositler, iskelet kası, makrofaj ve nötrofillerden de sentezlendiği belirtilmektedir (Samal ve ark., 1994; Jia ve ark., 2004; Fukuhara ve ark., 2005; Dalai ve ark., 2007). Visfatin, insülin reseptörüne afinite göstermekte ve insülin reseptörünü, insülinden farklı bir bölgeye bağlanarak aktive etmektedir. Visfatinin insülin-mimetik etkileri, insüline duyarlı hücreler (adipositler ve miyositler) tarafından glikoz alımının azaltılmasını ve karaciğer hücreleri tarafından glikoz salınımını inhibe etmesi ile açıklanmaktadır. Ek olarak visfatin, trigliseritlerin preadipositlerde depolanmasını desteklemekte ve adipogenezi uyarmaktadır (Fukuhara ve ark., 2005). Visfatin, memelilerde hücresel büyümede, anjiyogenezin ve apoptozun düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (Bowlby ve ark., 2012). Visfatin, üreme fonksiyonları üzerinde endokrin etkisi olan ve ovaryumda steroidogenezi düzenleyen bir adipokin olduğu belirtilmektedir (Annie ve ark., 2019). Diğer adipokinler gibi visfatinin de kemirgenlerin gonadlarında tespit edildiği (Yang ve ark., 2015; Jeremy ve ark., 2017), tavuklarda visfatin gen ekspresyonlarının cinsiyete veya dokuya bağlı olduğu, dişilerde erkeklere göre daha yüksek düzeyde bulunduğu

(Dupont, 2015), yine tavuklarda visfatinin yumurtalık korteksinde ve granüloza hücrelerinde özellikle foliküllerin büyümesi sırasında yaygın olarak eksprese edildiği, steroidogenez ve folikülogenezi düzenlediğini kanıtı olarak yumurtalıkta teka ve granüloza hücrelerinde tespit edildiği bildirilmektedir (Ocón-Grove ve ark., 2010; Ons ve ark., 2010). Domuzlar üzerinde yapılan bir çalışmada uterusta visfatin eksperese edildiği ileri sürülmektedir (Palin ve ark., 2008). İnsanlarda ise dolaşımdaki visfatin seviyeleri, fetal gelişim sırasındaki intrauterin büyüme ile ilişkilendirilmektedir (Malamitsi-Puchner ve ark., 2007). Farelerde yapılan bir çalışmada visfatinin uterusta ekprese edildiği, visfatinin östrüs siklusuna bağlı olarak (prosöstrüs ve metaöstrüsta, östrüs ve diöstrüse göre daha fazla) konsantrasyonunun değiştiği, buna bağlı olarak gamet taşınmasını ve implantasyonunu hazırlamak ve kolaylaştırmak için uterus fizyolojisine dahil olabileceği öne sürülmektedir (Annie ve ark., 2019). Tüm bunlar visfatinin üremedeki rolünü göstermektedir (Song ve ark., 2014). Rekombinant visfatinin, kültürlenmiş inek granüloza hücrelerinde IGF-1 ile indüklenen steroidogenezi artırdığı, aynı çalışmada ineklerde ovaryumun korteksinde, korpus luteumda, büyük ve küçük foliküllerde visfatine rastlanıldığı bildirilmektedir (Reverchon ve ark., 2016).

6. Apelin

Apelin, G-protein-bağlı reseptör APJ'nin (anjiyotensin tip I) ligandı olarak bilinen 77 aminoasitten oluşan bir polipeptittir. Apelin-36, apelin-17 ve apelin-13 formu gibi birkaç aktif apelin formu mevcuttur. Apelin ve APJ, merkezi sinir sisteminde, özellikle hipotalamusta ve birçok periferik dokuda eksprese edilmektedir. Apelinin, kardiyovasküler ve sıvı homeostazının, gıda alımının, hücre proliferasyonunun ve anjiyogenezin düzenlenmesinde rol oynadığı bildirilmektedir. Vücutta hemen her yerde bulunan bir peptit olmasının yanı sıra, apelin ayrıca adipositler tarafından üretilmekte ve salgılanmaktadır. Bu nedenle bir adipokin olarak kabul edilmektedir. Apelin ve metabolik bozukluklar (obezite, tip 2 diyabet, vb.) arasında bir bağlantı olduğu hem glikoz hem de lipit metabolizmasında apelinin oldukça önemli rolü olduğu ve antiobezite ve antidiyabetik özelliklere sahip faydalı bir adipokin olduğu bildirilmektedir (O'Dowd ve ark., 1993; Tatemoto ve ark., 1998; Medhurst ve ark., 2003; Boucher ve ark., 2005; Barnes ve ark., 2010; Castan-Laurell ve ark., 2011). Mide, beyin, kalp, akciğer, uterus ve ovaryum gibi çeşitli doku ve organlarda apelin ekspresyonu (mRNA ve protein) yapıldığı (Habata ve ark., 1999; De Falco ve ark., 2002; Gerbier ve ark., 2015) ve ek olarak ratlarda akciğer, dalak, karaciğer, pankreas ve adipoz dokuları gibi birçok organdaki küçük arterlerin endotelinde apeline rastlanıldığı bildirilmektedir (Tatemoto ve ark., 2001; De Falco ve ark., 2004). Bazı veriler apelinin hipotalamik-hipofizer-gonadal eksen dokusunda tespit edildiği, birçok türün hipotalamus, hipofiz bezi, ovaryum ve testisinde

lokal olarak sentezlendiği ve otokrin ve/veya parakrin etkilere sahip olduğu bildirilmekte, apelinin gonadotropin sekresyonu üzerinde inhibe edici bir etkiye sahip olduğunu ve gonadlarda steroidogenez, hücre proliferasyonu ve apoptozun doğrudan düzenlenmesinde rol oynadığı bildirilmektedir (Kurowska ve ark., 2018). İneklerde yapılan bir çalışma sonucuna göre apelin/APJ sisteminin inek ovaryumlarında korpus luteum oluşumu ve işlevi sırasında olduğu kadar folikül olgunlaşması sırasında da anjiyogenezi düzenleyen mekanizmada rol oynadığı gösterilmektedir (Schilffarth ve ark., 2009). Farklı bir çalışmada ise ineklerde korpus luteumun prostoglandin ile luteolizisi sırasında apelin/APJ sisteminin varlığına bakılmış, apelin-APJ'nin intraluteal arteriyollerin düz kas hücrelerinde lokalize olduğu tespit edilmiş ve inekte intraluteal arteriyollerin bir düzenleyicisi olarak korpus luteumun olgunlaşmasında rol oynayabileceği bildirilmektedir (Shirasuna ve ark., 2008). İnek ovaryumlarında apelin varlığına bakılan çalışmaya göre ise granüloza hücrelerinde APJ reseptörünün ve teka hücrelerinde hem apelin hem de APJ reseptörünün eksprese edildiği, granüloza hücrelerindeki APJ'nin hücre apoptozunun ortaya çıkmasında rol oynayabileceği ve LH'nın teka hücrelerinde apelin ve APJ genlerinin ekspresyonunu arttırdığı bildirilmektedir (Shimizu ve ark., 2009).

7. Ghrelin

Yağ dokusundan salgılanan ve büyüme hormon reseptörü için uyarıcı özelliği olan 28 amino asitlik protein olan adipokindir (Kojima ve ark., 1999; Ozkanli ve ark., 2018). Ghrelinin, beyinde besin alımını, vücut ağırlığını, yağlanmayı ve glikoz metabolizmasını düzenlediği (Tschop ve ark., 2000), oreksijenik sinir devrelerinin aktivasyonu yoluyla sistemik metabolizmayı modüle ettiği (Nakazato ve ark., 2001; Cowley ve ark., 2003), bağırsak hareketliliğinin ve mide asidi sekresyonunun uyarılmasında (Masuda ve ark., 2000; Asakawa ve ark., 2001), uykunun düzenlenmesinde (Tolle ve ark., 2002; Weikel ve ark., 2003; Szentirmai ve ark., 2006), tat duyusu alınmasında (Cai ve ark., 2013), stres ve anksiyetenin düzenlenmesinde (Lutter ve ark., 2008; Chuang ve ark., 2011; Spencer ve ark., 2012), kas atrofisine karşı korumada (Filigheddu ve ark., 2007; Porporato ve ark., 2013), vazodilatasyon ve kardiyak kontraktilite gibi kardiyovasküler fonksiyonların iyileştirilmesi dahil olmak üzere çok sayıda merkezi ve periferik etkisi bildirilmektedir (Müller ve ark., 2015). Ghrelin ekspresyonunun hipotalamus-hipofizer-gonodal eksenin tüm seviyelerinde yapıldığı ve ghrelinin gonadotropin sekresyonu, ergenlik başlangıcı ve gonadal fonksiyon üzerindeki etkileri bilinmektedir (Tena-Sempere, 2007). Ghrelinin insanda LH, ratlarda GnRH salgılanması üzerindeki inhibitör etkileri (Tena-Sempere, 2006) ve ghrelin geninin tavuk yumurtalıklarında mevcut olduğu bildirilmektedir (Sirotkin ve ark., 2006). Ghrelinin, insan ve kemirgen plasentasında tespit edildiği ve bu

hormonun erken embriyo gelişimini inhibe ettiği, in vivo LH salgılanmasını baskıladığı, testiküler testosteron sekresyonunu inhibe ettiği, testisin sertoli ve leyding hücrelerinde ve ovaryumda foliküllerde, luteal ve interstisyel hilus hücrelerinde tespit edildiği, insan ve kemirgen gonadları içinde lokal olarak üretildiği ve gonadların fonksiyonlarını düzenlediği belirtilmektedir (Barreiro ve Tena-Sempere, 2004). İneklerde, östrüs döngüsü sırasında salınan ghrelinin, ilk foliküler dalganın son günlerinde, ovulasyondan önceki günlerde ve ovulasyon sırasında salınması pik seviyeye ulaştığı, ghrelin seviyesini gebe kalma başarısı ile ilişkili olduğu (Honig ve ark., 2016), ineklerde oositlerde ghrelin varlığının oositin olgunlaşmasını artırdığı (Dovolou ve ark., 2014a), ghrelin ile tedavi edilen oositlerde daha yüksek blastosist oluşum hızı keşfedildiği bildirilmektedir (Dovolou ve ark., 2014b) sonuç olarak ghrelin artışı, süt ineklerinde fertilitenin artmasına katkıda bulunabileceği ifade edilmektedir.

8. Omentin

Aynı zamanda intelektin-1 olarak da bilinen omentin, başlangıçta bağırsak paneth hücrelerinde tanımlanmıştır, daha sonraları omental yağ dokusunda da tanımlanan bir adipokindir. Ağırlıklı olarak viseral yağ dokusu tarafından üretilmektedir (Yang ve ark., 2006; Shibata ve ark., 2012). Omentin ayrıca, insülin direnci, glikoz intoleransı ve tip 2 diyabet dahil olmak üzere obezite ile bağlantılı metabolik bozukluklarla ilişkili olarak regüle edilmektedir (Shibata ve ark., 2012). Yani serum omentin düzeylerinin obezite ile ters ilişkili olduğu (Mahde ve ark., 2009; Choi ve ark., 2011) ve kilo verdikten sonra arttığı bildirilmektedir. (Moreno-Navarrete ve ark., 2010). Omentin ayrıca bakteri hücre duvarlarının karbonhidrat kısımları içinde galaktofuranoz ile birleşerek (örneğin Escherichia coli gibi patojenik bakterilere karşı) bağırsak savunma mekanizmalarında da rol oynadığı ileri sürülmektedir (Komiya ve ark., 1998). İnsanlarda testislerde, ovaryumlarda ve plasentada omentin reseptörlerinin tespit edildiği, puberta ve üremede rol alabileceği bildirilmektedir (Choi ve ark., 2011; Nieuwenhuis ve ark., 2020). Plazma omentin seviyeleri kadınlarda erkeklerden daha yüksek olduğu ve androjen seviyeleri ile negatif korelasyon gösterdiği ileri sürülmektedir (de Souza Batista ve ark., 2007; Choi ve ark., 2011; Orlik ve ark., 2014). PKOS'lu kadınların folikül sıvısında ve granüloza hücrelerinde omentin seviyesinin bakıldığı bir çalışmada PKOS olmayan kadınlara göre omentin seviyesinin arttığı gösterilmektedir (Bongrani ve ark., 2019). Omentinin, granüloza hücrelerinin insüline duyarlılığını modüle ederek ovaryum fonksiyonlarını düzenlediği, bu hormonun, CYP19A1 ve STAR protein düzeylerini artırarak ve insan granüloza hücrelerinde IGF-1 sinyalini uyararak steroidogenezi uyardığı (Cloix ve ark., 2014) ve hirsutizmli kadınlarda omentin-1 ile androjenler arasında ters bir korelasyon olduğu bildirilmektedir (Kenawi ve ark., 2020).

9. Asprosin

Fibrillin 1'in (FBN1 tarafından kodlanan) C-terminal bölünme ürünü olan asprosin, açlık sırasında yağ dokudan salgılanan, hepatik glikoz salınmasını uyaran ve iştahı artıran bir adipokindir (Romere ve ark., 2016; Long ve ark., 2019). G proteini-cAMP-PKA yolunu aktive ederek dolaşıma hızlı bir şekilde glikoz salınmasını sağlamaktadır. Buna karşılık glikozun artması asprosin seviyesinin düşmesine neden olmaktadır (Romere ve ark., 2016). Dahası, asprosin kan-beyin bariyerini aşarak oreksijenik AgRP + nöronlarını doğrudan aktive edebilmekte, bu da iştahın uyarılmasına neden olmaktadır (Duerrschmid ve ark., 2017). İnsüline dirençli hayvanlarda ve insanlarda asprosin seviyesinin arttığı, glikoz seviyesi düştükçe ise asprosinin arttığı, beslenme ile asprosinin azaldığı bildirilmektedir (Wang ve ark., 2018). Enerji metabolizması bozukluğu ile ilgili olan PKOS üzerinde yapılan çalışmalarda sağlıklı kadınlara göre PKOS'lu kadınlarda asprosin seviyelerinin oldukça yüksek çıktığı bildirilmektedir (Li ve ark., 2018; Deniz ve ark., 2020). İnek ovaryumları üzerinde yapılan çalışmaya göre asprosin reseptörlerinin ovaryumda tespit edildiği, LH ile indüklenen teka hücrelerinde androstenedion üretimini arttırdığı, IGF-1 kaynaklı teka hücrelerinin proliferasyonunu azalttığı ve progesteron üretimi üzerinde ise hiçbir etkisinin olmadığı bildirilmektedir (Maylem ve ark., 2021).

10. Vaspin

Serin proteaz inhibitör ailesinin bir üyesi olan vaspin, tip 2 diyabet oluşturulmuş ratların viseral yağ dokusundan izole edilmiş bir adipokindir (Kawano ve ark., 1992). Vaspinin glikoz metabolizması üzerinde düzenleyici bir role sahip olduğu ve insülin duyarlılığının tedavisinde kullanılabileceği belirtilmektedir (Wada, 2008). Vaspinin reprodüktif etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada in vitro olarak LH, progesteron, PGE_2 ve $PGF_2\alpha$'nın vaspin seviyelerini önemli ölçüde düşürdüğü, ayrıca vaspinin steroidogenezi uyardığı, luteotropik PGE_2'nin luteolitik $PGF_2\alpha$ sekresyonuna oranını artırdığı, vaspin ekspresyonunun luteal faz aşamasına bağlı olduğunu ve vaspinin luteal hücrelerin endokrinolojisini etkilediği ve bunun da vaspinin luteal hücrelerin steroidogenezi ve korpus luteum oluşumunun yeni bir düzenleyicisi olarak yorumlanabileceği bildirilmektedir (Kurowska ve ark., 2020). Vaspinin, PKOS'lu kadınlarda seviyesinin yüksek olduğu, yapılan çalışmaya göre domuz ovaryumlarında vaspinin tespit edildiği ve bir düzenleyici olduğu ifade edilmektedir (Kurowska ve ark., 2019).

11. Monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1)

Bu protein, fibroblastlar, monositler, makrofajlar, lenfositler ve endotelyal hücreler gibi farklı hücreler (Rovin ve ark., 1992) ve adipositler tarafından üretilmektedir. Yağ doku tarafından üretilen MCP-1, insülin

direncinin artmasında rol oynamaktadır (Tateya ve ark., 2010). Kemokin reseptörü tip 2 (CCR2), esas olarak fizyolojik etkilerinden sorumlu olan klasik MCP-1 reseptörüdür (Deshmane ve ark., 2009). Diğer sitokinlerle birlikte MCP-1, kronik inflamasyonun başlamasında rol oynamaktadır (Rogers ve ark., 2010). MCP-1, monositleri ve makrofajların aktivasyonunu uyarmaktadır (Raman ve ark., 2007). MCP-1'in, adet döngüsü sırasında granüloza ve teka hücrelerinde eksprese edildiği (Dahm-Kähler ve ark., 2006), MCP-1'in protein ve mRNA düzeylerinin, korpus luteumun erken luteal fazına göre gerileyen korpus luteumda daha yüksek olduğu (Senturk ve ark., 1999), farklı bölgelerdeki damarlara kıyasla korpus luteumu çevreleyen kan damarlarında daha yüksek MCP-1 seviyelerinin gözlendiği, prolaktin ve $PGF_2\alpha$ ile indüklenen luteoliz sırasında korpus luteumda MCP-1 ekspresyonunda bir artış olduğu (Tsai ve ark., 1997), luteoliz sırasında MCP-1'in makrofajların korpus luteuma akışını kontrol ettiği (Townson ve ark., 2002), foliküler sıvının monositler ve makrofajlardan gelebilen yüksek seviyelerde MCP-1'e sahip olduğu (Loukides ve ark., 1990), foliküler sıvıdaki MCP-1 seviyesinin kan plazmasındakinden yüksek olduğu ve bu farkın foliküler fazdan geç ovulatuar faza doğru artmasının bu sitokinin foliküler gelişim ve olgunlaşmadaki olası rolünü gösterdiği ifade edilmektedir (Dahm-Kähler ve ark., 2006). Farklı bir çalışmada ise olgun oositlere göre olgunlaşmamış oositlere sahip insan foliküllerinde daha düşük MCP-1 seviyeleri bulunduğu belirtilmektedir (Kawano, 2001). Bir diğer çalışmada ise MCP-1'in foliküler sıvı seviyeleri ile progesteron arasında pozitif bir korelasyon olduğu belirtilmektedir (Arici ve ark., 1997).

12. Plazminojen aktivatör inhibitör

Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), serin proteinaz inhibitörleri (serpin) süper ailesinin bir üyesidir. Her bir serpin, 38 ila 70 kDa aralığında moleküler kütlelere sahiptir ve yaklaşık 350-400 aminoasitten oluşmaktadır (Gils ve Declerck, 2004). PAI-1'in mRNA ekspresyonu, insanlarda ve kemirgenlerde granüloza ve foliküllerin tekal hücrelerinde ve foliküler sıvıda gösterilmiştir (Nikanfar ve ark., 2021). PAI-1'in, ovulasyon ve korpus luteum oluşumu sırasında ovaryum stromasında yapısal değişikliklere neden olabileceği (Shen ve ark., 1997) ve PAI-1'in seviyesinin olgunlaşmamış foliküllerin bulunduğu ovaryum merkezinde yüksek iken, ovulasyondan hemen önce azaldığı ifade edilmektedir (Liu, 2004).

13. Retinol bağlayıcı protein 4

Retinol bağlayıcı protein 4 (RBP4), dolaşımdaki retinol (A vitamini) için tek spesifik taşıma proteinidir ve ana işlevi retinolün dokulara verilmesidir (Quadro ve ark., 1999). Farelerde yapılan çalışmalara göre RBP4, insülin direnci patogenezinde anahtar bir rol oynadığı ifade edilmektedir (Yang

ve ark., 2005). Serum RBP4'ün, obeziteli, glikoz toleransı bozulan veya tip 2 diyabetli bireylerde insülin direncinin varlığı ile pozitif korelasyon gösterdiği belirtilmektedir (Alkhouri ve ark., 2009). 2005 yılında, RBP4 yeni bir adipokin olarak tanımlanmıştır. RBP4 esas olarak hepatositler tarafından retinolü mobilize etmek için ve az miktarda da adipoz doku, böbrek, akciğer ve ovaryumlardan salgılanmaktadır. Retinoik Asit 6 (STRA6) ve Retinol Bağlayıcı Protein Reseptörü 2 (RBPR2) olmak üzere iki reseptörü vardır. RBP4, obezite ve insülin direnci ile ilişkilidir (Nikanfar ve ark., 2021). RBP4, ovaryumda foliküllerinin granüloza ve teka hücrelerinde bulunmakta, bu adipokinin küçük foliküllere kıyasla büyük foliküllerde daha yüksek seviyelerde tespit edildiğinden dolayı folikül gelişiminde RBP4'ün rolü olduğu ifade edilmektedir (Tahaei ve ark., 2011). RBP4'ün foliküler gelişimdeki rolünü desteklemek için sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada bu adipokinin primordiyal foliküllerin primer foliküllere dönüşümündeki anahtar rolü gösterilmektedir (Yu ve ark., 2019). Retinolün hücreler arası bir taşıyıcısı olan RBP4'ün önemi, retinoik asidin steroidogenezin uyarılmasındaki ve antral foliküllerin FSH aracılı farklılaşmasının indüklenmesindeki rolünden anlaşıldığı ifade edilmektedir (Kawai ve ark., 2016). RBP4 ayrıca LH ve FSH reseptörlerinin ekspresyonunu indükleyebildiği ve bu nedenle foliküllerin gonadotropinlere yanıtını arttırdığı belirtilmektedir (Rao ve ark., 2019). RBP4'ün, gonadotropinlerle pozitif olarak ilişkili olduğu bu adipokinin LH ve FSH gibi farelerin östrüs döneminde maksimum seviyesinde olmasıyla açıklanmaktadır. FSH'nin tek başına veya LH ile kombinasyon halinde uygulanmasının RBP4 ekspresyonunu uyarabildiği, 17β-östradiol veya LH'nın ise böyle bir uyarıcı etkiye sahip olmadığı da bildirilmektedir (Nikanfar ve ark., 2021).

14. Adipsin

Adipsin (tamamlayıcı faktör D), tanımlanan ilk adipokindir ve adipositler tarafından salgılanan bir serin proteazdır (Cook ve ark., 1987; Pereira ve ark., 2020). Adipositler tarafından sentezlenen ve salgılanan 44 ve 37 kDa'luk iki adipsin formu enzimatik reaksiyonlar ile 25,5 kDa'ya dönüştürülmektedir. Adipsin, esas olarak yağ dokusunda sentezlense de, aynı zamanda siyatik sinir tarafından da üretilir ve kan dolaşımında da bulunmaktadır (Cook ve ark., 1987). Yağ dokusu metabolizması ve kompleman yolları arasındaki ilişkiyi düzenlemektedir. Açlık durumunda düzeyi düşüktür ve besin alımı ile düzeyinin tekrar yükseldiği belirtilmiştir. Aşırı kilolu insanlarda düzeyi yaklaşık iki kat yüksek bulunduğu ifade edilmektedir (Nedvidkova ve ark., 2005). Yapılan bir çalışmada PKOS'lu kadınlarda adipsin seviyesinin kontrol grubuna göre oldukça yüksek olduğu bildirilmektedir (Gursoy Calan ve ark., 2016).

SONUÇ

Yağ dokusundan türetilen adipokinler, ovaryum fonksiyonlarının merkezi düzenleyicisi olan hipofiz-hipotalamus ekseninin doğrudan veya dolaylı olarak enerji dengesini ve metabolizmalarını düzenleyerek ovaryumun fonksiyonlarına etki etmektedir. Bu adipokinler aynı zamanda, parakrin ve otokrin yollarla folikülogenez, ovulasyon ve steroidogenezi de düzenleyerek üremede önemli rol oynamaktadır. Sonuç olarak, yağ dokusu ile üreme sistemi arasında düzenleyici role sahip olduğu ispatlanmış adipokinlerin hem hayvanlarda hem de insanlarda fertilite ile ilgili faaliyetlerin izlenmesinde, infertilitenin teşhis ve tedavisinde kullanılabileceğine yönelik ciddi deliller bulunduğu görülmüştür. Buna bağlı olarak önümüzdeki süreçte adipokinlerin teşhis ve tedavi amaçlı olarak üreme sistemi problemlerinde kullanılabileceği kanaatine varılmıştır.

KAYNAKLAR

Acquarone E, Monacelli F, Borghi R, Nencioni A, Odetti P. Resistin: a reappraisal. Mech Ageing Dev 2019; 178: 46-63.

Alkhouri N, Lopez R, Berk M, Feldstein A E. Serum retinol-binding protein 4 (RBP4) levels in patients with nonalcoholic fatty liver disease. J Clin Gastroenterol 2009; 43(10): 985.

Almabhouh F A, Md Mokhtar A H, Malik I A, et al. Leptin and reproductive dysfunction in obese men. Andrologia 2020; 52(1): e13433.

Annie L, Gurusubramanian G, Roy V K. Estrogen and progesterone dependent expression of visfatin/NAMPT regulates proliferation and apoptosis in mice uterus during estrous cycle. J Steroid Biochem Mol Biol 2019; 185: 225-236.

Arici A, Oral E, Bukulmez O, et al. Monocyte chemotactic protein-1 expression in human preovulatory follicles and ovarian cells. J Reprod Immunol 1997; 32(3): 201-219.

Artimani T, Saidijam M, Aflatoonian R, et al. Downregulation of adiponectin system in granulosa cells and low levels of HMW adiponectin in PCOS. J Assist Reprod Genet 2016; 33(1): 101-110.

Asakawa A, Inui A, Kaga O, et al. Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. Gastroenterology 2001; 120(2): 337-345.

Barnes G, Japp A G, Newby D E. Translational promise of the apelin–APJ system. Heart 2010; 96(13): 1011-1016.

Barreiro M and Tena-Sempere M. Ghrelin and reproduction: a novel signal linking energy status and fertility? Mol Cell Endocrinol 2004; 226(1-2): 1-9.

Bongrani A, Mellouk N, Rame C, et al. Ovarian expression of adipokines in polycystic ovary syndrome: a role for chemerin, omentin, and apelin in follicular growth arrest and ovulatory dysfunction? Int J Mol Sci 2019; 20(15): 3778.

Boucher J, Masri B, Daviaud D, et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. Endocrinology 2005; 146(4): 1764-1771.

Bowlby S C, Thomas M J, D'Agostino Jr R B, Kridel S J. Nicotinamide phosphoribosyl transferase (Nampt) is required for de novo lipogenesis in tumor cells. PLoS One 2012; 7(6): e40195.

Cai H, Cong W-n, Daimon C M, et al. Altered lipid and salt taste responsivity in ghrelin and goat null mice. PLoS One 2013; 8(10): e76553.

Campos D, Palin M, Bordignon V, Murphy B. The 'beneficial'adipokines in reproduction and fertility. Int J Obes 2008; 32(2): 223-231.

Casabiell X s, Piñeiro V n, Peino R, et al. Gender differences in both spontaneous and stimulated leptin secretion by human omental adipose tissue in vitro: dexamethasone and estradiol stimulate leptin release in women, but not in men. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83(6): 2149-2155.

Castan-Laurell I, Dray C, Attané C, et al. Apelin, diabetes, and obesity. Endocrine 2011; 40(1): 1-9.

Chabrolle C, Tosca L, Ramé C, et al. Adiponectin increases insulin-like growth factor I-induced progesterone and estradiol secretion in human granulosa cells. Fertil Steril 2009; 92(6): 1988-1996.

Chappaz E, Albornoz M S, Campos D, et al. Adiponectin enhances in vitro development of swine embryos. Domest Anim Endocrinol 2008; 35(2): 198-207.

Choi J-H, Rhee E-J, Kim K-H, et al. Plasma omentin-1 levels are reduced in non-obese women with normal glucose tolerance and polycystic ovary syndrome. Eur J Endocrinol 2011; 165(5): 789-796.

Chuang J-C, Perello M, Sakata I, et al. Ghrelin mediates stress-induced food-reward behavior in mice. J Clin Invest 2011; 121(7): 2684-2692.

Čikoš Š, Burkuš J, Bukovska A, et al. Expression of adiponectin receptors and effects of adiponectin isoforms in mouse preimplantation embryos. Hum Reprod 2010; 25(9): 2247-2255.

Cloix L, Reverchon M, Cornuau M, et al. Expression and regulation of INTELECTIN1 in human granulosa-lutein cells: role in IGF-1-induced steroidogenesis through NAMPT. Biol Reprod 2014; 91(2): 50, 51-13.

Cook K S, Min H Y, Johnson D, et al. Adipsin: a circulating serine protease homolog secreted by adipose tissue and sciatic nerve. Science 1987; 237(4813): 402-405.

Cowley M A, Smith R G, Diano S, et al. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. Neuron 2003; 37(4): 649-661.

Dahm-Kähler P, Runesson E, Lind A K, Brännström M. Monocyte chemotactic protein-1 in the follicle of the menstrual and IVF cycle. Mol Hum Reprod 2006; 12(1): 1-6.

Dalai T, Yndestad A, Skjelland M. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization. Circulation 2007; 115(8): 972-980.

Dar R R, Lone F A, Sheikh A A, et al. Role of leptin in reproduction. Theriogenology 2017; 7(2): 113-121.

De Falco M, De Luca L, Onori N, et al. Apelin expression in normal human tissues. In Vivo 2002; 16(5): 333-336.

De Falco M, Fedele V, Russo T, et al. Distribution of apelin, the endogenous ligand of the APJ receptor, in the lizard Podarcis sicula. J Mol Histol 2004; 35(5): 521-527.

de Souza Batista C M, Yang R-Z, Lee M-J, et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. Diabetes 2007; 56(6): 1655-1661.

Deniz R, Yavuzkir S, Ugur K, et al. Subfatin and asprosin, two new metabolic players of polycystic ovary syndrome. J Obstet Gynecol 2020: 1-6.

Deshmane S L, Kremlev S, Amini S, Sawaya B E. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. J Interferon Cytokine Res 2009; 29(6): 313-326.

Dobrzyn K, Smolinska N, Kiezun M, et al. Adiponectin: a new regulator of female reproductive system. Int J Endocrinol 2018; 2018.

Dos Santos E, Serazin V, Morvan C, et al. Adiponectin and leptin systems in human endometrium during window of implantation. Fertil Steril 2012; 97(3): 771-778. e771.

Dovolou E, Messinis I, Periquesta E, et al. Ghrelin accelerates in vitro maturation of bovine oocytes. Reprod Domest Anim 2014a; 49(4): 665-672.

Dovolou E, Periquesta E, Messinis I E, et al. Daily supplementation with ghrelin improves in vitro bovine blastocysts formation rate and alters gene expression related to embryo quality. Theriogenology 2014b; 81(4): 565-571.

Duerrschmid C, He Y, Wang C, et al. Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone. Nat Med 2017; 23(12): 1444.

Dupont J. Expression and effect of NAMPT (visfatin) on progesterone secretion in hen granulosa cells. Reproduction 2015; 150: 53-63.

Dupont J, Pollet-Villard X, Reverchon M, Mellouk N, Levy R. Adipokines in human reproduction. Horm Mol Biol Clin Investig 2015; 24(1): 11-24.

Dupont J, Reverchon M, Bertoldo M J, Froment P. Nutritional signals and reproduction. Mol Cell Endocrinol 2014; 382(1): 527-537.

Filigheddu N, Gnocchi V F, Coscia M, et al. Ghrelin and des-acyl ghrelin promote differentiation and fusion of C2C12 skeletal muscle cells. Mol Biol Cell 2007; 18(3): 986-994.

Forootan S, Saeb M, Tamadon A. Folliculogenesis and follicular fluid adiponectin in cows: its alterations and relationships with ovarian function. Vet Arh 2020; 90(2): 101-110.

Friedman J M and Halaas J L. Leptin and the regulation of body weight in mammals. Nature 1998; 395(6704): 763-770.

Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. Science 2005; 307(5708): 426-430.

Gamundi-Segura S, Serna J, Oehninger S, Horcajadas J A, Arbones-Mainar J M. Effects of adipocyte-secreted factors on decidualized endometrial cells: modulation of endometrial receptivity in vitro. J Biochem Physiol 2015; 71(3): 537-546.

Garces M, Sanchez E, Acosta B, et al. Expression and regulation of chemerin during rat pregnancy. Placenta 2012; 33(5): 373-378.

Gerbier R, Leroux V, Couvineau P, et al. New structural insights into the apelin receptor: identification of key residues for apelin binding. FASEB J 2015; 29(1): 314-322.

Gils A and Declerck P J. The structural basis for the pathophysiological relevance of PAI-1 in cardiovascular diseases and the development of potential PAI-1 inhibitors. Thromb Haemost 2004; 91(03): 425-437.

Gómez-Hernández A, Beneit N, Díaz-Castroverde S, Escribano Ó. Differential role of adipose tissues in obesity and related metabolic and vascular complications. Int J Endocrinol 2016; 2016.

Grinspoon S K, Askari H, Landt M L, et al. Effects of fasting and glucose infusion on basal and overnight leptin concentrations in normal-weight women. Am J Clin Nutr 1997; 66(6): 1352-1356.

Gursoy Calan O, Calan M, Yesil Senses P, et al. Increased adipsin is associated with carotid intima media thickness and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol 2016; 85(6): 910-917.

Habata Y, Fujii R, Hosoya M, et al. Apelin, the natural ligand of the orphan receptor APJ, is abundantly secreted in the colostrum. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res 1999; 1452(1): 25-35.

Honig H, Ofer L, Elbaz M, et al. Seasonal and parity effects on ghrelin levels throughout the estrous cycle in dairy cows. Gen Comp Endocrinol 2016; 235: 64-69.

Hu E, Liang P, Spiegelman B M. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. J Biol Biochem 1996; 271(18): 10697-10703.

Jeremy M, Gurusubramanian G, Roy V K. Localization pattern of visfatin (NAMPT) in d-galactose induced aged rat testis. Ann Anat 2017; 211: 46-54.

Jia S H, Li Y, Parodo J, et al. Pre–B cell colony–enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis. J Clin Invest 2004; 113(9): 1318-1327.

Kaser S, Kaser A, Sandhofer A, et al. Resistin messenger-RNA expression is increased by proinflammatory cytokines in vitro. Biochem Biophys Res Commun 2003; 309(2): 286-290.

Kawai T, Yanaka N, Richards J S, Shimada M. De novo-synthesized retinoic acid in ovarian antral follicles enhances FSH-mediated ovarian follicular cell differentiation and female fertility. Endocrinology 2016; 157(5): 2160-2172.

Kawano K, Hirashima T, Mori S, et al. Spontaneous long-term hyperglycemic rat with diabetic complications: Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) strain. Diabetes 1992; 41(11): 1422-1428.

Kawano Y K, Fumiko Nakamura, Satomi Matsui, Naohiko Narahara, Hisashi Mıyakawa, Isao. The production and clinical evaluation of macrophage colony-stimulating factor and macrophage chemoattractant protein-1 in human follicular fluids. Am J Reprod Immunol 2001; 45(1): 1-5.

Kenawi M Z, Akl E M, Sabry J H, Mostafa S T. Evaluation of serum level of omentin-1 in females with hirsutism. J Cosmet Dermatol 2020; 19(2): 535-539.

Kershaw E E and Flier J S. Adipose tissue as an endocrine organ. Int J Clin Endocrinol Metab 2004; 89(6): 2548-2556.

Kiezun M, Smolinska N, Maleszka A, et al. Adiponectin expression in the porcine pituitary during the estrous cycle and its effect on LH and FSH secretion. Am J Physiol Endocrinol Metab 2014; 307(11): E1038-E1046.

Kim J Y, Xue K, Cao M, et al. Chemerin suppresses ovarian follicular development and its potential involvement in follicular arrest in rats treated chronically with dihydrotestosterone. Endocrinology 2013; 154(8): 2912-2923.

Kim S, Marquard K, Stephens S, et al. Adiponectin and adiponectin receptors in the mouse preimplantation embryo and uterus. Hum Reprod 2011; 26(1): 82-95.

Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. Nature 1999; 402(6762): 656-660.

Komiya T, Tanigawa Y, Hirohashi S. Cloning of the novel gene intelectin, which is expressed in intestinal paneth cells in mice. Biochem Biophys Res Commun 1998; 251(3): 759-762.

Kurowska P, Barbe A, Różycka M, et al. Apelin in reproductive physiology and pathology of different species: a critical review. Int J Endocrinol 2018; 2018.

Kurowska P, Mlyczyńska E, Barbe A, et al. Vaspin in the pig ovarian follicles: Expression and regulation by different hormones. Reproduction 2019; 158(2): 135-146.

Kurowska P, Mlyczyńska E, Dawid M, et al. The role of vaspin in porcine corpus luteum. J Endocrinol 2020; 247(3): 201-212.

Lagaly D V, Aad P Y, Grado-Ahuir J A, Hulsey L B, Spicer L J. Role of adiponectin in regulating ovarian theca and granulosa cell function. Mol Cell Endocrinol 2008; 284(1-2): 38-45.

Lebrethon M-C, Vandersmissen E, Gerard A, et al. In vitro stimulation of the prepubertal rat gonadotropin-releasing hormone pulse generator by leptin and neuropeptide Y through distinct mechanisms. Endocrinology 2000; 141(4): 1464-1469.

Lee J H, Chan J L, Yiannakouris N, et al. Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88(10): 4848-4856.

Li L, Ma P, Huang C, et al. Expression of chemerin and its receptors in rat testes and its action on testosterone secretion. J Endocrinol 2014; 220(2): 155.

Li X, Liao M, Shen R, et al. Plasma asprosin levels are associated with glucose metabolism, lipid, and sex hormone profiles in females with metabolic-related diseases. Mediators Inflamm 2018; 2018.

Liu Y-X. Plasminogen activator/plasminogen activator inhibitors in ovarian physiology. Front Biosci 2004; 9: 3356-3373.

Long W, Xie X, Du C, et al. Decreased circulating levels of asprosin in obese children. Horm Res Paediatr 2019; 91(4): 271-277.

Lord E, Ledoux S, Murphy B, Beaudry D, Palin M. Expression of adiponectin and its receptors in swine. J Anim Sci 2005; 83(3): 565-578.

Loukides J A, Loy R A, Edwards R, et al. Human follicular fluids contain tissue macrophages. J Clin Endocrinol Metab 1990; 71(5): 1363-1367.

Lu M, Tang Q, Olefsky J M, Mellon P L, Webster N J. Adiponectin activates adenosine monophosphate-activated protein kinase and decreases luteinizing hormone secretion in LβT2 gonadotropes. Mol Endocrinol 2008; 22(3): 760-771.

Lutter M, Sakata I, Osborne-Lawrence S, et al. The orexigenic hormone ghrelin defends against depressive symptoms of chronic stress. Nat Neurosci 2008; 11(7): 752-753.

Mahde A, Shaker M, Al-Mashhadani Z. Study of omentin1 and other adipokines and hormones in PCOS patients. Oman Med J 2009; 24(2): 108.

Maillard V, Froment P, Ramé C, et al. Expression and effect of resistin on bovine and rat granulosa cell steroidogenesis and proliferation. Reproduction 2011; 141(4): 467.

Malamitsi-Puchner A, Briana D D, Boutsikou M, et al. Perinatal circulating visfatin levels in intrauterine growth restriction. Pediatrics 2007; 119(6): e1314-e1318.

Martins K R, Haas C S, Rovani M T, et al. Regulation and function of leptin during ovarian follicular development in cows. Anim Reprod Sci 2021; 227: 106689.

Masuda Y, Tanaka T, Inomata N, et al. Ghrelin stimulates gastric acid secretion and motility in rats. Biochem Biophys Res Commun 2000; 276(3): 905-908.

Maylem E R S, Spicer L J, Batalha I, Schutz L F. Discovery of a possible role of asprosin in ovarian follicular function. J Mol Endocrinol 2021; 66(1): 35-44.

Mazaki-Tovi S, Kasher-Meron M, Hemi R, et al. Chemerin is present in human cord blood and is positively correlated with birthweight. Am J Obstet Gynecol 2012; 207(5): 412. e411-412. e410.

McTernan P G, Kusminski C M, Kumar S. Resistin. Curr Opin Lipidol 2006; 17(2): 170-175.

Medhurst A D, Jennings C A, Robbins M J, et al. Pharmacological and immunohistochemical characterization of the APJ receptor and its endogenous ligand apelin. J Neurochem 2003; 84(5): 1162-1172.

Minn A H, Patterson N B, Pack S, et al. Resistin is expressed in pancreatic islets. Biochem Biophys Res Commun 2003; 310(2): 641-645.

Mircea C N, Lujan M E, Pierson R A. Metabolic fuel and clinical implications for female reproduction. J Obstet Gynaecol Can 2007; 29(11): 887-902.

Molica F, Morel S, Kwak B R, Rohner-Jeanrenaud F, Steffens S. Adipokines at the crossroad between obesity and cardiovascular disease. Thromb Haemost 2015; 113(03): 553-566.

Moreno-Navarrete J M, Catalán V, Ortega F, et al. Circulating omentin concentration increases after weight loss. Nutr Metab 2010; 7(1): 1-6.

Moretti E, Collodel G, Mazzi L, et al. Resistin, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, and human semen parameters in the presence of leukocytospermia, smoking habit, and varicocele. Fertil Steril 2014; 102(2): 354-360.

Motor S, Keskin M, Dokuyucu R. Obezite ve adipokinler. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi 2014; 5(18): 34-45.

Mounzih K, Lu R, Chehab F F. Leptin treatment rescues the sterility of genetically obese ob/ob males. Endocrinology 1997; 138(3): 1190-1193.

Munir I, Yen H-W, Baruth T, et al. Resistin stimulation of 17α-hydroxylase activity in ovarian theca cells in vitro: relevance to polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90(8): 4852-4857.

Müller T D, Nogueiras R, Andermann M L, et al. Ghrelin. Mol Metab 2015; 4(6): 437-460.

Nadir I and Oğuz D. Adipokinler. Güncel Gastroenteroloji Dergisi 2009; 13: 107-109.

Nagpal S, Patel S, Jacobe H, et al. Tazarotene-induced gene 2 (TIG2), a novel retinoid-responsive gene in skin. J Investig Dermatol 1997; 109(1): 91-95.

Nakazato M, Murakami N, Date Y, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. Nature 2001; 409(6817): 194-198.

Nedvidkova J, Smitka K, Kopsky V, Hainer V. Adiponectin, an adipocyte-derived protein. Physiol Res 2005; 54(2): 133-140.

Nieuwenhuis D, Pujol-Gualdo N, Arnoldussen I A, Kiliaan A J. Adipokines: A gear shift in puberty. Obes Rev 2020; 21(6): e13005.

Nikanfar S, Oghbaei H, Rezaei Y R, et al. Role of adipokines in the ovarian function: oogenesis and steroidogenesis. J Steroid Biochem Mol Biol 2021: 105852.

Nogueiras R, Barreiro M L, Caminos J E, et al. Novel expression of resistin in rat testis: functional role and regulation by nutritional status and hormonal factors. J Cell Sci 2004; 117(15): 3247-3257.

O'Dowd B F, Heiber M, Chan A, et al. A human gene that shows identity with the gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11. Gene 1993; 136(1-2): 355-360.

Ocón-Grove O M, Krzysik-Walker S M, Maddineni S R, Hendricks G L, Ramachandran R. NAMPT (visfatin) in the chicken testis: influence of sexual maturation on cellular localization, plasma levels and gene and protein expression. Reproduction 2010; 139(1): 217.

Ons E, Gertler A, Buyse J, et al. Visfatin gene expression in chickens is sex and tissue dependent. Domest Anim Endocrinol 2010; 38(2): 63-74.

Orlik B, Madej P, Owczarek A, et al. Plasma omentin and adiponectin levels as markers of adipose tissue dysfunction in normal weight and obese women with polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol 2014; 81(4): 529-535.

Ozkanli S, Basar M M, Selimoglu S, et al. The ghrelin and orexin activity in testicular tissues of patients with idiopathic non-obstructive azoospermia. Kaohsiung J Med Sci 2018; 34(10): 564-568.

Palin M-F, Bordignon V V, Murphy B D. Adiponectin and the control of female reproductive functions. Vitam Horm 2012; 90: 239-287.

Palin M-F, Labrecque B, Beaudry D, et al. Visfatin expression is not associated with adipose tissue abundance in the porcine model. Domest Anim Endocrinol 2008; 35(1): 58-73.

Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U. The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. BJOG 2006; 113(10): 1148-1159.

Patel L, Buckels A C, Kinghorn I J, et al. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPARγ activators. Biochem Biophys Res Commun 2003; 300(2): 472-476.

Pereira G, Bexiga R, e Silva J C, et al. Adipokines as biomarkers of postpartum subclinical endometritis in dairy cows. Reproduction 2020; 160(3): 417-430.

Pérez-Pérez A, Toro A, Vilariño-García T, et al. Leptin action in normal and pathological pregnancies. J Cell Mol Med 2018; 22(2): 716-727.

Porporato P E, Filigheddu N, Reano S, et al. Acylated and unacylated ghrelin impair skeletal muscle atrophy in mice. J Clin Investig 2013; 123(2).

Quadro L, Blaner W S, Salchow D J, et al. Impaired retinal function and vitamin A availability in mice lacking retinol-binding protein. EMBO J 1999; 18(17): 4633-4644.

Rak-Mardyła A, Duda M, Gregoraszczuk E. A role for resistin in the ovary during the estrous cycle. Horm Metab Res 2014; 46(07): 493-498.

Rak-Mardyła A, Durak M, Gregoraszczuk E Ł. Effects of resistin on porcine ovarian follicle steroidogenesis in prepubertal animals: an in vitro study. Reprod Biol Endocrinol 2013; 11(1): 1-9.

Rak A, Drwal E, Karpeta A, Gregoraszczuk E Ł. Regulatory role of gonadotropins and local factors produced by ovarian follicles on in vitro resistin expression and action on porcine follicular steroidogenesis. Biol Reprod 2015; 92(6): 142, 141-114.

Rak A, Mellouk N, Froment P, Dupont J. Adiponectin and resistin: potential metabolic signals affecting hypothalamo-pituitary gonadal axis in females and males of different species. Reproduction 2017; 153(6): R215-R226.

Raman D, Baugher P J, Thu Y M, Richmond A. Role of chemokines in tumor growth. Cancer Lett 2007; 256(2): 137-165.

Rao J, Chen J, Bi M, et al. Interaction between the expression of retinol binding protein 4 and gonadotropin receptors in follicular granulosa cells of pigs. Livest Sci 2019; 220: 205-210.

Reverchon M, Bertoldo M J, Ramé C, Froment P, Dupont J. Chemerin (RARRES2) decreases in vitro granulosa cell steroidogenesis and blocks oocyte meiotic progression in bovine species. Biol Reprod 2014a; 90(5): 102, 101-115.

Reverchon M, Cornuau M, Rame C, et al. Chemerin inhibits IGF-1-induced progesterone and estradiol secretion in human granulosa cells. Hum Reprod 2012; 27(6): 1790-1800.

Reverchon M, Cornuau M, Ramé C, et al. Resistin decreases insulin-like growth factor I–induced steroid production and insulin-like growth factor I receptor signaling in human granulosa cells. Fertil Steril 2013; 100(1): 247-255. e243.

Reverchon M, Ramé C, Bertoldo M, Dupont J. Adipokines and the female reproductive tract. Int J Endocrinol 2014b; 2014.

Reverchon M, Rame C, Bunel A, et al. VISFATIN (NAMPT) improves in vitro IGF1-induced steroidogenesis and IGF1 receptor signaling through SIRT1 in bovine granulosa cells. Biol Reprod 2016; 94(3): 54, 51-13.

Rodriguez-Pacheco F, Martinez-Fuentes A J, Tovar S, et al. Regulation of pituitary cell function by adiponectin. Endocrinology 2007; 148(1): 401-410.

Rogers L M, Geller M A, Bui-Nguyen T M, Ramakrishnan S. Chemotherapy induces macrophage chemoattractant protein-1 production in ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2010; 20(6).

Romere C, Duerrschmid C, Bournat J, et al. Asprosin, a fasting-induced glucogenic protein hormone. Cell 2016; 165(3): 566-579.

Rongvaux A, Shea R J, Mulks M H, et al. Pre-B-cell colony-enhancing factor, whose expression is up-regulated in activated lymphocytes, is a nicotinamide phosphoribosyltransferase, a cytosolic enzyme involved in NAD biosynthesis. Eur J Immunol 2002; 32(11): 3225-3234.

Rosenblatt A, Faintuch J, Cecconello I. Abnormalities of reproductive function in male obesity before and after bariatric surgery—a comprehensive review. Obes Surg 2015; 25(7): 1281-1292.

Rovin B H, Yoshiumura T, Tan L. Cytokine-induced production of monocyte chemoattractant protein-1 by cultured human mesangial cells. Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950) 1992; 148(7): 2148-2153.

Samal B, Sun Y, Stearns G, et al. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. Mol Cell Biol 1994; 14(2): 1431-1437.

Schilffarth S, Antoni B, Schams D, Meyer H H, Berisha B. The expression of apelin and its receptor APJ during different physiological stages in the bovine ovary. Int J Biol Sci 2009; 5(4): 344.

Schmidt T, Fischer S, Tsikolia N, et al. Expression of adipokines in preimplantation rabbit and mice embryos. Histochem Cell Biol 2008; 129(6): 817-825.

Seale P, Kajimura S, Yang W, et al. Transcriptional control of brown fat determination by PRDM16. Cell Metab 2007; 6(1): 38-54.

Senturk L M, Seli E, Gutierrez L S, et al. Monocyte chemotactic protein-1 expression in human corpus luteum. Mol Hum Reprod 1999.

Shen X, Mınoura H, Yoshıda T, Toyoda N. Changes in ovarian expression of tissue-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type-1 messenger ribonucleic acids during ovulation in rat. Endocr J 1997; 44(3): 341-348.

Shibata R, Ouchi N, Takahashi R, et al. Omentin as a novel biomarker of metabolic risk factors. Diabetol Metab Syndr 2012; 4(1): 1-4.

Shimizu H, Shimomura Y, Nakanishi Y, et al. Estrogen increases in vivo leptin production in rats and human subjects. J Endocrinol 1997; 154(2): 285-292.

Shimizu T, Kosaka N, Murayama C, Tetsuka M, Miyamoto A. Apelin and APJ receptor expression in granulosa and theca cells during different stages of follicular development in the bovine ovary: Involvement of apoptosis and hormonal regulation. Anim Reprod Sci 2009; 116(1-2): 28-37.

Shirasuna K, Shimizu T, Sayama K, et al. Expression and localization of apelin and its receptor APJ in the bovine corpus luteum during the estrous cycle and prostaglandin F2a-induced luteolysis. Reproduction 2008; 135(4): 519-526.

Singh A, Choubey M, Bora P, Krishna A. Adiponectin and chemerin: Contrary adipokines in regulating reproduction and metabolic disorders. Reprod Sci 2018; 25(10): 1462-1473.

Singh A, Suragani M, Ehtesham N Z, Krishna A. Localization of resistin and its possible roles in the ovary of a vespertilionid bat, Scotophilus heathi. Steroids 2015; 95: 17-23.

Sirotkin A, Grossmann R, Maria-Peon M, et al. Novel expression and functional role of ghrelin in chicken ovary. Mol Cell Endocrinol 2006; 257: 15-25.

Skrzeczyńska-Moncznik J, Wawro K, Stefańska A, et al. Potential role of chemerin in recruitment of plasmacytoid dendritic cells to diseased skin. Biochem Biophys Res Commun 2009; 380(2): 323-327.

Smolinska N, Dobrzyn K, Maleszka A, et al. Expression of adiponectin and adiponectin receptors 1 (AdipoR1) and 2 (AdipoR2) in the porcine uterus during the oestrous cycle. Anim Reprod Sci 2014a; 146(1-2): 42-54.

Smolinska N, Maleszka A, Dobrzyn K, et al. Expression of adiponectin and adiponectin receptors 1 and 2 in the porcine uterus, conceptus, and trophoblast during early pregnancy. Theriogenology 2014b; 82(7): 951-965.

Song H, Lin Q-x, Li R-a, Xiao K, Peng K-m. The Expression of Visfatin in Mouse Ovary and its Regulatory Effect on IFN-γ. Pak Vet J 2014; 34(2): 180-184.

Spencer S J, Xu L, Clarke M A, et al. Ghrelin regulates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and restricts anxiety after acute stress. Biol Psychiatry 2012; 72(6): 457-465.

Spicer L J, Schreiber N B, Lagaly D V, et al. Effect of resistin on granulosa and theca cell function in cattle. Anim Reprod Sci 2011; 124(1-2): 19-27.

Spritzer P M, Lecke S B, Satler F, Morsch D M. Adipose tissue dysfunction, adipokines, and low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome. Reproduction 2015; 149(5): R219-R227.

Suzuki Y, Haga S, Katoh D, et al. Chemerin is a novel regulator of lactogenesis in bovine mammary epithelial cells. Biochem Biophys Res Commun 2015; 466(3): 283-288.

Szentirmai E, Hajdu I, Obal Jr F, Krueger J M. Ghrelin-induced sleep responses in ad libitum fed and food-restricted rats. Brain Res 2006; 1088(1): 131-140.

Tabandeh M, Hosseini A, Saeb M, Kafi M, Saeb S. Changes in the gene expression of adiponectin and adiponectin receptors (AdipoR1 and AdipoR2) in ovarian follicular cells of dairy cow at different stages of development. Theriogenology 2010; 73(5): 659-669.

Tahaei L S, Eimani H, Yazdi P E, Ebrahimi B, Fathi R. Effects of retinoic acid on maturation of immature mouse oocytes in the presence and absence of a granulosa cell co-culture system. J Assist Reprod Genet 2011; 28(6): 553-558.

Takemura Y, Osuga Y, Yamauchi T, et al. Expression of adiponectin receptors and its possible implication in the human endometrium. Endocrinology 2006; 147(7): 3203-3210.

Tan B K, Chen J, Farhatullah S, et al. Insulin and metformin regulate circulating and adipose tissue chemerin. Diabetes 2009; 58(9): 1971-1977.

Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. Biochem Biophys Res Commun 1998; 251(2): 471-476.

Tatemoto K, Takayama K, Zou M-X, et al. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. Regul Pept 2001; 99(2-3): 87-92.

Tateya S, Tamori Y, Kawaguchi T, Kanda H, Kasuga M. An increase in the circulating concentration of monocyte chemoattractant protein-1 elicits systemic insulin resistance irrespective of adipose tissue inflammation in mice. Endocrinology 2010; 151(3): 971-979.

Tena-Sempere M. GPR54 and kisspeptin in reproduction. Hum Reprod Update 2006; 12(5): 631-639.

Tena-Sempere M. Ghrelin and reproduction: ghrelin as novel regulator of the gonadotropic axis. Vitam Horm 2007; 77: 285-300.

Tersigni C, Di Nicuolo F, D'Ippolito S, et al. Adipokines: new emerging roles in fertility and reproduction. Obstet Gynecol Surv 2011; 66(1): 47-63.

Tolle V, Bassant M-H, Zizzari P, et al. Ultradian rhythmicity of ghrelin secretion in relation with GH, feeding behavior, and sleep-wake patterns in rats. Endocrinology 2002; 143(4): 1353-1361.

Townson D H, O'Connor C L, Pru J K. Expression of monocyte chemoattractant protein-1 and distribution of immune cell populations in the bovine corpus luteum throughout the estrous cycle. Biol Reprod 2002; 66(2): 361-366.

Tripathi D, Kant S, Pandey S, Ehtesham N Z. Resistin in metabolism, inflammation, and disease. FEBS J 2020; 287(15): 3141-3149.

Tsai S-J, Juengel J L, Wiltbank M C. Hormonal regulation of monocyte chemoattractant protein-1 messenger ribonucleic acid expression in corpora lutea. Endocrinology 1997; 138(10): 4517-4520.

Tschop M, Smiley D, Heiman M. Ghrelin induces adiposity in rodents. Nature 2000; (407): 908-913.

Wada J. Vaspin: a novel serpin with insulin-sensitizing effects. Expert Opin Investig Drugs 2008; 17(3): 327-333.

Wang Q, Kim J Y, Xue K, et al. Chemerin, a novel regulator of follicular steroidogenesis and its potential involvement in polycystic ovarian syndrome. Endocrinology 2012; 153(11): 5600-5611.

Wang Q, Leader A, Tsang B K. Inhibitory roles of prohibitin and chemerin in FSH-induced rat granulosa cell steroidogenesis. Endocrinology 2013; 154(2): 956-967.

Wang Y, Qu H, Xiong X, et al. Plasma asprosin concentrations are increased in individuals with glucose dysregulation and correlated with insulin resistance and first-phase insulin secretion. Mediators Inflamm 2018; 2018.

Wedellová Z, Dietrich J, Siklova-Vitkova M, et al. Adiponectin inhibits spontaneous and catecholamine-induced lipolysis in human adipocytes of non-obese subjects through AMPK-dependent mechanisms. Physiol Res 2011; 60(1): 139.

Weikel J C, Wichniak A, Ising M, et al. Ghrelin promotes slow-wave sleep in humans. Am J Physiol Endocrinol Metab 2003; 284(2): E407-E415.

Wen J-P, Liu C, Bi W-K, et al. Adiponectin inhibits KISS1 gene transcription through AMPK and specificity protein-1 in the hypothalamic GT1-7 neurons. J Endocrinol 2012; 214(2): 177-189.

Wen J-P, Lv W-S, Yang J, et al. Globular adiponectin inhibits GnRH secretion from GT1-7 hypothalamic GnRH neurons by induction of hyperpolarization of membrane potential. Biochem Biophys Res Commun 2008; 371(4): 756-761.

Wójcik-Gładysz A, Wańkowska M, Misztal T, Romanowicz K, Polkowska J. Effect of intracerebroventricular infusion of leptin on the secretory activity of the GnRH/LH axis in fasted prepubertal lambs. Anim Reprod Sci 2009; 114(4): 370-383.

Wu X, Motoshima H, Mahadev K, et al. Involvement of AMP-activated protein kinase in glucose uptake stimulated by the globular domain of adiponectin in primary rat adipocytes. Diabetes 2003; 52(6): 1355-1363.

Yang Q, Graham T E, Mody N, et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. Nature 2005; 436(7049): 356-362.

Yang R-Z, Lee M-J, Hu H, et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. Am J Physiol Endocrinol Metab 2006; 290(6): E1253-E1261.

Yang Z, Xiao K, Wang W, et al. The Effect of Visfatin on Inflammatory Reaction in Uterus of LPS-Induced Rats. Int J Morphol 2015; 33(1).

Ye R and Scherer P E. Adiponectin, driver or passenger on the road to insulin sensitivity? Mol Metab 2013; 2(3): 133-141.

Yu K-L, Zhang X-L, Tan X-M, et al. Distinctive genes involved in steroidogenesis associated with follicular abnormal development in polycystic ovary syndrome model. Reprod Dev Med 2019; 3(3): 141.

Yura S, Sagawa N, Itoh H, et al. Resistin is expressed in the human placenta. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88(3): 1394-1397.

Zabel B A, Allen S J, Kulig P, et al. Chemerin activation by serine proteases of the coagulation, fibrinolytic, and inflammatory cascades. J Biol Chem 2005; 280(41): 34661-34666.

Bölüm 26

ALKOLİK OLMAYAN YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI İLE İLİŞKİLİ DENEYSEL HAYVAN MODELLERİ

Tuğba ÇELİK SAMANCI[1]
Levent TÜMKAYA[2]

1 Araştırma Görevlisi Dr., Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji anabilim Dalı, ORCID ID: 0000-0002-5063-8104
2 Profesör Dr., Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji anabilim Dalı, ORCID ID: 0000-0001-5387-4666

Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) alkol alımı dışında çeşitli faktörlerden dolayı karaciğerde hepatik lipid birikimiyle karakterize edilmektedir (Diehl ve Day, 2017). Dünya çapında % 25.24 yayılım oranına sahip NAYKH en yaygın karaciğer hastalıklarından birisidir ve karaciğer ilişkili mortalite ile yakından ilişkilidir (Younossi ve ark., 2016). Hepatik steatoz ile başlayan NAYKH, hepatositlerde balonlaşma ve karaciğerde iltihaplanmaya neden olan hepatosit hasarına (alkolik olmayan steatohepatit (NASH)) ve daha sonraki aşamalarda fibrozise, siroza ve hatta hepatoselüler karsinomaya (HCC) kadar ilerleyebilmektedir (Chalasani ve ark., 2018). Ayrıca NAYKH, kronik karaciğer yetmezliğinin altında yatan önemli bir etiyolojidir (Wong ve ark., 2010). Her bir hastalık spektrumunun evresi kendine özgü histopatolojik özelliklere sahiptir.

NAYKH'nın Histopatolojisi ve Patogenezi

Hepatik steatoz (Hepatosteatoz)

Hepatositlerde yağ damlacıklarının birikimi olan hepatosteatoz NAYKH'nın başlangıç evresini oluşturmaktadır. Karaciğer dokusunda hepatositlerin % 5'inden fazlasında trigliserit birikimi meydana geldiğinde NAYKH histolojik olarak teşhis edilmektedir (Tandra ve ark., 2011). Çeşitli etkenlere bağlı gelişen hepatik steatoz, steatostik hepatosit yüzdesine göre hafif,% 0-33;orta, % 33–66; ve şiddetli,>% 66 olarak derecelendirilir (Brunt, Janney, Di Bisceglie, Neuschwander-Tetri, ve Bacon, 1999).

Karaciğerde trigliserit oluşumu, serbest yağ asitleri (SYA) ve gliserolün esterleşmesi sonucu meydana gelmektedir (Dowman, Tomlinson, ve Newsome, 2009). Hepatositler tarafından SYA'ların alımı veya sentezi SYA'ların dışa aktarımı ve katabolizma oranını aştığında karaciğerde trigliserit artışı meydana gelmektedir (Anstee ve Goldin, 2006; Bradbury ve Berk, 2004). Obezite ve özellikle insülün direnci NAYKH oluşumu ile yakından ilişkilidir (Anstee ve Goldin, 2006; Day, 2002). Obez hastalarda yapılan çalışmalar tümör nekroz faktörü (TNF)-α'nın aşırı ekspresyonunun insülin reseptör substratı (IRS)-1 ve IRS-2'nin fosforilasyonunu inhibe ederek IR gelişiminde önemli rol oynayan IκB kinaz β'yı aktive ettiğini ve bu durumun IR gelişimine yol açtığını göstermektedir (Medina, Fernández-Salazar, García-Buey, ve Moreno-Otero, 2004; Nieto-Vazquez ve ark., 2008). IR gelişimi de karaciğer trigliserit içeriğinde artışı tetikleyerek nihayetinde çeşitli mekanizmalar yoluyla karaciğer steatozunu tetiklemektedir. IR gelişimide insülin, adipoz doku lipolizinin baskılayamadığından dolaşımda SYA artışı meydana gelmekte ve bunun sonucunda SYA'ların karaciğer tarafından alınmasına yol açmaktadır (Nieto-Vazquez ve ark., 2008). IR ile ilişkili olarak meydana gelen hiperinsülinemi zara bağlı transkripsiyon faktörü sterol düzenleyici eleman bağlayıcı

protein-1c (SREBP-1c) ve hiperglisemide karbonhidrat yanıt elemanı bağlayıcı proteini (ChREBP) aracılığıyla hepatik de novo lipid sentezini uyarmaktadır (Araya ve ark., 2004; Dentin, Girard, ve Postic, 2005). Hiperinsülinemi sonucu SYA'ların β-oksidasyonunuinhibe olarak hepatik SYA birikimi meydana gelmekte ve bu birikim sonucu hepatik steatoz oluşmaktadır (Hamel, Bennett, Upward, ve Duckworth, 2001).

NASH

Steatoz gelişmiş hastaların yaklaşık üçte birinde NASH'a ilerleme gerçekleşmektedir (Farrell ve Larter, 2006). Karaciğerde hepatosteatoz ile birlikte nekroinflamatuar reaksiyonlar ve fibrozis ve /veya siroz olmadan hepatoselüler balonlaşma meydana geldiğinde NASH teşhis edilir. NASH'ta portal enflamasyon ve genellikle Zon 3'te lobüler inflamasyon gelişimi mevcuttur. Lobüler inflamasyonu inflamasyonun gerçekleştiği bölgeye immün hücrelerin infiltrasyonunu tetiklemektedir (Brunt ve Tiniakos, 2010; Ganz ve Szabo, 2013). Portal enflamasyon NASH'ta oldukça yaygın görülmesine karşın genellikle hafif olarak seyretmektedir. Ancak portal enflamasyonun şiddetli artışı ise ilerlemiş NAYKH'nın belirteci olabilmektedir (Brunt ve ark., 2009). NASH sürecinde gözlenen diğer histopatolojik bulgular ise hepatositlerde balonlaşmalar, fibroz, apoptotik cisimler, sinüzoidal kollajen oluşu, Mallory-Denk cisimleri (MDB'er), megamitokindriler, glikojenlenmiş çekirdeklerin varlığıdır (Brunt ve Tiniakos, 2010; Takahashi, Soejima, ve Fukusato, 2012).

Steatozdan NASH'a geçiş başlangıçta (two-hits) çift vuruş hipotezi ile açıklansa da son zamanlarda yapılan çalışmalar sürecin parogenezinde çoklu vuruş (multiple-hits) hipotezinin daha geçerli olduğunu göstermektedir. İlk vuruşu hepatik steatoza yol açan insülin direnci ve metabolik sendrom oluşturmaktadır. Devamında oksidatif stres, proinflamatuar sitokin aracılı hepatosit hasarı, SYA'ların aracılık ettiği hepatotoksisiste, anormal intrahepatik kolestrol yüklenmesi, hiperinsülinemi, hiper leptinemi ve hipoadiponektinemi gib bir dizi vuruş izlemektedir (Tilg ve Moschen, 2010). Tüm bunlara ek olarak genetik yatkınlığında NASH'a ilerlemede önemli rolü bulunmaktadır (Medina ve ark., 2004). Tüm bu faktörler içerisinde steatozdan NASH'a ilerlemede oksidatif stres ve inflamatuar sitokin salınımının oldukça önemli olduğu bilinmektedir.

Oksidatif stres ve NASH gelişimi

Çalışmalar, hem hastalarda hem de steatohepatitin hayvan modellerinde oksidatif stres derecesi ile NASH'ın şiddeti (Petta, Muratore, ve Craxì, 2009) ve ayrıca oksidatif stresin biyolojik belirteçlerinin varlığı arasında güçlü bir ilişki bulmuştur (George ve ark., 2003; Sanyal ve ark., 2001). NASH'taki başlıca oksidatif stres kaynağı, obezite ve IR'den kaynaklanan aşırı SYA yüküdür. SYA oksidasyonu üç hücre altı organelde meydana

gelir: mitokondri ve peroksizomlarda β-oksidasyon ve endoplazmik retikulumda CYP4A-katalizli ω-oksidasyon (Reddy, 2001). SYA'ların artışında mitokondriyal β-oksidasyonu baskılanmakta ve bu durum reaktif oksijen türlerinde (ROS) artış ile sonuçlanmaktadır (Dowman ve ark., 2009). Oksidatif stresin artışı lipid peroksidasyonunda artışa ve nihayetinde hücresel hasara yol açmaktadır (Pessayre, Berson, Fromenty, ve Mansouri, 2001). Çoklu doymamış yağ asitlerinin lipid peroksidasyonu hücre içi organellerde hasara, hücre ölümüne ve hepatik yıldız hücrelerde fibrojenik aktivasyona nenden olmaktadır (George ve ark., 2003).

Proinflamatuar Sitokin Üretimi

Proinflamatuar sitokinlerin üretimi NASH, kronik hepatik inflamasyon ve anormal sitokin üretimi ile sıkı bir şekilde ilişkilidir. NASH hastalarında TNF-α ve interlökin (IL)-6 dahil olmak üzere proinflamatuar sitokinlerin sentezinde bir artış bildirilmiştir (Kugelmas, Hill, Vivian, Marsano, ve McClain, 2003). Hem TNF- α hem de IL-6, anti-enflamatuar, anti-aterojenik ve anti-diyabetik özelliklere sahip adiponektin seviyelerini azaltmakta ve obezitede kronik inflamasyon döngücünün devam etmesine neden olaran leptin seviyelerinin artmasına sebep olmaktadır (Stojsavljević, Gomerčić Palčić, Virović Jukić, Smirčić Duvnjak, ve Duvnjak, 2014; Tilg ve Moschen, 2010)**.**

Fibrozis ve Siroz

NAYKH ilerleyen evrelerde fibrozis ve siroza yol açabilmektedir. Karaciğerde yer alan hepatik yıldız hücreler fibroz gelişimini tetikleyecek hepatik hasar oluşumunda miyofibroblastlara diferansiye olurlar ve aşırı ekstraselüler matriks sentezine yol açarak fibrozun gelişimi ve ilerlemesinde önemli fonksiyona sahiptirler (Bu ve ark., 2018). Karaciğerde izlenen fibrozis siroza, HCC'ye ve karaciğer yetmezliğine yol açabilen bir patolojik süreçtir (Bai ve ark, 2014; Takahashi ve ark., 2012). NAYKH ile ilişkili fibrozis gelişimi genellikle fibrozisin son evresi olan siroz ile sonuçlanmaktadır.

NAYKH ile Uyarılmış HCC

NAYKH ile uyarılmış HCC, dünya çapında kansere bağlı ölümlerin üçüncü en yaygın nedenidir. Artan yağ alımı, hepatik steatoz ve NASH, HCC için artan risk faktörleridir. Karaciğer sirozu, HCC'nin en önemli risk faktörü kabul edilmektedir (Brunt ve Tiniakos, 2010). NASH ile ilişkili sirozu olan hastaların yaklaşık % 4-27'sinde HCC gelişimi izlenmiştir (Starley, Calcagno, ve Harrison, 2010). Ancak mevcut NAFLD ve NASH fare modelleri steatozdan NASH'a ve fibrozise fibrozistende HCC'ye doğru ilerleyen patolojik süreci tam olarak taklit edememektedir. NAYKH ilişkili HCC modeli için çeşitli fare modelleri mevcut olsa da sadece çok

azı NAFLD kaynaklı HCC'yi temsil edebilmektedir (Heindryckx, Colle, ve Van Vlierberghe, 2009). Bu nedenle NASH ilşikli HCC modelleri denenmeye devam edilmektedir.

NAYKH'nın prevalansındaki hızlı büyüme göz önüne alındığında, sürecin içerdiği patojenik yollar ve potansiyel ilaç tedavileri hakkında araştırmaların artması oldukça önemlidir. Bu nedenle NAYKH'nın tedavisi ve önlenmesinde insanlarda NAYKH modelini yansıtan hayvan modellerinin kullanılması, hastalığın patogenezinin aydınlatılmasına ve terapötik veya koruyucu seçeneklerin geliştirilmesine izin verir. İnsan NAYKH'nin her aşamasının hem histopatolojisini hem de patofizyolojisini yansıtan hayvan modelleri, hastalık patogenezini ve ilerlemesini anlamak için kritik rehberlik sağlar. Bu nedenle yapılan bu araştırmada, steatoz, NASH, fibrozis ve NASH ile ilişkli HCC'yi içeren NAYKH'nin her aşaması için mevcut ve en sık kullanılan hayvan modelleri avantaj ve dezavantajları dikkate alınarak karşılaştırılmıştır. Bu verilerden yola çıkılarak edilen bilgilerin NAYKH çalışmalarına ve ihtiyaç duyulan tedavilerin geliştirilmesinde en uygun modellerin belirlenmesinde yol göstereci olacağı düşünülmektedir.

Deneysel NAYKH Modelleri

Metiyonin-Kolin Eksikliği Diyeti

Metiyonin-Kolin eksikliği diyeti deney hayvanlarında NAYKH'a benzer karaciğer fenotipinin indüklenmesinde yaygın olarak kullanılan tekrarlanabilir bir beslenme modelidir. Diyet genellikle %40 oranında sükroz ve %10 oranında yağ içeriğine sahip olmasına rağmen metiyonin ve kolin eksikliği vardır. Metiyonin, vücuttaki yağların metabolik olarak yıkımını hızlandıran lipotropik bir amino asittir ve sistein, lesitib, fosfatidilkolin ve diğer çok sayıda makromolekülün sentezinde önemli role sahip bir bileşiktir. Hücre ve mitokondriyal membranların bileşeni olan kolin ise asetilkolin öncüsüdür (Ramadori, Weiskirchen, Trebicka, ve Streetz, 2015) ve esas olarak karaciğerde depolanan ve metabolize edilen temel bir besindir. Metiyonin ve kolin eksikliğinde fosfadilkolin sentezi bozulur ve VLDL sentezinde azalma meydana gelir. Bu durum da Trigliserit cleransında bozulmayı tetikleyerek karaciğerde lipid birikim ine neden olur. MCD diyet hızla karaciğerde steatoza (2 hafta) , iltihaplanmaya ve ardından da (2-8 hafta) fibrozise neden olabilmektedir (Anstee ve Goldin, 2006; Yamada ve ark., 2016).

Çeşitli araştırmacılar yabani tip (WT) fareler ile yaptıkları çalışmalarda 4, 6,ve 8 hafta süre ile MCD diyet ile beslenmenin bu farelerde karaciğerde trigliserit ve lipid artışını tetikleyerek hepatik steatoza neden olduğu göstermiştir (Kim ve ark., 2016; Wehr ve ark., 2014). C57BL / 6J fareleri ile yapılan bir çalışmada 8 hafta süreyle MCD diyet ile beslenen farelerde yağ

damlacıklarında, inflamatuar hücre infiltrasyonlarında artış ve balonlaşmış hepatositler izlenmiştir (Matsunaga ve ark., 2015). 2 hafta süreyle MCD diyet ile beslenen farelerde inflamasyon varlığını gösteren bulgular elde edilmiştir (Wang ve ark., 2014). Ayrıca 2, 4 ve 8 hafta boyunca MCD diyet ile beslenmenin farelerde serum TNF-α ve IL-6 düzeylerinin arttığı görülmüştür (Kim ve ark., 2016; Matsunaga ve ark, 2015; Wang ve ark., 2014). Benzer şekilde 10 gün süreyle MCD diyet ile beslenen farelerde TNF-α ekspresyonunda artış meydana gelmiştir (Tosello-Trampont, Landes, Nguyen, Novobrantseva, ve Hahn, 2012). Bu durum MCD hızlı steatoz gelişimine ek olarak oldukça erken bir sürede NASH gelişimine de sebep olabildiğini göstermektedir.

Rolla ve ark WT farelere 8 hafta süreyle MCD diyet uygulamasının fibroz içeren NASH gelişimine sebep olduğunu göstermiştir (Rolla ve ark, 2016). Itagaki ve arkadaşları ise WT fareler ile yaptıkları çalışmada MCD diyetin 2 haftada şiddetli steatohepatite, 16 haftada fibrozise sebep olduğunu göstermiştir. Yapılan çalışmaların bir kısmı MCD diyetin hepatik fibrozis gelişimini indüklediğimi gösterirken bir kısmı benzer sürelerde fibrozis gelişiminin gerçekleşmediğini göstermektedir. Örneğin 2 ile 8 hafta gibi değişen sürelerde MCD diyetle beslenen WT farelerde hepatik steatoz ve hatta şiddetli steatohepatit gelişmiş, ancak hepatik fibroz kaydedilmemiştir (Kim ve ark., 2016; Matsunaga ve ark., 2015; Tosello-Trampont ve ark., 2012; Wang ve ark, 2014). MCD diyeti takiben fibrozis gelişip gelişmeme durumunun kullanılan suşlar ve bu deney hayvanlarının MCD diyete tepkisine bağlı olabilir. Ayrıca 30 hafta süre ile MCD diyet ile beslenen fareler 16 hafta boyunca kontrol diyeti ile beslendiğinde steatohepatit derecesinin normale döndüğünü ancak fibrozisin devam ettiği izlenmiştir. Bu durum MCD diyetin sebep olduğu NASH'ın geri döndürülebilir olduğunu ancak fibrozisin tek başına diyet değişikliği ile iyileştirilemediğini göstermektedir (Itagaki, Shimizu, Morikawa, Ogawa, ve Ezaki, 2013; Promrat ve ark., 2010). MCD diyetin, steatoz, NASH ve fibrozisin yanı sıra mitokondriyal beta oksidasyonda bozulmaya, CYPPE1 kaynaklı oksidatif stresin indüksiyonuna ROS ve hepatik antioksidanlarda artışa da sebep olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Tilg ve Moschen, 2010).

MCD diyet insanlarda izlenen şiddetli NASH'ın patolojik bulgularını diğer diyet modellerinden daha iyi taklit edebilmektedir (Tilg ve Moschen, 2010). Özellikle inflamasyon, fibroz ve hepatositlerde apoptoz gelişimi yüksek yağ içerikli diyet (HFD) ile beslenen farelere göre daha hızlı ve daha şiddetli gelişmektedir (Machado ve ark., 2015). Ayrıca diyet insan NASH patogenezinde yer alan mekanizmaları daha iyi bir şekilde modelleyebilmektedir. Endoplazmik retikulum stresi, oksidatif stres ve otofagositik stres, MCD modellerinde diğer diyet modellerine göre daha aktiftir (Machado ve ark., 2015). Bu nedenle, bu model histolojik olarak

ilerlemiş NASH ve NASH'daki inflamasyon ve fibroz mekanizmalarını incelemek için uygundur. Ancak düşük leptin seviyeleri, insülin direncinin bulunmaması ve düşük açlık kan şekeri seviyeleri, önemli kilo kayıpları, kaşeksi ve düşük trigliserit seviyeleri MCD diyetin NAYKH ile ilişkili metabolik sendrom modelinin oluşturulmasında başarısız bir model olduğunu göstermektedir (Rinella et al., 2008). Dolayısıyla MCD diyet hızlı steatozis ve NASH gelişimine sebep olmasına rağmen, metabolik sendrom araştırmaları için uygun değildir. MCD diyetleri, insan NASH'sini daha iyi kopyalamak için genellikle db / db veya ob / ob farelerine verilmektedir. MCD diyeti ile beslenen db / db farelerde, belirgin hepatik inflamasyon ve fibroz gelişmektedir (Sahai ve ark., 2004). Ancak Farklı fare türlerinin MCD diyetine tepkisi değişkenlik göstermektedir (Kanuri ve Bergheim, 2013).

Kolin eksikliği olan L-amino tanımlı diyet

MCD diyette olduğu gibi kolin eksikliği olan L-amino tanımlı (CDAA) diyette kolin açısından eksik bir diyet modelidir. MCD diyetten farklı olarak CDAA diyet normal veya orta derecede düşürülmüş metiyonin içermektedir. Ayrıca MCD diyette bulunan proteinler, L–aminoasit karışımı ile değiştirildiğinden bu diyet kolin eksikliği olan L-amino tanımlı diyet olarak isimlendirilmektedir (Nakae ve ark., 1995). İçerik farklılıklarından kaynaklı olarak CDAA diyet ile NAYKH oluşumu MCD diyetten daha uzun sürede gerçekleşmektedir.

CDAA diyet ile beslenen Lewis sıçanlarda 2 haftada basit yağlanma, 6 haftada NASH, fibrosis 12 haftada geliştiği bildirilmiştir (Nakano ve ark., 2011). CDAA diyet ile yaklaşık 12 hafta süreyle beslenen hayvanlarda steatohepatit meydana geldiği görülmüştür. Bu steatohepatit tablosuna balonlaşmış hepatositlerde artış, kollajen seviyelerinde yaklaşık 3 kat artış ve fibrozis de eşlik etmektedir. CDAA diyet ile 21 haftalık beslenmenin fibrozu orta aşamaya kadar getirdiği gözlenmiştir. Ayrıca CDAA ile beslenen kemirgenlerde sıklıkla fibroz ile bağlantılı hepatik tümör gelişimi meydana gelmektedir (Hansen ve ark., 2017; Farrell ve ark., 2019).

Bu bilgiler doğrultusunda özellikle NASH'a ve özellikle de hepatoselüler karsinomaya (HCC) ilerleme sürecinin incelenmek istediği çalışmalarda kullanıma oldukça uygun bir diyet modelidir (Hansen ve ark., 2017; Farrell ve ark., 2019).

Yüksek Yağ İçerikli Diyet

İnsan NAYKH'nın en yakın modellerinden biri kabul edilen yüksek yağ içerikli diyetler kemirgenlerde obezite ve NAYKH oluşumunun tetiklenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu diyetlerde MCD ve CDAA diyetlerde olduğu gibi herhangi bir besin eksikliği olmaksızın yağ içeriği açısından oldukça zengin diyetlerdir. HFD ile beslenen hayvan

modellerinde toplam kalori alımının %45-%75'i yağdan elde edilmekte ve hayvanlar ağırlıklı olarak ad libitum beslenmektedir. Yapılan bir çalışmada % 71 yağ,% 11 karbonhidrat ve % 18protein içeriğine sahip HFD ile 3 hafta süreyle beslenen farelerin % 35 yağ,% 47 karbonhidrat ve% 18 protein içeren standart bir Lieber-DeCarli diyeti ile beslenen kontrol farelerine kıyasla artan SYA'ları nedeniyle lipid konsantrasyonlarında neredeyse iki kat artış meydana geldiği ve hepatik steatoz geliştiği görüldü. İnsan NAFLD hastalarındakine benzer şekilde sıçanlarda yüksek plazma insülin seviyeleri ve IR gelişimi görüldü (Lieber ve ark., 2004). Yapılan başka bir çalışma, 16 haftaya kadar aynı HFD'yi besleyen erkek C57BL / 6 farelerinde benzer sonuçlar bildirdi. HFD fareleri, karaciğer trigliserid seviyelerinde artış, hepatosit balonlaşma, Mallory cisimcikleri, yüksek açlık serum glikoz seviyeleri ve azalmış adiponektin seviyelerinin varlığı ile doğrulanan, hiperglisemi ve IR'yi düşündüren hepatik steatoz gösterdi (Eccleston ve ark., 2011).

Çeşitli diğer hayvan modellerinden farklı olarak, bir HFD ile beslenen hayvanlar, obezite ve IR dahil olmak üzere insan NAFLD hastalarında gözlemlenen ayırt edici özelliklere sahip olduklarından, insan NAYKH'sinin hem histopatolojisini hem de patogenezini taklit eder. Bununla birlikte, hepatik steatozun derecesi, kemirgen suşu dahil olmak üzere çeşitli faktörlere bağlı gibi görünmektedir. Buna göre yüksek yağ içerikli diyete özellikle sıçanlarların farelerden daha duyarlı oldukları ve oldukça kısa sürede şiddetli NAYKH gelişiminin tetiklendiği çalışmalarda bildirilmiştir (Zhong, Zhou, Xu, ve Gao, 2020). Kullanılan türün yanı sıra cinsiyette yüksek yağ içerikli diyet modellerinin oluşturulmasında oldukça önemlidir. Yüksek yağ içerikli diyet ile uyarılmış NAYKH modellerinde özellikle erkek fareler dişi farelerden daha hassaas oldukları bilinmektedir. Bu durumun majör dişi cinsiyet hormonu olan östrojenden kaynaklandığı düşünülmektedir (Ibrahim, Hirsova, Malhi, ve Gores, 2016). Hayvan türleri ve cinsiyetin yanı sıra özellikle kullanılan hayvan suşlarınının da yüksek yağlı diyetle indüklenen NAYKH da farklılıklara sebep olduğu görülmektedir. Örneğin, HFD ile beslenen Sprague Dawley sıçanları kolayca steatohepatit geliştirirken Wistar sıçanları steatohepatit gelişimine daha dirençlidir (Takahashi ve ark., 2012). Özellikle farelerde C57BL / 6 suşu, HFD'ye karşı yüksek hassasiyet sergilemekteyken BALB / c ve C3H / HeN suşları diyete bağlı hepatik nekroinflamasyon gelişimine daha az eğilimlidir (Hansen ve ark., 2017).

Lian ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, 16 hafta boyunca HFD diyeti (yağdan% 60 kalori içeren) ile beslenen WT farelerinde karaciğer histolojisinde karaciğer ağırlığı, intrahepatik trigliseritler ve hepatik steatoz görülmüştür (Henkel ve ark., 2017). Db geninde nokta mutasyonu içeren leptin sinyalinin bozuk olmasına yol açan db/db

farelerde uzun süreli aşırı kalori tüketimi (> 1 ay) hafif şiddetlenmiş hepatik inflamasyona yol açabilmektedir (Trak-Smayra ve ark., 2011). Bu fareler kalıcı hiperfajiye sahip ve obez ve diyabetik farelerdir (Yang, Lin, Lane, Clemens, ve Diehl, 1997). Bununla birlikte, db / db fareleri, bir kontrol diyeti ile beslendiklerinde nadiren NASH özelliklerini göstermektedir. Bu nedenle db/db fareler NAYKH için iyi modeller olmasına karşın NASH'ı tam olarak temsil edebilen modeller değillerdir. Benzer şekilde ob/ob farelerde aşırı kilolu, hiperfajik, hiperinsülinemik, hiperglisemik ve insüline dirençlidirler. ob/ob farelerde de spontan karaciğer steatozu gelişmekte (Trak-Smayra ve ark., 2011) ancak steatohepatit gelişememektedir. Bununla birlikte, db / db farelerinin aksine, ob/ob fareleri, leptin gerektiren hepatik fibroz nedeniyle hepatik fibrozise dirençlidir (Leclercq, Farrell, Schriemer, ve Robertson, 2002). db / db ve ob / ob fare modellerinin avantajı, MCD diyeti gibi çeşitli diyet modellerinden farklı olarak insan metabolik sendromunun özelliklerini göstermeleridir. Ek bir vuruş olmadan standart bir diyetle beslendiklerinde, bu fareler, belirgin hepatik steatoz geliştirdiklerinden, NAYKH'nin yararlı modelleridir. MCD diyeti gibi ikinci bir vuruşun eklenmesiyle, db / db fareleri steatozun NASH'a ilerlemesini incelemek için de kullanılabilirler. Bununla birlikte, obez insanlarda gen mutasyonlarının neden olduğu konjenital leptin eksikliği ve leptin direnci son derece nadir görüldüğünden db / db ve ob / ob fare modellerinin insan obezitesi, IR ve hepatik steatoz etiyolojisini yansıtma yetenekleri sınırlıdır.

Tüm bu bilgiler göz önünde bulundurularak oluşturulan HFD ile beslenen deneysel uygun hayvan modelleri temel olarak vücut ağırlığı, hepatik steatoz ve bir dereceye kadar iltihaplanma üzerindeki potansiyel ilaç etkilerinin karakterizasyonu için kullanılmaktadır. HFD ile indüklenmiş NAYKH, en yaygın kullanılan NAYKH modeli olmasına karşın, patolojik sürecinin daha da net bir şekilde incelenebilmesi adına modifiye HFD modelleri geliştirilmiştir.

Kolin Eksikliği Olan Yüksek Yağlı Diyet (CD-HFD)

Modifiye HFD modelleri arasında son zamanlarda geliştirilen HFD ye ek olarak kolin eksikliği (CD) içeren diyetin uzun süreli kullanımı deney hayvanlarında ilerlemiş NAYKH'ye yol açan kronik metabolik bozuklukları tamamen özetlemektedir. CD-HFD ile beslenen farelerin karaciğelerinde şiddetli steatoz gelişimine ek olarak balonlaşmış hepatositler, hücre infiltrasyonları, Mallory-Denk cisimciklerini içeren insanlardaki NASH'ı tamamen yansıtan patolojik değişiklikler izlenmiştir. Tüm bunlara ek olarak CD-HFD ile beslenme oksidatif hasara yol açarak mitokondriyal hasarın indüklenmesine ve hepatik yıldız hücre aktivasyonunu arttırarak fibrozis gelişimine neden olmuştur. CD-HFD ile beslenmenin 24. haftasında da karaciğer dokusunda şiddetli perisinüzoidal pan-lobüler tavuk teli fibrozu,

rejeneratif nodül oluşumu, belirgin kanal reaksiyonu ve önemli portal hipertansiyon ile birlikte siroz belirtileri meydana gelmiştir. Hatta 24. haftada farelerde insan HCC'sine benzer tümör gelişimi izlenmiştir (Wei ve ark., 2020; Wolf ve ark., 2014). Bu bilgiler doğrultusunda CD-HFD diyetin NAYK'nın insanlardaki modelinin yansıtılmasında umut verici olduğu olduğu düşünülmektedir. CD-HFD modeline ilişkin çalışmalardan elde edilecek bilgiler bu yeni modelin NAYKH'daki rolünün ortaya koyulmasında aydınlatıcı yol gösterecektir.

Fruktoz İçerikli Diyet

Son zamanlarda NAYKH ile ilişkili olarak yapılan araştırmalar fruktoz tüketiminin kilo alımıyla yakından ilişkili olduğunu ve özellikle çocuklar ergenlerde NAYKH riskini arttırdığını göstermektedir (Kohli ve ark., 2010; Zhang ve ark, 2016). Fruktoz tüketiminin de novo lipogenezi uyararak karaciğerde lipid birikimine yol açtığı ve hepatik β oksidasyonunu bloke ettiği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (Jensen ve ark., 2018). Ayrıca fruktoz tüketiminin karaciğer dokusunun yanı sıra bağırsak dokusundada patolojik değişikliklere sebep olduğu görülmektedir. Aşırı fruktoz tüketimi insanlarda bağırsak disbiyozuna ve bağırsak bariyerinde bozulmalara sebep olmaktadır. Bu nedenle son zamanlarda oratya çıkarılan NAYKH ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişkilerin incelenmesinde fruktoz içerikli diyetlerin kullanımı sürecin aydınlatılmasına önemli katkılar sağlayacaktır.

Yapılan çalışmalar yüksek fruktoz içeriğine sahip diyet ile beslenmenin yaklaşık 30 haftada steatohepatitin orta derecede fibrozise ilerleyebildiğini göstermektedir. C57BL/6 fareler üzerinde yapılan çalışmada 16 hafta süreyle HFDve yüksek karbonhidrat içeriğine sahip diyetle beslenen farelerin içme suyuna %55 oranında fruktoz eklenmiş ve bu farelerde obezite, insülin direnci, hepatik hasar, oksidatif stres, makrofaj infiltrasyonu ve fibroz içeren NASH'yi kapsayan bir fenotip gelişmiştir (Ibrahim ve ark, 2016; Takahashi ve ark., 2012). Benzer şekilde, fruktozla zenginleştirilmiş diyetle beslenen sıçanlarda hepatoselüler hasar, inflamasyon ve hepatik fibroz bildirilmiştir (Kawasaki ve ark., 2009; Kohli ve ark., 2010; Takahashi ve ark., 2012). Yanlızca HFD diyetten farklı olarak HFD ve yüksek fruktozlu diyet ile beslenen C57BL / 6 farelerde fruktoz tüketiminin steatozdan fibrozise ilerlemeyi teteiklediği gözlenmiştir (Kohli ve ark., 2010).

Yüksek Yağ ve Yüksek Kolestrol İçerikli Diyet (HFHCD)

Günümüzde insanlar tarafından tüketilen gıdaların birçoğu yüksek kolestol içeriğine sahiptir. Yüksek kolestrol içerikli diyetler ile ilişkili olarak yapılan çalışmalar yüksek kolestrol içeriğine sahip diyetlerle beslenmenin hem hayvan modellerine hem de insanlarda steatohepatit ve hepatik inflamasyonun gelişimine yol açtığını göstermektedir (Matsuzawa

ve ark., 2007; Savard ve ark., 2013; Subramanian ve ark., 2011). NAYKH modellerinin geliştirilmesinde yüksek kolestrol içerikli diyetler genellikle yüksek yağ içerikli diyet ile birlikte kullanılmaktadır. Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda HFD'ye ek olarak kolestrolce zengin diyet ile beslenmenin bazı fare modellerinde NAYKH fenotipi gelişimini tetiklediğini göstermektedir. Buna göre 16 ila 20 hafta süreyle HFD'ye ke olarak kolestrol içeriğine sahip diyet ile beslenen C57BL / 6 farelerde kolestrol içermeyen HFD ile beslenen farelere göre daha belirgin karaciğer hasarı, inflamasyon ve fibrozis gelişimi gözlenmiştir. Ayrıca kolestol içerikli HFD diyet ile beslenen farelerde serum leptin seviyeleri, IL-6 düzeyi, insülin direncindeki artış metabolik sendromlu hastalarda NASH patogenezine benzer bir fenotip sergilemiştir (Henkel ve ark., 2017). Benzer şekilde Schierwagen ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada da, fareler, 7 hafta boyunca yüksek kolesterol ile takviye edilmiş bir HFD ile beslenen farelerde intrahepatik trigliserit artışıyla karakterize hepatik steatozgelişimi izlenmiştir (Schierwagen ve ark., 2015). Ayrıca 4-6 hafta süreyle kolestolce zengin HFD uygulamasının karaciğer fibrozisine neden olduğu çalışmalarda bildirilmiştir. Bu çalışmalar,kolestol ve HFD orana bağlı olarak değişen sürelerde, HFD ve yüksek kolestrol içerikli diyetin (HFHCD) özellikle metabolik sendrom ilişkili NAYKH modellerinin geliştirilmesinde önemli fonksiyona sahip olduğu göstermektedir.

Western-Diyet

Günümüzde insanlarda NAYKH gelişiminin tetiklenmesine yol açan beslenme şekli "fast food diyet" veya "batı diyeti (WD)" olarak adlandırılmaktadır. İnsanlarda, "batı" tarzı bir beslenme düzeni, yüksek miktarda kırmızı / işlenmiş et, fast food, rafine tahıllar / tahıllar, şekerle tatlandırılmış içecekler, yum urta, tatlılar / tatlılar ve düşük meyve ve sebze veya süt ürünleri alımı ile karakterize edilir. Doymuş yağ, trans yağ ve sofra şekeri açısından zengin bir diyet olan Western diyet insanlarda obezite, metabolik sendrom, hepatosteatoz ve NASH'ı indüklemektedir (Hosseini, Whiting, ve Vatanparast, 2016; Mells ve ark., 2015). NAYKH'ı taklit etmek amacıyla son zamanlarda araştırıcılar Western diyetini yakından taklit eden diyet modellerine yönelmişlerdir (Mells ve ark., 2015). Temel olarak HFD, hepatik insülin idrenci, azalmış yağ asidi oksidasyonu, hepatositlerde artan SYA seviyelerine yol açarak kilo artışı ve hepatosteatoza sebep olmaktadır (Wiernsperger, 2013). HFD 'ye ek olarak aşırı doymuş yağ tüketimi hepatositlerde endoplamik retikuşum stresini ve hepatik steatozu arttırmaktadır (Wang ve ark., 2016). Ayrıca yüksek kolestrolve yüksek kolat içeriğine sahip bir diyet, aterojenezi, apoptozu ve enflamasyonu indükleyebilmekte ve HFD'nin yanı sıra yüksek kolesterol, hepatik inflamasyonu gelişimini teteikşeyebilmektedir (Rizzo, Montalto, ve Vinciguerra, 2014; Vergnes, Phan, Strauss, Tafuri, ve Reue, 2003).

Özellikle HFD ye ek olarak çeşitli bileşenlerin diyet içeriğine eklenmesi NAYKH'nın ilerleme sürecinde modelin insan NAYKH patogenizine yakın olarak geliştirilmesine imkan tanıyabilmektedir. WD fare modelleri, insanlarda gözlenene benzer bir patofizyolojik tarzda hepatik steatoz, NASH ve hepatik fibrozu indüklemek için tasarlanmıştır. WD insanlarda batı diyet tüketimini ve NAYKH gelişimini daha yakından taklit etmesine rağmen, inşalar tarafından tüketilen tipik bir Batı diyetinin tüm yönleriyle kapsayamamaktadır. Diğer diyet modellerinden farklı olarak kullanılan WD'nin bileşimi büyük ölçüde değişebilir ve büyük ölçüde araştırmacıların tercihine bırakılmıştır. Bu nedenle, bir WD ile beslenen farelerde görülen hepatik değişiklikler, diyet içeriğine bağlı olarak oldukça değişkenlik göstermektedir.

Belirlenen diyet modeline trans yağların eklenmesi farelerde WD'nin steatojenik ve pro-fibrotik özelliklerini geliştirdiği bildirilmiştir (Hansen ve ark., 2017). Diyete eklenen trans yağların NAYKH patogenezindeki rolü tam olarak aydınlatılmamış olsada trans yağların insülin direnci, hepatik lipogenez ve oksidatif streste artışa neden olarak fareleri HFD'nin etkilerine duyarlı hale getirdiği düşünülmektedir (Machado ve ark., 2010). Trans yağ içeren, kolestrol ile zenginleştirilmiş WD ile beslenen C57BL / 6 farelerde obezite, hepatik insülin direnci, hiperinsülinemi, belirgin steatoz, orta lobüler inflamasyon ve diyetten sonraki 26-30 hafta içinde hafif evre hepatosellüler balonlaşma ve 52 hafta sonra HCC gelişimi izlenmiştir (Joanna K. Dowman et al., 2014). Genel olarak trans yağ içeriği ile zenginleştirilmiş model, insan NAYKH ile ilişkili kalıpları doğru bir şekilde yansıtmakta ve metabolik sendromun özelliklerini kopyalamaktadır, bu nedenle kliniğe daha büyük olasılıkla farmakolojik müdahaleleri tanımlamak için mükemmel bir klinik öncesi modeli temsil eder. Ancak, FDA son zamanlarda hayvan diyetleri de dahil olmak üzere her tür gıdada trans yağ katkı maddelerinin kullanımına bir yasak getirmiştir. Bu durum, trans yağ içermeyen WD modellerinin gelişimini teşvik etmiştir (Drescher ve ark., 2019).

HFD, yüksek kolesterol ve sükrozdan oluşan bir WD fare modeli kullanan çeşitli çalışmalarda, WD'nin farelerde hepatik steatozu arttırdığı gösterilmiştir (Dorn ve ark., 2014; Gariani ve ark., 2017). Dorn ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, farelere 12 hafta boyunca% 15 domuz yağı,% 15 sığır donyağı,% 4 palmitik asit,% 4 stearik asit,% 0,2 kolesterol ve% 30 sukroz içeren bir diyet verilmiş ve 12. haftanın sonucunda karaciğerde mikroveziküler ve makroveziküler steatoz gelişimi, artmış inflamatuvar hücre inflitrasyonu içeren hepatik inflamasyon görülmüştür (Dorn ve ark., 2014). Gariani ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada da, sükroz ilave edilmiş HFD ile beslenen farelerde makroveziküler steatoz izlenirken mikroveziküler steatozis kaydedilmemiştir (Gariani ve ark.,

2017). Sükroz ilave edilen WD modellerinin yanısıra yüksek fruktozlu mısır şurubu ile desteklenen WD modelleri de NAYKH ile ilişkili hayvan modellerinin oluşturulmasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Yüksek fruktozlu mısır şurubu sükrozdan daha lipojenik olduğundan NAYKH gelişimine katkıda bulunmaktadır (Mock, Lateef, Benedito, ve Tou, 2017). Bu nedenle son zamanlarda yapılan çalışmalarda HFD'ye ek olarak diyete yüksek fruktozlu mısır şurubu eklenmesinin NAYKH oluşum süresini kısalttığı görülmüştür (Jiang ve ark., 2013; Machado ve ark., 2015; Mells ve ark., 2015).

Schierwagen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 7 hafta boyunca yüksek kolesterol (diyetin% 1.25'i) ile takviye edilmiş bir HFD ile (hindistancevizi yağından% 21 ve kazeinden% 19.5 yağ) beslenen farelerde hepatik fibroz gelişmezken (Schierwagen ve ark., 2015). Dorn ve arkadaşlarının çalışmasında, kolesterol ve sükroz içeren bir HFD, NASH'ye ve ayrıca hepatik fibrozun erken aşamalarına yol açmıştır (Dorn ve ark., 2014). Sakaroz (sofra şekeri) içeren bu diyet, tipik bir insan WD'sini yakından taklit ettiği ve hem insanlarda hem de farelerde fibrozlu NASH gelişiminde büyük olasılıkla rol oynayan metabolik sendromu indüklediği için klinik olarak önemlidir.

Bazı çalışmalarda HFD, kolesterol ve iki tip şeker, fruktoz ve glikoz (yüksek fruktozlu mısır şurubu eşdeğeri) içeren WD fare modelleri kullanılmıştır (Machado ve ark., 2015, 2016). Machado ve arkadaşları tarafından yapılan bu iki çalışmada, 16 hafta boyunca HFD (Teklad Research'ten% 0.2 kolesterol diyeti ile yüksek fruktozlu mısır şurubu eşdeğerleri ile takviye edilmiş) ile beslenen farelerde, fibroz ile birlikte NASH gelişmiştir (Machado ve ark., 2015, 2016). Bununla birlikte, Machado ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, bu diyetin tüketimi hepatik inflamasyona ve fibroza yol açmıştır, ancak yalnızca 8 hafta boyunca MCD diyeti ile beslenen farelerden daha düşük bir dereceye ulaşmıştır (Machado ve ark., 2015). Machado ve arkadaşları tarafından yapılan farklı bir çalışmada, bu diyet vücut ağırlığında ve abdominal yağ dokusunda artış, serum kolesterol ve trigliserit seviyelerinde artış, glukoz intoleransı ve insülin direnci ile sonuçlanmıştır (Machado ve ark., 2016). Farelerin tip 2 diabetes mellitus gelişimi gözlenmiştir (Machado ve ark., 2015). Fruktoz ve glikozun (yüksek fruktozlu mısır şurubu eşdeğeri) bir HFD ve yüksek kolesterol diyetine eklenmesi, hem fibrozlu NASH hem de metabolik sendromla sonuçlanmaktadır ve bu WD fare modelini klinik önemi nedeniyle yararlı bir araç haline getirmektedir. Jiang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, WD ile beslenen farelerde (% 40 enerji, yağdan,% 12 doymuş yağ,% 2 kolesterol ve yüksek fruktozlu mısır şurubu ile desteklenmiş), hepatosit balonlaşması, lipoapoptoz, nekroinflamasyon, steatoz, fibroz gelişmiştir (Jiang ve ark., 2013).

Ek olarak, bazı çalışmalar, WT farelerini 16 hafta boyunca WD ile besledikten sonra, obezite ve insülin direnci dahil olmak üzere metabolik sendromun göstergesi olan özelliklerinin indüklendiğini göstermiştir (Jiang ve ark., 2013; Mells ve ark., 2015). Mells ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada,% 0.2 kolesterol ile veya kolesterol olmadan HFD (yağdan% 45 kalori ve yağın% 30'u kısmen hidrojene bitkisel yağ ile) beslenen fareler fibroz geliştirdi, ancak fibroz göstergeleri ve artmış profibrotik sitokin, leptin ve IL-6 seviyeleri, kolesterol içermeyen WD'ye karşı kolesterol ile WD ile beslenen farelerde mevcuttu (Mells ve ark., 2015). Böylelikle, farelere 16 hafta boyunca verilen yüksek yağ, yüksek fruktozlu mısır şurubu ve yüksek kolesterolden oluşan bir WD, kolesterolsüz aynı diyete kıyasla artan derecelerde fibroz ile sonuçlandı. Benzer şekilde, Ichimura ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, Sprague-Dawley sıçanlarında 18 hafta boyunca HFD ve yüksek kolesterol diyeti (% 1.25 veya% 2.5 kolesterolden oluşan) beslenen NASH ve ayrıca siroz gelişti, ancak aynı süre boyunca kolesterolsüz bir HFD ile beslenen sıçanlar sadece hepatik steatoz ve fibroz olmaksızın iltihaplanma geliştirdi (Ichimura ve ark., 2017). İlginç bir şekilde, insanlarda diyet kolesterolünün serum kolesterol düzeylerini önemli ölçüde etkilemediği, dolayısıyla metabolik sendrom üzerinde daha az etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Hegsted, Ausman, Johnson, ve Dallal, 1993; Keys, 1984). Diyet kolesterolünün insan NAYKH hastalığının ilerlemesi üzerindeki etkisi belirsizliğini korumaktadır.

Kimyasallar

NAYKH modelinde aenyaygın kullanılan kimyasal karbonterta klorürdür (CCl_4). CCl_4, sitokrom P450 enzimleri tarafından karaciğerde metabolize edilir ve son derece reaktif bir tri klorometil (CCl_3) radikaline dönüştürülür ve sonuçta hepatotoksik hasar, iltihaplanma ve fibroza yol açar (Weber, Boll, ve Stampfl, 2003).

Genel olarak CCl4, sıçanlara veya farelere intraperitoneal enjeksiyon veya inhalasyon yoluyla uygulanır. Alternatif olarak, bu yolu kullanan ölüm oranlarına ilişkin karışık raporlar olmasına rağmen, oral gavaj yoluyla da verilebilir. İntraperitoneal enjeksiyon CCl_4, mineral veya bitkisel yağda çözülür ve genellikle haftada 2-3 kez sıçanlara veya farelere intraperitoneal olarak enjekte edilir. CCl_4, NAYKH modellerinin oluşturulmasında genellikle HFD gibi obejenik diyetlere eke olarak kullanılmaktadır (Kubota ve ark., 2013; Maeso-Díaz ve ark., 2019; Tsuchida ve ark., 2018). CCl_4 uygulaması, HFD'nin tetiklediği NASH'ın fibrozise gelişimini güçlendirmektedir. HFD beslenmeye ek olarak 12 hafta CCl_4 uygulamasının hayvanlarda hepatik steatoz, inflamatuar hücre birikimi, hepatoselüler balonlaşma, fibroz ve artmış serum aminotransferaz seviyelerini indüklediği görülmüştür (Kubota ve ark., 2013). Arıca CCl_4 HFD kombine uygulamasının belirgin fibroza ve siroza yol açtığını

göstermektedir. HFD beslemesine CCl_4 tedavisinin eklenmesi, vücut ağırlığı, kolesterol ve insülin / glukoz seviyelerinde tipik HFD kaynaklı artışları zayıflatmasına rağmen ilerleyici NASH benzeri histoloji geliştirdi. Son olarak, RNA dizilimi ile karaciğerin global transkriptom profillemesi, 12/24. haftalarda WD/CCl_4 kemirgenlerindeki düzensiz moleküler yolakların, hafif / ilerlemiş insan NASH ile karşılaştırılabilir olduğunu gösterdi.

İncelenen hayvan modellerinin tümü, NAYKH'nin tam hastalık spektrumunu temsil etmede bireysel sınırlamalara sahiptir. Bazıları NAYKH'nin histopatolojisini kopyalar, ancak fizyolojik özellikleri değil ve diğerleri fizyolojik özellikleri kopyalar, ancak histopatolojiyi kopyalamaz. Eksikliklerine rağmen, NAYKH'nin patogenezini ve ilerlemesini incelemek ve bu derlemede bahsedilenlerin gösterdiği gibi potansiyel tedavi hedeflerini ortaya çıkarmak için yararlı araçlardır. Bununla birlikte, hastalık spektrumunu daha iyi taklit eden daha doğru hayvan modelleri gereklidir ve daha fazla araştırma gerektirir.

KAYNAKÇA

Anstee, Q. M., & Goldin, R. D. (2006, February). Mouse models in non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis research. *International Journal of Experimental Pathology*, Vol. 87, pp. 1–16. Int J Exp Pathol. https://doi.org/10.1111/j.0959-9673.2006.00465.x

Araya, J., Rodrigo, R., Videla, L. A., Thielemann, L., Orellana, M., Pettinelli, P., & Poniachik, J. (2004). Increase in long-chain polyunsaturated fatty acid n-6/n-3 ratio in relation to hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Clinical Science*, *106*(6), 635–643. https://doi.org/10.1042/CS20030326

Bai, T., Yang, Y., Wu, Y. L., Jiang, S., Lee, J. J., Lian, L. H., & Nan, J. X. (2014). Thymoquinone alleviates thioacetamide-induced hepatic fibrosis and inflammation by activating LKB1-AMPK signaling pathway in mice. *International Immunopharmacology*, *19*(2), 351–357. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2014.02.006

Bradbury, M. W., & Berk, P. D. (2004, August). Lipid metabolism in hepatic steatosis. *Clinics in Liver Disease*, Vol. 8, pp. 639–671. Clin Liver Dis. https://doi.org/10.1016/j.cld.2004.04.005

Brunt, E. M., Janney, C. G., Di Bisceglie, A. M., Neuschwander-Tetri, B. A., & Bacon, B. R. (1999). Nonalcoholic steatohepatitis: A proposal for grading and staging the histological lesions. *American Journal of Gastroenterology*, *94*(9), 2467–2474. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.01377.x

Brunt, E. M., Kleiner, D. E., Wilson, L. A., Unalp, A., Behling, C. E., Lavine, J. E., … Yates, K. (2009). Portal chronic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): A histologic marker of advanced NAFLD - Clinicopathologic correlations from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network. *Hepatology*, *49*(3), 809–820. https://doi.org/10.1002/hep.22724

Brunt, E. M., & Tiniakos, D. G. (2010). Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*, Vol. 16, pp. 5286–5296. Baishideng Publishing Group Co. https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i42.5286

Bu, F. T., Chen, Y., Yu, H. X., Chen, X., Yang, Y., Pan, X. Y., … Li, J. (2018). SENP2 alleviates CCl4-induced liver fibrosis by promoting activated hepatic stellate cell apoptosis and reversion. *Toxicology Letters*, *289*, 86–98. https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2018.03.010

Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J. E., Charlton, M., Cusi, K., Rinella, M., … Sanyal, A. J. (2018). The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, *67*(1), 328–357. https://doi.org/10.1002/hep.29367

Day, C. P. (2002). Pathogenesis of steatohepatitis. *Bailliere's Best Practice and Research in Clinical Gastroenterology*, *16*(5), 663–678. https://doi.org/10.1053/bega.2002.0333

Dentin, R., Girard, J., & Postic, C. (2005). Carbohydrate responsive element binding protein (ChREBP) and sterol regulatory element binding protein-1c (SREBP-1c): Two key regulators of glucose metabolism and lipid synthesis in liver. *Biochimie*, *87*(1 SPEC. ISS.), 81–86. Elsevier. https://doi.org/10.1016/j.biochi.2004.11.008

Diehl, A. M., & Day, C. (2017). Cause, Pathogenesis, and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *New England Journal of Medicine*, *377*(21), 2063–2072. https://doi.org/10.1056/nejmra1503519

Dorn, C., Engelmann, J. C., Saugspier, M., Koch, A., Hartmann, A., Müller, M., … Hellerbrand, C. (2014). Increased expression of c-Jun in nonalcoholic fatty liver disease. *Laboratory Investigation*, *94*(4), 394–408. https://doi.org/10.1038/labinvest.2014.3

Dowman, J. K., Tomlinson, J. W., & Newsome, P. N. (2009, November 13). Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *QJM*, Vol. 103, pp. 71–83. QJM. https://doi.org/10.1093/qjmed/hcp158

Dowman, Joanna K., Hopkins, L. J., Reynolds, G. M., Nikolaou, N., Armstrong, M. J., Shaw, J. C., … Newsome, P. N. (2014). Development of hepatocellular carcinoma in a murine model of nonalcoholic steatohepatitis induced by use of a high-fat/fructose diet and sedentary lifestyle. *American Journal of Pathology*, *184*(5), 1550–1561. https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.01.034

Drescher, H. K., Weiskirchen, R., Fülöp, A., Hopf, C., De San Román, E. G., Huesgen, P. F., … Kroy, D. C. (2019). The Influence of Different Fat Sources on Steatohepatitis and Fibrosis Development in the Western Diet Mouse Model of Non-alcoholic Steatohepatitis (NASH). *Frontiers in Physiology*, *10*(JUN). https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00770

Eccleston, H. B., Andringa, K. K., Betancourt, A. M., King, A. L., Mantena, S. K., Swain, T. M., … Bailey, S. M. (2011). Chronic exposure to a high-fat diet induces hepatic steatosis, impairs nitric oxide bioavailability, and modifies the mitochondrial proteome in mice. *Antioxidants and Redox Signaling*, *15*(2), 447–459. https://doi.org/10.1089/ars.2010.3395

Farrell, G. C., & Larter, C. Z. (2006, February). Nonalcoholic fatty liver disease: From steatosis to cirrhosis. *Hepatology*, Vol. 43. Hepatology. https://doi.org/10.1002/hep.20973

Farrell, G., Schattenberg, J. M., Leclercq, I., Yeh, M. M., Goldin, R., Teoh, N., & Schuppan, D. (2019, May 1). Mouse Models of Nonalcoholic Steatohepatitis: Toward Optimization of Their Relevance to Human Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology*, Vol. 69, pp. 2241–2257. John Wiley and Sons Inc. https://doi.org/10.1002/hep.30333

Ganz, M., & Szabo, G. (2013, December 1). Immune and inflammatory pathways in NASH. *Hepatology International*, Vol. 7, pp. S771–S781. Springer India. https://doi.org/10.1007/s12072-013-9468-6

Gariani, K., Ryu, D., Menzies, K. J., Yi, H. S., Stein, S., Zhang, H., … Auwerx, J. (2017). Inhibiting poly ADP-ribosylation increases fatty acid oxidation and protects against fatty liver disease. *Journal of Hepatology*, *66*(1), 132–141. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.08.024

George, J., Pera, N., Phung, N., Leclercq, I., Hou, J. Y., & Farrell, G. (2003). Lipid peroxidation, stellate cell activation and hepatic fibrogenesis in a rat model of chronic steatohepatitis. *Journal of Hepatology*, *39*(5), 756–764. https://doi.org/10.1016/S0168-8278(03)00376-3

Hamel, F. G., Bennett, R. G., Upward, J. L., & Duckworth, W. C. (2001). Insulin inhibits peroxisomal fatty acid oxidation in isolated rat hepatocytes. *Endocrinology*, *142*(6), 2702–2706. https://doi.org/10.1210/endo.142.6.8178

Hansen, H. H., Feigh, M., Veidal, S. S., Rigbolt, K. T., Vrang, N., & Fosgerau, K. (2017, November 1). Mouse models of nonalcoholic steatohepatitis in preclinical drug development. *Drug Discovery Today*, Vol. 22, pp. 1707–1718. Elsevier Ltd. https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.06.007

Hegsted, D. M., Ausman, L. M., Johnson, J. A., & Dallal, G. E. (1993). Dietary fat and serum lipids: An evaluation of the experimental data. *American Journal of Clinical Nutrition*, *57*(6), 875–883. https://doi.org/10.1093/ajcn/57.6.875

Heindryckx, F., Colle, I., & Van Vlierberghe, H. (2009, August). Experimental mouse models for hepatocellular carcinoma research. *International Journal of Experimental Pathology*, Vol. 90, pp. 367–386. Int J Exp Pathol. https://doi.org/10.1111/j.1365-2613.2009.00656.x

Henkel, J., Coleman, C. D., Schraplau, A., Jöhrens, K., Weber, D., Castro, J. P., … Püschel, G. P. (2017). Induction of steatohepatitis (NASH) with insulin resistance in wild-type B6 mice by a western-type diet containing soybean oil and cholesterol. *Molecular Medicine*, *23*, 70–82. https://doi.org/10.2119/molmed.2016.00203

Hosseini, Z., Whiting, S. J., & Vatanparast, H. (2016, December 1). Current evidence on the association of the metabolic syndrome and dietary patterns in a global perspective. *Nutrition Research Reviews*, Vol. 29, pp. 152–162. Cambridge University Press. https://doi.org/10.1017/S095442241600007X

Ibrahim, S. H., Hirsova, P., Malhi, H., & Gores, G. J. (2016, May 1). Animal Models of Nonalcoholic Steatohepatitis: Eat, Delete, and Inflame. *Digestive Diseases and Sciences*, Vol. 61, pp. 1325–1336. Springer New York LLC. https://doi.org/10.1007/s10620-015-3977-1

Ichimura, M., Masuzumi, M., Kawase, M., Sakaki, M., Tamaru, S., Nagata, Y., … Omagari, K. (2017). A diet-induced Sprague–Dawley rat model of nonalcoholic steatohepatitis-related cirrhosis. *Journal of Nutritional Biochemistry*, *40*, 62–69. https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2016.10.007

Itagaki, H., Shimizu, K., Morikawa, S., Ogawa, K., & Ezaki, T. (2013). Morphological and functional characterization of non-alcoholic fatty liver disease induced by a methionine-choline-deficient diet in C57BL/6 mice. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, *6*(12), 2683–2696. Retrieved from www.ijcep.com/

Jensen, T., Abdelmalek, M. F., Sullivan, S., Nadeau, K. J., Green, M., Roncal, C., … Johnson, R. J. (2018, May 1). Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*, Vol. 68, pp. 1063–1075. Elsevier B.V. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.01.019

Jiang, J. X., Chen, X., Fukada, H., Serizawa, N., Devaraj, S., & Török, N. J. (2013). Advanced glycation endproducts induce fibrogenic activity in nonalcoholic steatohepatitis by modulating TNF-α-converting enzyme activity in mice. *Hepatology*, *58*(4), 1339–1348. https://doi.org/10.1002/hep.26491

Kanuri, G., & Bergheim, I. (2013). In vitro and in vivo models of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *International Journal of Molecular Sciences*, Vol. 14, pp. 11963–11980. Int J Mol Sci. https://doi.org/10.3390/ijms140611963

Kawasaki, T., Igarashi, K., Koeda, T., Sugimoto, K., Nakagawa, K., Hayashi, S., … Yamanouchi, T. (2009). Rats fed fructose-enriched diets have characteristics of nonalcoholic hepatic steatosis. *Journal of Nutrition*, *139*(11), 2067–2071. https://doi.org/10.3945/jn.109.105858

Keys, A. (1984). Serum cholesterol response to dietary cholesterol. *American Journal of Clinical Nutrition*, *40*(2), 351–359. https://doi.org/10.1093/ajcn/40.2.351

Kim, S. B., Kang, O. H., Lee, Y. S., Han, S. H., Ahn, Y. S., Cha, S. W., … Kwon, D. Y. (2016). Hepatoprotective effect and synergism of bisdemethoycurcumin against MCD diet-Induced nonalcoholic fatty liver disease in mice. *PLoS ONE*, *11*(2). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147745

Kohli, R., Kirby, M., Xanthakos, S. A., Softic, S., Feldstein, A. E., Saxena, V., … Seeley, R. J. (2010). High-fructose, medium chain trans fat diet induces liver fibrosis and elevates plasma coenzyme Q9 in a novel murine model of obesity and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, *52*(3), 934–944. https://doi.org/10.1002/hep.23797

Kubota, N., Kado, S., Kano, M., Masuoka, N., Nagata, Y., Kobayashi, T., … Ishikawa, F. (2013). A high-fat diet and multiple administration of carbon tetrachloride induces liver injury and pathological features associated with non-alcoholic steatohepatitis in mice. *Clinical and*

Experimental Pharmacology and Physiology, *40*(7), 422–430. https://doi.org/10.1111/1440-1681.12102

Kugelmas, M., Hill, D. B., Vivian, B., Marsano, L., & McClain, C. J. (2003). Cytokines and NASH: A pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E. *Hepatology*, *38*(2), 413–419. https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50316

Leclercq, I. A., Farrell, G. C., Schriemer, R., & Robertson, G. R. (2002). Leptin is essential for the hepatic fibrogenic response to chronic liver injury. *Journal of Hepatology*, *37*(2), 206–213. https://doi.org/10.1016/S0168-8278(02)00102-2

Lieber, C. S., Leo, M. A., Mak, K. M., Xu, Y., Cao, Q., Ren, C., … DeCarli, L. M. (2004). Model of nonalcoholic steatohepatitis. *American Journal of Clinical Nutrition*, *79*(3), 502–509. https://doi.org/10.1093/ajcn/79.3.502

Machado, M. V., Michelotti, G. A., Xie, G., De Almeida, T. P., Boursier, J., Bohnic, B., … Diehl, A. M. (2015). Mouse models of diet-induced nonalcoholic steatohepatitis reproduce the heterogeneity of the human disease. *PLoS ONE*, *10*(5). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127991

Machado, R. M., Stefano, J. T., Oliveira, C. P. M. S., Mello, E. S., Ferreira, F. D., Nunes, V. S., … Lottenberg, A. M. P. (2010). Intake of trans fatty acids causes nonalcoholic steatohepatitis and reduces adipose tissue fat content. *Journal of Nutrition*, *140*(6), 1127–1132. https://doi.org/10.3945/jn.109.117937

Machado, M. V., Michelotti, G. A., Jewell, M. L., Pereira, T. A., Xie, G., Premont, R. T., & Diehl, A. M. (2016). Caspase-2 promotes obesity, the metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. *Cell Death and Disease*, *7*(2). https://doi.org/10.1038/cddis.2016.19

Maeso-Díaz, R., Boyer-Diaz, Z., Lozano, J. J., Ortega-Ribera, M., Peralta, C., Bosch, J., & Gracia-Sancho, J. (2019). New Rat Model of Advanced NASH Mimicking Pathophysiological Features and Transcriptomic Signature of The Human Disease. *Cells*, *8*(9). https://doi.org/10.3390/cells8091062

Matsunaga, Y., Nakatsu, Y., Fukushima, T., Okubo, H., Iwashita, M., Sakoda, H., … Asano, T. (2015). LUBAC formation is impaired in the livers of mice with MCD-Dependent nonalcoholic steatohepatitis. *Mediators of Inflammation*, *2015*. https://doi.org/10.1155/2015/125380

Matsuzawa, N., Takamura, T., Kurita, S., Misu, H., Ota, T., Ando, H., … Kaneko, S. (2007). Lipid-induced oxidative stress causes steatohepatitis in mice fed an atherogenic diet. *Hepatology*, *46*(5), 1392–1403. https://doi.org/10.1002/hep.21874

Medina, J., Fernández-Salazar, L. I., García-Buey, L., & Moreno-Otero, R. (2004, August). Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Diabetes Care*, Vol. 27, pp. 2057–2066. Diabetes Care. https://doi.org/10.2337/diacare.27.8.2057

Mells, J. E., Fu, P. P., Kumar, P., Smith, T., Karpen, S. J., & Anania, F. A. (2015). Saturated fat and cholesterol are critical to inducing murine metabolic syndrome with robust nonalcoholic steatohepatitis. *Journal of Nutritional Biochemistry*, *26*(3), 285–292. https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2014.11.002

Mock, K., Lateef, S., Benedito, V. A., & Tou, J. C. (2017). High-fructose corn syrup-55 consumption alters hepatic lipid metabolism and promotes triglyceride accumulation. *Journal of Nutritional Biochemistry*, *39*, 32–39. https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2016.09.010

Nakae, D., Mizumoto, Y., Andoh, N., Tamura, K., Horiguchi, K., Endoh, T., … Konishi, Y. (1995). Comparative changes in the liver of female Fischer-344 rats after short- term feeding of a semipurified or a semisynthetic L-amino acid-defined choline-deficient diet. *Toxicologic Pathology*, *23*(5), 583–590. https://doi.org/10.1177/019262339502300504

Nakano, T., Cheng, Y. F., Lai, C. Y., Hsu, L. W., Chang, Y. C., Deng, J. Y., … Chen, C. L. (2011). Impact of artificial sunlight therapy on the progress of non-alcoholic fatty liver disease in rats. *Journal of Hepatology*, *55*(2), 415–425. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.11.028

Nieto-Vazquez, I., Fernández-Veledo, S., Krämer, D. K., Vila-Bedmar, R., Garcia-Guerra, L., & Lorenzo, M. (2008, July). Insulin resistance associated to obesity: The link TNF-alpha. *Archives of Physiology and Biochemistry*, Vol. 114, pp. 183–194. Arch Physiol Biochem. https://doi.org/10.1080/13813450802181047

Pessayre, D., Berson, A., Fromenty, B., & Mansouri, A. (2001). Mitochondria in steatohepatitis. *Seminars in Liver Disease*, Vol. 21, pp. 57–69. Thieme Medical Publishers, Inc. https://doi.org/10.1055/s-2001-12929

Petta, S., Muratore, C., & Craxì, A. (2009, September). Non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis: The present and the future. *Digestive and Liver Disease*, Vol. 41, pp. 615–625. Dig Liver Dis. https://doi.org/10.1016/j.dld.2009.01.004

Promrat, K., Kleiner, D. E., Niemeier, H. M., Jackvony, E., Kearns, M., Wands, J. R., … Wing, R. R. (2010). Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, *51*(1), 121–129. https://doi.org/10.1002/hep.23276

Ramadori, P., Weiskirchen, R., Trebicka, J., & Streetz, K. (2015). Mouse models of metabolic liver injury. *Laboratory Animals*, *49*(1 Suppl), 47–58. https://doi.org/10.1177/0023677215570078

Reddy, J. K. (2001). Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis III. Peroxisomal β-oxidation, PPARα, and steatohepatitis. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*, *281*(6 44-6). https://doi.org/10.1152/ajpgi.2001.281.6.g1333

Rinella, M. E., Elias, M. S., Smolak, R. R., Fu, T., Borensztajn, J., & Green, R. M. (2008). Mechanisms of hepatic steatosis in mice fed a lipogenic methionine choline-deficient diet. *Journal of Lipid Research*, *49*(5), 1068–1076. J Lipid Res. https://doi.org/10.1194/jlr.M800042-JLR200

Rizzo, M., Montalto, G., & Vinciguerra, M. (2014). Editorial: Exploring Lipid-related Treatment Options for the Treatment of NASH. *Current Vascular Pharmacology*, *12*(5), 741–744. https://doi.org/10.2174/15701611120514 0926155515

Rolla, S., Alchera, E., Imarisio, C., Bardina, V., Valente, G., Cappello, P., … Carini, R. (2016). The balance between IL-17 and IL-22 produced by liver-infiltrating T-helper cells critically controls NASH development in mice. *Clinical Science*, *130*(3), 193–203. https://doi.org/10.1042/CS20150405

Sahai, A., Malladi, P., Pan, X., Paul, R., Melin-Aldana, H., Green, R. M., & Wittington, P. F. (2004). Obese and diabetic db/db mice develop marked liver fibrosis in a model of nonalcoholic steatohepatitis: Role of short-form leptin receptors and osteopontin. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*, *287*(5 50-5). https://doi.org/10.1152/ajpgi.00199.2004

Sanyal, A. J., Campbell-Sargent, C., Mirshahi, F., Rizzo, W. B., Contos, M. J., Sterling, R. K., … Clore, J. N. (2001). Nonalcoholic steatohepatitis: Association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology*, *120*(5), 1183–1192. https://doi.org/10.1053/gast.2001.23256

Savard, C., Tartaglione, E. V., Kuver, R., Haigh, W. G., Farrell, G. C., Subramanian, S., … Ioannou, G. N. (2013). Synergistic interaction of dietary cholesterol and dietary fat in inducing experimental steatohepatitis. *Hepatology*, *57*(1), 81–92. https://doi.org/10.1002/hep.25789

Schierwagen, R., Maybüchen, L., Zimmer, S., Hittatiya, K., Bäck, C., Klein, S., … Trebicka, J. (2015). Seven weeks of Western diet in apolipoprotein-E-deficient mice induce metabolic syndrome and non-alcoholic steatohepatitis with liver fibrosis. *Scientific Reports*, *5*. https://doi.org/10.1038/srep12931

Starley, B. Q., Calcagno, C. J., & Harrison, S. A. (2010, May). Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: A weighty connection. *Hepatology*, Vol. 51, pp. 1820–1832. Hepatology. https://doi.org/10.1002/hep.23594

Stojsavljević, S., Gomerčić Palčić, M., Virović Jukić, L., Smirčić Duvnjak, L., & Duvnjak, M. (2014, December 28). Adipokines and proinflammatory cytokines, the key mediators in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*, Vol. 20, pp. 18070–18091. World J Gastroenterol. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i48.18070

Subramanian, S., Goodspeed, L., Wang, S., Kim, J., Zeng, L., Ioannou, G. N., … Chait, A. (2011). Dietary cholesterol exacerbates hepatic steatosis and inflammation in obese LDL receptor-deficient mice. *Journal of Lipid Research*, *52*(9), 1626–1635. https://doi.org/10.1194/jlr.M016246

Takahashi, Y., Soejima, Y., & Fukusato, T. (2012). Animal models of nonalcoholic fatty liver disease/ nonalcoholic steatohepatitis. *World Journal of Gastroenterology*, Vol. 18, pp. 2300–2308. Baishideng Publishing Group Co. https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i19.2300

Tandra, S., Yeh, M. M., Brunt, E. M., Vuppalanchi, R., Cummings, O. W., Ünalp-Arida, A., … Chalasani, N. (2011). Presence and significance of microvesicular steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*, *55*(3), 654–659. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.11.021

Tilg, H., & Moschen, A. R. (2010). Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: The multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology*, *52*(5), 1836–1846. https://doi.org/10.1002/hep.24001

Tosello-Trampont, A. C., Landes, S. G., Nguyen, V., Novobrantseva, T. I., & Hahn, Y. S. (2012). Kuppfer cells trigger nonalcoholic steatohepatitis development in diet-induced mouse model through tumor necrosis factor-α production. *Journal of Biological Chemistry*, *287*(48), 40161–40172. https://doi.org/10.1074/jbc.M112.417014

Trak-Smayra, V., Paradis, V., Massart, J., Nasser, S., Jebara, V., & Fromenty, B. (2011). Pathology of the liver in obese and diabetic ob/ob and db/db mice fed a standard or high-calorie diet. *International Journal of Experimental Pathology*, *92*(6), 413–421. https://doi.org/10.1111/j.1365-2613.2011.00793.x

Tsuchida, T., Lee, Y. A., Fujiwara, N., Ybanez, M., Allen, B., Martins, S., … Friedman, S. L. (2018). A simple diet- and chemical-induced murine NASH model with rapid progression of steatohepatitis, fibrosis and liver cancer. *Journal of Hepatology*, *69*(2), 385–395. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.011

Vergnes, L., Phan, J., Strauss, M., Tafuri, S., & Reue, K. (2003). Cholesterol and Cholate Components of an Atherogenic Diet Induce Distinct Stages of Hepatic Inflammatory Gene Expression. *Journal of Biological Chemistry*, *278*(44), 42774–42784. https://doi.org/10.1074/jbc.M306022200

Wang, M., Zhang, X., Xiong, X. I., Yang, Z., Li, P., Wang, J., … Hoffman, R. M. (2016). Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Reverse Liver Damage in a Carbon Tetrachloride-induced Mouse Model of Chronic Liver Injury. *In Vivo (Athens, Greece)*, *30*(3), 187–193.

Wang, Y., Li, J., Zhuge, L., Su, D., Yang, M., Tao, S., & Li, J. (2014). Comparison between the efficacies of curcumin and puerarin in C57BL/6 mice with steatohepatitis induced by a methionine- and choline-deficient diet. *Experimental and Therapeutic Medicine*, *7*(3), 663–668. https://doi.org/10.3892/etm.2013.1461

Weber, L. W. D., Boll, M., & Stampfl, A. (2003). Hepatotoxicity and mechanism of action of haloalkanes: Carbon tetrachloride as a toxicological model. *Critical Reviews in Toxicology*, Vol. 33, pp. 105–136. CRC Press LLC. https://doi.org/10.1080/713611034

Wehr, A., Baeck, C., Ulmer, F., Gassler, N., Hittatiya, K., Luedde, T., … Tacke, F. (2014). Pharmacological inhibition of the chemokine CXCL16 diminishes liver macrophage infiltration and steatohepatitis in chronic hepatic injury. *PLoS ONE*, *9*(11). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112327

Wei, G., An, P., Vaid, K. A., Nasser, I., Huang, P., Tan, L., … Popov, Y. V. (2020). Comparison of murine steatohepatitis models identifies a dietary intervention with robust fibrosis, ductular reaction, and rapid progression to cirrhosis and cancer. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*, *318*(1), G174–G188. https://doi.org/10.1152/AJPGI.00041.2019

Wiernsperger, N. (2013, October 10). Hepatic function and the cardiometabolic syndrome. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, Vol. 6, pp. 379–388. Dove Medical Press Ltd. https://doi.org/10.2147/DMSO.S51145

Wolf, M. J., Adili, A., Piotrowitz, K., Abdullah, Z., Boege, Y., Stemmer, K., … Heikenwalder, M. (2014). Metabolic activation of intrahepatic CD8+ T cells and NKT cells causes nonalcoholic steatohepatitis and liver cancer via cross-talk with hepatocytes. *Cancer Cell*, *26*(4), 549–564. https://doi.org/10.1016/j.ccell.2014.09.003

Wong, V. W. S., Wong, G. L. H., Choi, P. C. L., Chan, A. W. H., Li, M. K. P., Chan, H. Y., … Chan, H. L. Y. (2010). Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: A prospective study with paired liver biopsies at 3 years. *Gut*, *59*(7), 969–974. https://doi.org/10.1136/gut.2009.205088

Yamada, T., Obata, A., Kashiwagi, Y., Rokugawa, T., Matsushima, S., Hamada, T., … Abe, K. (2016). Gd-EOB-DTPA-enhanced-MR imaging in the inflammation stage of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in mice. *Magnetic Resonance Imaging*, *34*(6), 724–729. https://doi.org/10.1016/j.mri.2016.03.009

Yang, S. Q., Lin, H. Z., Lane, M. D., Clemens, M., & Diehl, A. M. (1997). Obesity increases sensitivity to endotoxin liver injury: Implications for the pathogenesis of steatohepatitis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *94*(6), 2557–2562. https://doi.org/10.1073/pnas.94.6.2557

Younossi, Z. M., Koenig, A. B., Abdelatif, D., Fazel, Y., Henry, L., & Wymer, M. (2016). Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*, *64*(1), 73–84. https://doi.org/10.1002/hep.28431

Zhang, X., Han, J., Man, K., Li, X., Du, J., Chu, E. S. H., … Yu, J. (2016). CXC chemokine receptor 3 promotes steatohepatitis in mice through mediating inflammatory cytokines, macrophages and autophagy. *Journal of Hepatology*, *64*(1), 160–170. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.09.005

Zhong, F., Zhou, X., Xu, J., & Gao, L. (2020, September 1). Rodent Models of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Digestion*, Vol. 101, pp. 522–535. S. Karger AG. https://doi.org/10.1159/000501851

Bölüm 27

SİSTEMİK HASTALIKLARDA ORTODONTİK TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Ezgi KÖSEN[1]
Ezgi SUNAL AKTÜRK[2]

1 Diş Hekimi, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Anabilim Dalı, Istanbul, Türkiye, ezgikosen@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0002-5487-8682)
2 Dr. Öğretim Üyesi, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Anabilim Dalı, Istanbul, Türkiye, sunalezgi@gmail.com (https://orcid.org/0000-0001-8192-2784).

1.GİRİŞ

Son zamanlarda ortodontik tedavi için başvuran kişi sayısında artış yaşanmaktadır. Tedavi için başvuran hastaların içinde tıbbi açıdan risk grubunda bulunan veya var olan hastalık sebebi ile devamlı ilaç alan kişiler de bulunmaktadır (Patel, Burden, & Sandler, 2009). Ortodontik tedavi tüm hastalar ve özellikle kronik tıbbi hastalıkları olanlar için seçici bir prosedür olarak uygulanmaktadır (Shaw, Rees, Dawe, & Charles, 1985). Ancak dişlerin ortodontik anlamda düzeltilmesinin bireyin öz güvenine ve sosyal ilişkilerine önemli katkıda bulunduğuna dair kanıtlar mevcuttur (Hatfield, 1980).

1.1 Risk Faktörleri ve Ortodontik Tedaviler

Ortodontik tedavinin mevcut risklerinin değerlendirmek için uygulanacak olan prosedürleri iki farklı gruba ayırmak uygundur. Bunlardan birincisi diş çekimi, subgingival dokulara ortodontik molar bantlarının yerleştirilmesi ve ortognatik cerrahiyi içeren kanama ve geçici bakteriyemi oluşturan invaziv prosedürlerdir. Diğeri ise ölçü alınması, direkt bonding sabit apareylerin yerleştirilmesi, hareketli apareylere yapılan ilaveler gibi herhangi bir kanama riski bulunmayan invaziv olmayan prosedürlerdir. Ağız içinde kullanılan ortodontik aletler kullanım esnasında kesik, delinme yarasına sebep olabilir ve kazara invaziv hale gelebilmektedir. Fakat çoğunlukla uygulanan bir ortodontik tedavi tıbbi açıdan riskli hastalar için bile invaziv olmayan bir protokoldür (van Venrooy & Proffit, 1985). Ortodontistler mevcut bir sağlık sorunu durumunda tedavi protokollerinin nasıl yönlenmesi gerektiği konusunda bilinçli olmalıdır (Patel et al., 2009). Bir ortodontik tedaviyi mümkün olabildiğince invaziv olmayan hale getirmeye çalışmak tıbbi açıdan risk grubunda bulunan hastalar için önemli bir adımdır (van Venrooy & Proffit, 1985).

2. KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

2.1 Enfektif Endokardit

Enfektif endokardit kalpte veya kan damarlarındaki endotelde oluşan enfeksiyon sonucu oluşmaktadır. Özellikle kalp kapakçıkları enfektif endokardite karşı hassas yapılardır fakat bu durum ventriküller ve pulmoner arterlerde bulunan tüm endotelyal kaplı yüzeyleri etkileyebilmektedir (Schwann et al., 2011). Profilaksi uygulaması oral mukozal bütünlüğü bozacak veya gingival dokularda müdahaleye sebep olabilecek ortodontik uygulamalar için önerilmektedir (Wilson et al., 2007).

2.1.1 Enfektif Endokardit ve Ortodontik Tedavi Yaklaşımları

Riski belirlemek ve yapılacak ortodontik tedavi prosedürüne uygun antibiyotik uygulanması için hastanın kardiyoloğu ile tedavi öncesinde konsültasyon yapılmalıdır.

- Amoksisilin (2 gr ağızdan yetişkinler için; 50mg/kg ağızdan çocuklar için) ilk seçenektir.
- Penisiline alerji durumunda ise klindamisin (yetişkinler için 600 mg, çocuklar için 20mg/kg) kullanılabilir.
- Ortodontik tedavi sırasında iyi bir ağız hijyeni sağlanmalı ve takibi yapılmalıdır.
- Metal ligatürler yeri elastomerik ligatürler güvenlik sebebi ile tercih edilmelidir.
- Tüpler ve kancalar gibi kesici kenarlı yüzeyler düzleştirilmesi ve polisaj yapılmalıdır.
- Artan, taşan yapıştırıcılar temizlenmelidir.

Nance ve akrilikli hızlı genişletme apareyleri diş etinde iritasyona sebep olabileceği için çoğunlukla tercih edilmemelidir (Wilson et al., 2007).

3. HEMATOLOJİK HASTALIKLAR

3.1 Trombositopeni

Trombositopeni kemik iliğindeki bozulma sonucu kandaki trombosit sayısının azalmasından kaynaklanmaktadır. Bunun nedeni kemik iliğinde malignite (lösemi) veya bir otoimmün hastalıktan (aplastik anemi) kaynaklanıyor olabilir. İyi bir oral hijyene rağmen gingival dokularda spontan kanama löseminin erken dönem belirtileri arasında düşünülmektedir (Sheller & Williams, 1996). Çocuklarda lösemi için kemoterapi veya radyoyerapi uygulanması tedavi sonrasında büyümelerinde gecikmeye neden olabilir. Aynı zamanda dental ve kroniyofasiyal gelişimlerini de etkiler. Bunun sonucunda alt çenede gerilik, kısa vertikal yüz boyutları, alveoler kemik yüksekliğinde azalma, anormal kök gelişimi, "V" şeklinde kökler ve mikrodonti meydana gelebilmektedir (Mituś-Kenig, Łoboda, Marcinkowska-Mituś, Durka-Zajac, & Pawłowska, 2015; Schwann et al., 2011).

3.1.1 Trombositopeni ve Ortodontik Tedavi Yaklaşımları

Ortodontik tedavi öncesi hastaya lösemi teşhisi konulmuşsa ortodontik tedavi kemoterapi tamamlanıncaya kadar ve kemik iliği naklinden en az iki yıl sonraya ertelenmelidir (Sheller & Williams, 1996). Bu uygulama potansiyel nüks riskinin azaldığından ve hastanın artık immünsüpresif ilaçları almayacağından emin olmak içindir (Schwann et al., 2011).

Eğer lösemi teşhisi ortodontik tedavi sırasında koyulduysa ortodontist kanama, iritasyon veya enfeksiyona sebep olabilecek her türlü ortodontik apareyi ağız ortamından derhal uzaklaştırmalıdır (Sonis, 2004). Hasta tarafından rahatça kullanılıp tolere edilebilen çıkarılabilir bir retainer

kullanılabilir. Ortodontik tedaviye gerekli olan diğer tüm tedaviler tamamlandıktan sonra tekrardan başlanabilir (Sheller & Williams, 1996).

Şeffaf plak uygulamaları bu hastalar için en iyi seçenektir (Dillon, 2015; Schwann et al., 2011).

İrritasyon yapmayan ortodontik apareyler mukozal irritasyon riskini azaltmaktadır. Mukozal irritasyonlara karşı koruma silikon veya mum kullanılarak arttırılmalıdır (Dahllöf & Huggare, 2004; Mituś-Kenig et al., 2015).

Ortodontik mekanikler kök rezorpsiyon riskini en aza indirmek için basit, hafif kuvvetlerle, minimalize bir şekilde uygulanmalıdır (Mituś-Kenig et al., 2015).

Ortodontist tedavi sonunda sınırlı sonuçları kabul etmeli, sınırlı kan dolaşımı sonucu osteoradyonekroz riski sebebi ile mandibula yerine maksillada tedavi uygulamalıdır (Dahllöf & Huggare, 2004).

İskeletsel Sınıf II maloklüzyonun tedavisinden büyüme modifikasyonunun kullanılması radyoterapi nedeniyle baskılanan büyüme sonucu şüphelidir (Dahllöf & Huggare, 2004).

Kök rezorpsiyon riskinin artması nedeni ile aktif ortodontik tedaviden altı ay sonra apikal x-ray alınmalıdır. Eğer köklerde rezorpsiyon gözlenirse tedavi üç ay için durdurulmalıdır. Tüm apareyler pasif olacak şekilde düzenlenmeli ve aktif ortodontik hareket vermemelidir (Dahllöf & Huggare, 2004).

Kanserden kurtulanlar için nikel içermeyen braketler önerilmektedir. Paslanmaz çelik serbest radikal salınımı olmakta böylece sitotoksisite oluşturmaktadır. Bu hastalar için büyük bir endişe kaynağı oluşturmaktadır çünkü zaten bu hastaların immün sistemi baskılanmış ve enfeksiyonlara karşı dirençleri azalmıştır (Mishra, 2017).

Devamlı manyetik rezonans ile görüntüleme yapılması gereken kanser savaşçılarının ağız ortamında bulunan çelik braket ve ark telleri görüntü üzerinde distorsiyonları sebep olmaktadır. Bu sebeple estetik braketler veya şeffaf plak tedavisi görüntü üzerinde minimal distorsiyonla sonuçlandığı için önerilmektedir (Mituś-Kenig et al., 2015).

3.2 Hemofili

Hemofili, en sık görülen doğuştan kanama bozukluğudur ve bu hastalık kan pıhtılaşma faktörlerinden birinin eksikliği sebebi ile oluşmaktadır. Bu hastalar verimli bir şekilde pıhtı oluşturamamaktadır. Hemofilinin ciddiyeti bu pıhtılaşma faktörünün miktarına bağlıdır. Normal pıhtılaşma faktörleri %50 ile %150 arasında değişmektedir. Hemofili A ve B, sırasıyla faktör VIII ve IX eksikliği sebebi ile oluşmakta, Von Willebrand hastalığı

ise , Von Willebrand faktöründeki bir kusurdan kaynaklanmaktadır (Sonis, 2004). Ağız belirtilerine bakıldığında sıklıkla ağızda dişeti ve çekim sonrası kanamalar şeklinde kendini gösteren birden fazla bölgeden kanama ile karakterizedir. Kanama atakları genelde şiddetli hemofili vakalarında görülmekle beraber orta ve hafif şiddetli vakalarda da minimal derecede gözlenmektedir (Shaheen et al., 2019).

3.2.1 Hemofili ve Ortodontik Tedavi Yaklaşımları

Ortodontik tedavi bu hastalar için kontrendike değildir (Grossman, 1975).

Oral hijyen iyi bir şekilde sağlanmalı ve tedavi boyunca korunup korunmadığına dair kontrol edilmelidir.

Mukozal irritasyona sebep olabilecek ortodontik uygulamalar ortodontist tarafından minimalize edilmelidir.

Keskin kenarlar bizote edilmeli, uzun kalan ark telleri kesilmelidir. Self-ligating braket sistemlerinin geleneksel tipleri tercih edilmelidir (Burden, Mullally, & Sandler, 2001). Ark telleri metal ligatür yerine elastomerik ligatürler ile bağlanmalıdır. Tedavi mümkün olan en kısa zamanda tamamlanmalıdır (Sonis, 2004). Hareketli aygıtlar irritasyonlara sebep olabilir bu nedenle sabit ortodontik aygıtlar tercih edilmelidir (Burden et al., 2001). Tedavi planlamasında mümkünse çekimsiz planlama yapılmalıdır (Mishra, 2017).

Steroidal olmayan antienflamatuar ilaç kullanımı trombosit agregasyonu sonucu kanama da artışa sebep olabileceğinden ağrı kontrolü için tercih edilmemeli ve önerilmemelidir. Asetaminofen daha güvenilir bir alternatiftir (J. N. Kumar, Kumar, Varadarajan, & Sharma, 2007).

Ağız içi fotoğraf alımı sırasında yumuşak doku travmasını minimalize edebilmek için metal olmayan bir aparat kullanılmalıdır. Bonding sırasında tükürük emici ağız tabanına yerleştirilen gazlı bez üzerine konumlandırılmalıdır (J. N. Kumar et al., 2007).

Şeffaf plaklar gingival irritasyonu engellemek için kenarlarından dikkatli bir şekilde trimlenmelidir (Dillon, 2015).

3.3 Orak Hücreli Anemi

Orak hücreli anemi anormal kırmızı kan hücrelerinin oluşumuna sebep olan hemoglobin genindeki mutasyon sonucu oluşmaktadır (Costa, Carvalho, Thomaz, & Sousa, 2012).Ortak ortodontik problemler arasında diş sürmesinde gecikme, Sınıf II makoklüzyon oluşumu, overbite ve overjette artış, prognatik orta yüz ve üst çene, dikey yön boyutunda artış ve konveks profil bulunmaktadır (Amoah, Newman-Nartey, & Ekem, 2015; Oredugba & Savage, 2002).

3.3.1 Orak Hücreli Anemi ve Ortodontik Tedavi Yaklaşımları

- Ortodontik tedavi kontrendike değildir.

Ortodontik randevular sabah erken saate göre düzenlenmelidir. Hasta hastalığın kronik fazında olmalıdır. Duygusal stres azaltılmalıdır (Amoah et al., 2015).

Mümkünse ortodontik tedavi planlamasında çekimsiz tedaviler planlanmalıdır (Alves, Alves, de Souza, & Torres, 2006).

Tedavide hafif ortodontik kuvvetler uygulanmalıdır. Eğer şeffaf plak ile tedavi planlanıyorsa diş hareketleri azaltılmalıdır. Bu uygulama Invisalign ClinCheck uygulaması sırasında rica edilebilmektedir. Ortodontik apareylerde aktivasyon aralarındaki dinlenme süreleri lokal mikro sirkülasyonun yenilenmesine izin vermek için tedavi planlamasına eklenmelidir.

Şeffaf plakların plak başına iki haftadan daha uzun süre kullanımı önerilmektedir (Dillon, 2015).

Ortodontik tedavi sırasında kanamadan mümkün olduğunca kaçınılmalı, kanama engellenmelidir. Fazladan ankraj gereksinimi durumunda ağız içi mini vida ya da mini plaklar ile yapılacak ankraj desteği yerine ağız dışı ankraj tercih edilmelidir. Uygulanacak olan kuvvet ise dikkatlice yönetilmelidir (Pithon, 2011).

3.4 Talasemi

Talasemi normal hemoglobin bileşiğini HbA' ya çeviren a ya da b polipeptit zincirlerinin sentezinin azalması sonucu oluşmaktadır. Bu kırmızı kan hücrelerindeki hemoglobin miktarını azaltır ve sonuç olarak anemi (kansızlık) oluşur (Gupta, Singh, Utreja, & Verma, 2016). β-Talasemi majör (Cooley anemisi) en şiddetli tip olarak kabul edilmektedir. Ortodontik problemler arasında Sınıf II maloklüzyon, küçük diş boyutları, ark boyutlarında azalma, çıkıntılı dudaklar, ön bölge dişlerinde aralanmalar ve flaring, açık kapanış, protraksiyon, üst çenede genişleme ve artmış overjet bulunabilir (Maheshwari, Verma, Ansar, & Prabhat, 2012; Mulimani, Abas, Karanth, Colombatti, & Kulkarni, 2019; Saenger et al., 1980). Maksilla kemik iliği mandibulaya kıyasla daha fazla hiperplaziye uğrar. Sonuç olarak hastalarda "sincap yüzü" oluşur (Alhaija, Hattab, & Al-Omari, 2002).

3.4.1 Talasemi ve Ortodontik Tedavi Yaklaşımları

- Hasta hematoloji bölümüne konsülte edilmelidir.

Erken dönemde ortodontik problemler oluşabildiği için tanı, teşhis mümkün olan en erken dönemde yapılmalı ve önleyici tedaviler uygulanmalıdır (N. Kumar, Hattab, & Porter, 2014).

Genç adölesanlarda ekstra oral ve fonksiyonel apareyler dentofasiyal anomalileri tedavi etmek için kullanılabilir (Mulimani et al., 2019). High

pull headgear kullanılan hastalarda orta şiddette kuvvet uygulanması ve hastanın kısa aralıklarla görülmesi önerilir. Talasemiye sahip hastalarda ince kortikal kemikler bulunmakta bu nedenle bu hastalar patolojik kırıklara daha yatkın olmaktadır. Protruze premaksillaya sahip hastalarda ortopedik kuvvet maksillanın direnç merkezinin ön bölgesinden uygulanmalıdır. Bu uygulama premaksilla ve üst keserlerin öne çıkmasını engellemek için saat yönünün tersine rotasyon ve translasyon hareketi üretmektedir. Mandibulanın büyüme modifikasyonu ile tedavi edilmesi planlanıyorsa twinblok ile high pull headgear kombinasyonu vertikal kontrolü sağlamak için kullanılmalıdır (Einy, Hazan-Molina, Ben-Barak, & Aizenbud, 2016).

Kemik kalınlığındaki incelik sebebiyle hasta ortodontist tarafından kısa aralıklarla çağırılmalı, izlenmelidir. Hafif kuvvetler tavsiye edilmelidir (Einy et al., 2016).

Belirgin talasemik görünüm esas olarak maksilladan kaynaklanmaktadır. Bu nedenle segmental osteotomi premaksillayı gömmek ve yeniden uygun pozisyona yerleştirmek için genellikle önerilmektedir. Cerrahi öncesi ortodontik tedavi boşlukları kapatmak ve keserleri seviyelemek için tamamlanmalıdır. Bu hastalarda maksiller kansellöz kemik normale göre daha süngerimsi yapıdadır. Bu nedenle hastalar cerrahi sürecinde daha fazla kanama eğilimi göstermektedir. Cerrahi operasyon olacak hastalar için bu konu öncesinde cerrah ile tartışılmalıdır (Bouguila, Besbes, & Khochtali, 2015).

4.ENDOKRİN VE METABOLİZMA HASTALIKLARI

4.1 Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus, toplumda en yaygın olarak gözlenen endokrin hastalığıdır. İnsülin sekresyonunda, insülin etki mekanizmasında ya da her ikisinden kaynaklanan ve sonucunda kanda bulunan glukoz seviyesindeki yükselme (hiperglisemi) ile karakterizedir (Löe, 1993). Yaygın olarak gözlenen oral semptomlar arasında ağız kuruluğu ve yanması (kserostomi), düşük kontrollü diabet vakalarında aseton kokusu, hızlı oluşan kavitasyonlar ve diş çürükleri, ağızda ülserayonlar sayılabilir (Reichert, Deschner, & Jäger, 2009).

4.1.1 Diabetus Mellitus ve Ortodontik Tedavi Yaklaşımları

- Ortodontik tedavi kontrollü bir diabette kontrendike değildir. Hastanın mevcut durumu hem ortodontik tedavi öncesinde ve tedavi boyunca doktoru tarafından tespit edilmelidir.

Randevular mümkünse sabah erken saatlare alınmalıdır. Hastaya normal düzeninde yeme-içme ve ilaçlarının alınması tavsiye edilir (Bensch, Braem, & Willems, 2004).

Dişler düşük kan akışı olması nedeniyle kırılgandır ve riskli olabilecek ağır kuvvetler uygulanmamalıdır. Hafif ortodontik kuvvetler uygulanmalıdır.

Oral hijyen iyi bir şekilde devam etmelidir. Her seans hasta kontrole geldiğinde oral hijyen gözlenmelidir. Bir periodontolog kontrolü özellikle hastaların yetişkinlerden oluştuğu grupta gereklidir. Bir çalışmada periodontitis mevcudiyetinde kan şekeri düzeyinde ve dalgalanmalarında artış olduğu bildirilmiştir (Reichert et al., 2009).

Diyabetik hastaların immün sistemleri sıkılıkla tehlikeye girdiği için kimi ortodontik müdahalelerden önce profilaksi uygulanması gerekmektedir. Örneğin; ortodontik molar bantların yerleştirilmesi, separasyon için elastik yerleştirilmesi, geçici ankraj için mini-vida kullanımı (Tong & Rothwell, 2000).

Ortodontist ve ekibi acil diyabetik durumlar (ani hipoglisemi) konusunda bilgilendirilmelidir (Bensch et al., 2004). En tehlikeli durum hipoglisemi olmasıdır. Hipoglisemi serum kan şekeri seviyesi 50 mg / dL'nin altına indiğinde gözlenir (Ohashi, Wolden, Hyllested-Winge, & Brod, 2017). Hastalar bu durumda iki aşama geçirirler. İlk aşamada nörojenik veya adrenerjik aşamadır. Titreme, soğuk soğuk terleme, taşikardiye yol açabilecek sempato-adrenal sistemlerde ciddi bir aktivasyon gözlenir. Hasta ilk aşamadayken teşhis kaçırılırsa hastalarda bulanık görme, baş dönmesi, bilinç kaybı hatta koma gibi nöroglikopenik semptomlar gözlenir (Seaquist et al., 2013). İlk aşama semptomlar farkedildiğinde, oral glukoz 50gr'lık bir dozda uygulanmalıdır. Hastanın bilinci halen kapalıysa IM glukagon 1 mg veya IV dekstroz hemen infüze edilmelidir (Association, 2016).

4.2 Tiroid

Tiroid bezi trakeanın her iki yanında bulunan bilobüler bir yapıdır. Tiroid disfonksiyonu endokrin sistemde en sık rastlanılan ikinci yaygın hastalıktır ve görülme sıklığı kadınlarda daha fazladır Hipertiroidizimde gözlenen ortodontik problemler arasında ise hızlı kemik turnover'ı ve hızlanmış diş sürmesi sayılabilir. Hipotiroidizm ise yavaş metabolizma hızı, kilo alımı, diş sürmesinde gecikme, düşük periodontal sağlık, gecikmiş yara iyileşmesi ile karakterizedir (Young, 1989).

4.2.1 Tiroid ve Ortodontik Tedavi Yaklaşımları

- Hipertirodizme sahip hastalarda stres azaltma yönelik protokol uygulanmalıdır.
- Hipertirodizmi bulunan hastalarda ağrı kesici seçimi dikkatlice yapılmalıdır. NSAI ilaçlar ve aspirin önerilmemektedir, alternatif ilaçlar reçete edilmelidir.
- Hipertirodizmi bulunan hastalarda diş hareketi miktarında artma gözlenebilmektedir.

- Hipotirodizmi bulunan hastalarda ise kök rezorpsiyonuna eğilim gözlendiği için diş hareketleri kontrollü bir şekilde yapılmalıdır.

5. SOLUNUM SİSTEMİ HASTALIKLARI

5.1 Astım

Astım çevresel faktörler ve astım ile ilişki genler ile karakterize bir kronik hastalıktır. Hava yolu enflamasyonu, aralıklı hava yolunda oluşan tıkanmalar, bronkial hipersensitive, mukus salgısında artma ve düz kaslarda hipertrofi ile karakterizedir. Bu belirtilerin tamamı hastalarda benzer derecelerde gözükmeyebilir. Klinik semptomları arasında göğüste sıkışma, hırıltılı solunum, nefes darlığı ve öksürük bulunmaktadır (Kiley, Smith, & Noel, 2007).

5.1.1 Astım ve Ortodontik Tedavi Yaklaşımları

Stres ve anksiyete astım atağından sonra minimalize edilmelidir. Bu hastaların randevularının sabah erken saatlere oluşturulması ve bu randevuların kısa bekleme süreleri ile kısa tutulması önerilmektedir. Hastaların ünitlerde mümkünse yatay pozisyonda muayene edilmemesi önerilmektedir (Dillon, 2015; Sonis, 2004).

Hasta randevusundan önce eğer mevcutsa ilaçlarını kullanmalıdır. Hekim ise gerekmesi durumunda soluk aldırma cihazını sağlamalıdır (Sonis, 2004).

Astımı bulunan hastalarda yukarıda belirtilen çalışmalarda bahsedildiği gibi eksternal kök rezorpsiyonuna eğilim vardır (Haugland, Kristensen, Lie, & Vandevska-Radunovic, 2018; Sonis, 2004).

Ağız kuruluğu nedeni ile bu hastalarda sıkı bir ağız hijyeni önerilmektedir (Patel et al., 2009).

NSAİ ve asipirin benzeri ilaçlar olası bir alerjik etki yaratmaması için önerilmemektedir. Eğer kullanılması gerekiyorsa asitaminofen kullanımı uygundur (Khattri & Bhardwaj, 2012).

6. ALERJİK HASTALIKLAR

Alerjik yanıt, immün sistemin belirli bileşenlerinin yabancı maddeye karşı fazla tepki göstermesidir. Ortodontik tedavi sırasında kullanılan tel, ligatür vb. materyallerin bileşeni olan nikel, lateks ürünler, akrilik reçineler hastalarda alerjik reaksiyonlara neden olabilmektedir (Hensten-Pettersen & Jacobsen, 2003). Davidovitch ve ark. (Davidovitch, Lee, Counts, Park, & Bursac, 2000) yapmış olduğu çalışmada ortodontik tedavi sırasında aşırı kök rezorpsiyonu yaşayan hastalarda astım, alerji ve psikolojik stres belirtisi gösteren hasta insidansı herhangi bir belirtisi olmayan hastalara göre daha fazla bulunmuştur.

6.1 Nikel Alerjisi

Nikel alerjik reaksiyonu sebep olan güçlü bir metaldir. Nikelden ile temas sonucu oluşan "dermatit" ilk olarak nikel kaplama endüstrisinde çalışan biri tarafından bildirilmiştir (Namikoshi, Yoshimatsu, Suga, Fujii, & Yasuda, 1990). Alerjinin klinik bulgularına baktığımızda ise gingivitis, gingival hiperplazi, multiform eritem, dudakta yanma hissi, metalik tat, anguler şelitis, periodontitis gibi bulgular gözlenebilir (Janson, Dainesi, Consolaro, Woodside, & de Freitas, 1998).

6.1.1 Nikel Alerjisi ve Ortodontik Tedavi Yaklaşımları

- Hasta diagnozu ve ağız-içi bulgular iyi teşhis edilmelidir.
- Nikel-titanyum ark tellerine alternatif olarak twistflex paslanmaz çelik ve fiber ile desteklenmiş kompozit ark telleri tercih edilebilir. TMA, saf titanyum, altın kaplama ark telleride risk oluşturulmadan kullanılabilir.
- Değiştirilmiş plastik/reçine kaplı nikel-titanyum telleri de bulunmaktadır.

Braket seçiminde ise paslanmaz çelik braketler güvenli kabul edilmektedir. Alternatif olarak polikristalin alümina ve zirkonyum kullanılarak üretilen seramik braketler, titanyum braketler, altın kaplama braketler de kullanılmaktadır (Chakravarthi, Padmanabhan, & Chitharanjan, 2012).

Metal braket tedavisine ek olarak bu hastalarda şeffaf plak tedavileri de tercih edilebilmektedir.

6.2 Lateks Alerjisi

Klinik ortamda kişilerin latekse maruziyeti HIV ve Hepatit B gibi viral enfeksiyonların bulaşmasına ilişkin endişeler nedeniyle 1980 yıllarının ortalarından itibaren önemli ölçüde artış göstermiştir. Lateks eldivenlerin kullanımı hem sağlık çalışanları hem de hastalarda lateks alerjisi oluşma insidansını da arttırmıştır (Jacobsen & Hensten-Pettersen, 2003).

6.2.1 Lateks alerjisi ve Ortodontik Açıdan Tedavi Yaklaşımları

- Lateks alerjisi hayatı tehdit eden bir probleme sebep olabilir bu nedenle hasta dikkatli incelenmelidir ve riskler minimalize edilmelidir.
- Hastanın geçmişten günümüze medikal hikayesi ayrıntılı olarak alınmalıdır.

Şüpheli bir lateks duyarlılığı/ alerjisi olan hastalar ayrıntılı inceleme yapılabilmesi için uygun bir uzmana yönlendirilmelidir (Hain, Longman, Field, & Harrison, 2007).

İçerisinde lateks bulunmayan ortodontik ürünlerin tercih edilmesi gerekmektedir. Ortodontide kullanılan malzemeler dışında aljinat karıştırma kapları gibi genel malzemelerin kullanımında da dikkatli olunmalıdır. Uzama kuvvetleri açısında lateks içeren ve içermeyen elastikler arasında bazı farklılıkların olduğu bildirilmiştir. Silikon elastiklerin lateks içeren elastiklere göre alternatif olabilmesi için fiziksel özelliklerinde iyileştirmeler yapılması gerekmektedir. Silikon bantlarda tükürükte 1 günlük kuvvet azalması %33 iken lateks içeren elastiklerde bu %28'dir. Buna karşılık lateks içermeyen elastikler tarafından üretilen kuvvet aralığı daha geniştir (Russell, Milne, Khanna, & Lee, 2001).

Lateks alerjisinin akut semptomları bilinmelidir ve olası bir durumda acil tedavi uygulanmalıdır.

7. İMMÜN SİSTEM HASTALIKLARI

7.1 İmmün Yetmezlik Sendromu (AIDS)

İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) immün sistem hücrelerini (T helper lenfositler, (CD4 hücreleri, makrofajlar) etkileyen ve sonuç olarak immün yetmezlik sendromu (AIDS) oluşturan kan ile birlikte taşınan bir retrovirüstür. Bu hastalarda oral lezyonlar genellikle ilk olarak tespit edilen bulgulardandır. Bu lezyonlar arasında, yüksek virüs seviyesi ve düşük CD4+ hücre sayısı ile ilişkili tüylü lökoplaki ve oral kandiyazis bulunmaktadır. Hastalığın seviyesi ve ilerlemedeki durumuna göre hastalar tibbı olarak tehlikede olabilir ve özel bakım gerekebilir.

7.1.1 AIDS ve Ortodontik Açıdan Tedavi Yaklaşımları

- HIV enfeksiyonu için ortodontik tedavi planının hem çocuklar hem de adelösanlar için değiştirilmesine gerek yoktur. Fakat HIV enfeksiyonunun pediatrik hasta ve hastanın ailesi üzerindeki etkileri, klinisyenin tedaviye olan yaklaşımını değiştirebilir.
- Tedavisinde kullanılan birçok antiretroviral ilaçlar mide bulantısı ve kusmaya sebep olabilir. Kusma sayısındaki sıklık tükürükteki ve yumuşak dokulardaki asit seviyesini arttığı için oral kaviteyi etkileyebilir. Bunun sonucunda ise aside duyarlı olmayan bakteri sayısında artış ve oral florada değişim gözlenebilir. Bu artış kandiazis ve çürüklerde artış gibi ağız içi problemlere sebep olabilir. Antiretroviral ilaç kullanımı altında olan çocuk ve adölesanlarda bu problemlerin oluşmaması için günlük ağız bakımının iyi olmayı çok önemlidir.
- Ortodontik tedavi sırasında sık sık perkütan yaralanmalar, göze, burna ve ağıza kan sıçramaları meydana gelmektedir.

- Sağlık durumlarına bakılmaksızın tüm hastalar için evrensel enfeksiyon protokolü uygulanmalıdır.
- Alerjik reaksiyon ve ilaç direnci ilaçların kullanımının artmasına bağlı olarak artış göstermektedir. Ayrıca azalan bağışıklık ile birlikte de bu reaksiyonlar artabilmektedir.
- Hastalar antiseptik gargaralar gibi ek prosedürler kullanmaları için uyarılmalıdır.

Ağız kuruluğu pediatrik hastalarda gözlenebilmektedir. Klinisyenler ağız kuruluğunu hafifletmek için şekersiz sakız ve sık su tüketimi konusunda hastasını uyarmalıdır (Winkler & Robertson, 1992).

Maruz kalınması durumunda profilaksi kazadan hemen sonra uygunlanmalıdır. En iyi proflaksi uygulaması maruz kalınmasından 2 saat önce yapılmasıdır. 72 saat sonra yapılan proflaktik uygulamanın etkisi çok azdır. Profilaksiye 28 gün devam edilmelidir.

7.2 Organ Transplantasyonu

Transplantasyon prosedürleri, ilerlemiş karaciğer hastalıkları, komplike durumda kalp rahatsızlıkları ve son evre böbrek rahatsızlıkları olan hastalarda uygulanmaktadır. Diyaliz ya da transplantasyon geçiren hastalarda; kullanılan immünsüpresan ilaçlarla bağlantılı olarak kemik kayıplarına, hasarlı kemik trabeküllerine, demineralizasyona, maksilla ve mandibulada kırıklara ve periapikal bölgede rezorpsiyonlara sık rastlanılmaktadır. Kronik böbrek yetmezliği minede hipoplaziye ve çürüksüz diş kayıplarına sebep olabilmektedir (Patel et al., 2009).

7.2.1 Organ Transplantasyonu ve Ortodontik Açıdan Tedavi Yaklaşımları

- Tıbbi ekip ile iletişim, hastalığın hangi evrede olduğunu, organ naklinin türünü ve bu süreçte kullanılan ilaçları belirlemek için çok önemlidir. Bunun sonucunda, ortodontik tedaviye başlamak için en iyi zamanın belirlenmesine yardımcı olacak ve diş etlerinde hiperplazi oluşmasını kontrol etmek için ilaçların değiştirilip değiştirilmeyeceğine karar vermek için yardımcı olacaktır.
- Transplantasyondan önce mevcut olan tüm dental problemler tedavi edilmeli ve kontrolünü gerçekleştirmek için hasta diş hekimine sevk edilmelidir.

Kronik böbrek yetmezliği bulunan hastaların ortodontik tedavisine eğer hasta kontrol altına alınmış ise başlanmalıdır. İleri böbrek yetmezliği bulunan ve diyalize giren hastalarda ortodontik tedavi ertelenmelidir (Patel et al., 2009).

Ortodontik tedaviye transplantasyonun ilk 6 ayında başlanmamalıdır. Bu evre transplantasyon hastaları için hassas bir evredir. Naklin reddedilmesini önlemek için bu evrede hastalara çok yüksek doz immünsüpresan ilaçlar verilmektedir. Bu hastaların ortodontik tedavisine hasta stabil bir durumda, transplantasyon reddini gösteren herhangi bir belirtinin olmadığı ve transplantasyonundan 6 ay sonra başlanmalıdır (Georgakopoulou, Achtari, & Afentoulide, 2011).

Ortodontik tedavi için muayene süreleri minimum tutulmaya özen gösterilmelidir. Tüm ortodontik ataçmanlar ve apareyler amaçlarına ulaştıktan sonra çıkarılmalıdır (Daley, Wysocki, & Mamandras, 1991).

Ortodontik tedavi boyunca ağrı kesici olarak kullanılacak ilaçlar hastanın medikal doktoruna danışıldıktan sonra tavsiye edilmelidir (Carlos Fabuel, Gavaldá Esteve, & Sarrión Pérez, 2011).

Uzun süre immünsüpresan kullanımı ortodontik hareketleri etkileyebilir. Bu sebeple ortodontik kuvvetler minimalize edilmeli ve ortodontik apareylerin aktivasyonu daha sık yapılmalıdır (Patel et al., 2009; Santos, Lacerda, Gonçalves, Martins, & Souza, 2012).

Siklosporin kullanıma bağlı olarak diş etlerinde hiperplazi gözlenebilir ve sonucunda ortodontik tedavi etkilenebilir. Örneğin; molar tüplerinin giriş ve çıkış yollarını bloke edebilir, ark teli üzerinde yapılan loop bükümlerini defleksiyona uğratabilir, yayların çarpmasına (impingement) neden olabilir. Bu etkilerin engellenmesi için gingivektomi hem ortodontik tedavi öncesi hemde ortodontik tedavi sırasında planlanmalıdır. Ayrıca gingival hiperplazi ağız solunumu, dental plak, ortodontik uygulamalar sonucunda dış faktörler birlikte daha da kötüleşebilmektedir. Bu sebeple bu hastalarda her zaman çok sıkı ağız hijyeni takibi gerekmektedir (Maheshwari et al., 2012).

Gingival hiperplazi nedeniyle simante edilen bantlar yerine bondlanan tüp ve düşük profile sahip braketler tercih edilmelidir. Braketler ve tüpler etrafındaki kompozit artıkları braket konumlandırılması yapıldıktan sonra dikkatli ve özenli bir şekilde temizlenmelidir. Yapılacak olan tüm ataçman ve apareyler diş etinden uzağa konumlandırılmalıdır. Ortodontik apareylerde interdental bölgelere retansiyon amacı ile yapılan bükümler gingival hiperplazi görülen durumlarda istenilen şekilde uyum sağlamayacak ve apareyin ağız içinde stabilitesini engelleyecektir. Ortodontik tedavi sonrası retansiyon için retainer yerine sx plak tercih edilmesi önerilmektedir. Yapılacak olan essix plak ise gingival marjinleri irrite etmeyecek şekilde kesilerek düzenlenmelidir (Jena, Duggal, Mathur, & Parkash, 2004; Patel et al., 2009).

8. KARACİĞER HASTALIKLARI

8.1 Hepatit

Hepatit, karaciğeri etkileyen farklı virüslerin neden olduğu bir karaciğer iltihabıdır. En yaygın türleri arasında Hepatit A, Hepatit B ve Hepatit C bulunurken Hepatit D ve E daha az sıklıkla gözlenmektedir. Bantlı ortodontik apareylerin kullanımı hem tükürüğün hem de kişinin bantlı bölgede biriken plakları uzaklaştırması zor olduğu için bakteri akümülasyonunun artmasına neden olur. Ortodontik tedavi sırasında bantların yerleştirilmesi ve çıkarılması gingival marjinlere hasar veren bir işlemdir. Bonding işlemi sırasında diş eti enflamasyonuna ve ilgili alanda kanamaya sıklıkla karşılaşılır (Palenik, 2007).

8.1.1 Hepatit ve Ortodontik Açıdan Tedavi Yaklaşımları

- Hastaların çapraz kontaminasyondan korumak ve muayenehane personelinin bulaşıcı hastalıklara maruz kalmasını önlemek birinci öncelik olmalıdır.
- Tek aşamalı çapraz enfeksiyon kontrol politikası rutin olarak benimsenir.
- Hastalardan kapsamlı ve güncel dental ve medikal anamnez alınmalıdır.
- Hastalara uygun laboratuvar tetkikleri yapılmalıdır, herhangi bir anomalinin tespit edilmesi durumunda ortodontik tedaviye başlanmadan önce tetkik sonuçları hematolog veya hepatolog ile konsülte edilmelidir.

9. GASTROİNTESTİNAL SİSTEM HASTALIKLARI

9.1 Çölyak Hastalığı

Çölyak hastalığı, genetik olarak duyarlı kişilerde gözlenen ve buğday, çavdar, arpa gibi bazı tahıllarda bulunan bir protein olan gluten polipeptit fragmanlarına kalıcı intolerans ile ilişkili, ömür boyu sürecek bir bağışıklık aracılı enteropatidir (Campisi et al., 2007; Pastore et al., 2008). Çölyak hastalarında gastrointestinal sistemin bir parçası olan oral kavite de çeşitli anormalliklerden etkilenebilir. Oral lezyonlar çölyak hastalığının erken teşhisi için değerli bir klinik ipucu sağlayabilir. Yapılan çalışmalarda diş minesinde defektler ve tekrarlayan aftöz stomatit oluşumunun çölyak hastalığı ile ilgili olduğu bildirilmiştir (Procaccini et al., 2007).

Bir vaka raporunda diyetinden glutenin çıkarılmasına rağmen semptomlarının ve serolojisinin tam olarak düzelmediği çölyak hastası bir çocuğun polimetilmetakrilat içerikli bir ortodontik aygıt (hawley plağı) kullandığı tespit edilmiştir. Çocuğun hawley plağının içeriğindeki

metakrilat polimeri kaynaklı glutene maruz kaldığı tespit edilmiş ve aygıtın kullanımının bırakılmasına takiben semptomlarının gerilediği ve serolojisinin normalleştiği gözlenmiştir. (Memon, Baker, Khan, Hashmi, & Gelfond, 2013)

9.1.1 Çölyak ve Ortodontik Açıdan Tedavi Yaklaşımları (Procaccini et al., 2007)

- Hastanın medikal hikayesi geçmişten günümüze dinlenmelidir.
- Ağız içinde aftöz stomatit oluşumuna sebep olabilecek ortodontik aygıt yaralanmalarına dikkat edilmelidir.
- Var olan mine defektlerinin derecesi belirlenmeli ve sabit ortodontik tedavi sırasında debonding ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır.
- Polimetilmetakrilat içeren akrilik rezinli aparey kullanımında dikkatli olunmalıdır. Hastanın diyetine rağmen medikal hikayesinde düzelme olmaz ise aparey kullanımına son verilmelidir.

9.2 Crohn Hastalığı

Crohn hastalığı, tekrarlayan ve düzelen bir şekilde gelişen semptomları gastrointestinal sistemin kronik enflamatuar bir hastalığıdır ve bağırsak tutulumu dışında deri, göz gibi birçok organı etkileyebilmektedir.

9.2.1 Crohn ve Ortodontik Açıdan Tedavi Yaklaşımları (Jacobs & Cavill, 1968)

- Hastaların medikal hikayesi geçmişten günümüze dikkatlice incelenmelidir.
- Hastalarda diyare sonucu vücutta vitamin ve elementlerin emiliminin azalması hastalarda oral lezyonların oluşmasına sebep olacaktır. Hastaların tedavi planlanmasında kullanılacak apareyler bu lezyonlar göz önüne alınarak belirlenmelidir.
- Crohn hastalığı tedavisinde kullanılan ilaçlar diş hareket hızını engellemektedir. Ortodontik tedavi kuvvetleri bu ilaçlar göz önüne alınarak düzenlenmelidir.

10. BÖBREK HASTALIKLARI

10.1 Kronik Böbrek Yetmezliği

Kronik böbrek yetmezliği, ortodontistlerin en sık karşılaştığı böbrek hastalıklarından birisidir. Kronik böbrek yetmezliği böbreklerin fonksiyonunda azalma ile karakterize ilerleyen ve geri dönüşü olmayan bir hastalıktır (Burden et al., 2001). Shirazi ve ark. (Shirazi, Khosrowshahi, & Dehpour, 2001) ratlar ile yapmış oldukları çalışmada kronik böbrek yetmezliği grubu ile kontrol grubun karşılaştırmış ve çalışma sonucunda

yetmezlik olan grupta diş hareketlerinin anlamlı derecede hızlı olduğunu bulmuşlardır. Artan bu hızı; hipokalsemi ve hipofosfatomi sonucunda sekonder hiperparatiroidizmin osteoblastik ve osteoklastik aktiviteyi arttırarak kemik turnover hızını yükseltmesiyle yorumlamışlardır.

10.1.1 Kronik Böbrek Yetmezliği ve Ortodontik Açıdan Tedavi Yaklaşımları

Bu hastalığa sahip hastalarda, ortodontik çekim dikkatli uygulanmalıdır. Çekim sonrası anormal kemik iyileşmesi, kalsiyum ve fosfor metabolizmasındaki değişiklikler ve kemik demineralizasyonuyla sonuçlanan hiperparatiroidizm nedeniyle ortaya çıkmaktadır (De Rossi & Glick, 1996).

Dolaşımda paratiroid hormon seviyesi artmıştır. Bu sebeple ortodontik tedavide uygulanan kuvvetlerin azaltılması, hastaların kısa aralıklarla görülerek apareylerin aktivasyonlarının yapılması önerilmektedir.

Diyaliz uygulanan hastalarda hastalara invaziv bir prosedür uygulanacaksa antibiotik profilaksisi yapılmalıdır.

Hemodiyaliz sırasında hastanın kan geçişini kolaylaştırmak için heparin kullanılmaktadır. Bu nedenle bu hastalarda kanama riski olan tedaviler ertelenmelidir. Randevular diyaliz yapılmayan günlere göre planlanmaktadır. Diyaliz sonrası gün heparin etkinliği geçeceği için uygulanacak cerrahi tedaviler için en uygun dönemdir.

Kullanılan çoğu antibiyotik böbrekler tarafından aktif olarak uzaklaştırılmaktadır bu nedenle kullanılan ilaçların dozajı belirlenmelidir. Penisilin ve türevleri bu hastalar için uygun olarak kullanılabilir. Ağrı kontrolü için ise narkotik olmayan parasetamol gibi türevler tercih edilebilmektedir (Poveda Roda, Bagán, Sanchis Bielsa, & Carbonell Pastor, 2007).

Böbrek transplantasyonu geçiren hastalarda hastalara nakil reddi olmaması için kortikosteroidler verilmektedir. Bu hastalar eğer ki ortogantik cerrahi geçirecekse cerrahi sırasında adrenal krizin oluşmasını en aza indirgemek için kortikosteroid dozu iki katına çıkarılmalıdır (Miller, Little, & Falace, 2001).

Kullanılan ilaçlara bağlı olarak diş eti büyümesi ortodontik tedavi sırasında diş hareketini engelleyebilir. Bu hastalarda hem ortodontik tedavi öncesi hem de ortodontik tedavi sırasında gingivektomi önerilmektedir.

11.KOLLAGEN DOKU HASTALIKLARI

11.1 Juvenil İdiopatik Artrit

Juvenil idiopatik artrit 1000 çocuktan biri olarak bildirilen prevelans ile çocukluk çağında en sık gözlenilen kronik hastalıklardan birisidir (Minden et al., 2014). Bu hastalarda artrite 16 yaşından önce rastlanılmakta olup neden oluştuğu bilinmemektedir. Hastaların belirtileri arasında eklemlerde

ağrı, hareketlilikte kısıtlılık, şişlik gözlenebilmektedir. Ortodontik açıdan, TME artriti sagital ve vertikal mandibular büyümede önemli sınırlamalara neden olabilir ve sonuç olarak şiddetli mikrognati ve güçlü estetik ve fonksiyonel kısıtlamalar ile karakterize anterior açık kapanış ile sonuçlanabilir. Bu hastalarda artmış ön alt yüz yüksekliği ve vertikal büyüme paternlerinde artış gözlenmektedir (Bache, 1964).

11.1.1 Juvenil İdiopatik Artrit ve Ortodontik Açıdan Tedavi Yaklaşımları

Bu hastalığa sahip vakaların tedavisinde romatologlar, maksillofasiyal cerrahlar, pediatristleri içeren multisidipliner bir tedavi yaklaşımı önerilmektedir. Juvenil artritisin tedavisinde hastalığın ilerleyici ve uzun vadeli doğası gereği ilaç tedavisi, fizik tedavi ve psikososyal tedavi kombinasyonları uygulanmaktadır. Ayrıca olası kemik yıkımının mandibular büyümeye etkisini azaltmak için mümkün olan en kısa zamanda temporomandibular eklemlere tedavi uygulanmalıdır (de Menezes, Rizzatto, de Lima, Matje, & Picarelli, 2017).

Farmakolojik tedavi birçok senedir kullanılan ve çocuklarda kullanımı onaylanan nonsteroid anti inflamatuar ilaçları içermektedir. Bu ilaçlara ibuprofen, naproksen ve indometasin dahildir. Kullanılan bu ilaçlar iyi tolere edilmektedir ve hasta üzerinde az yan etki oluşturmaktadır. Bu medikasyonlar ile hastalığı kontrol edilemeyen hastalarda antiromatizmal ilaçlar ile müdahale yapılması gerekebilir. Metotreksat bu grupta en yaygın kullanılan ilaç türüdür, oral veya deri altına enjeksiyon ile alınabilir.

Enflamasyon kontrol altına alındıktan sonra ortodontik tedavi ile mandibulanın optimal oklüzyonunu ve işlevini sağlamak amaçlanmalıdır. Ortodontik tedaviye ek olarak günlük olarak uygulanacak fizik tedavi ile mandibulanın hareketi kademeli olarak ileri alınabilir ve eklem bölgesinde katılık oluşumu engellenebilir (Burden et al., 2001).

Çok kuvvetli Sınıf II çene içi elastik temporomandibular eklemlerde stres oluşturacağı için kullanılmamalıdır. Bu hastalarda sabit fonksiyonel aparey kullanımı benzer şekilde eklemler üzerinde stres oluşturacağı için literatürde tartışmalıdır. Çok şiddetli olmayan bir mandibular yetersizlik durumunda ise headgear kullanımı önerilmektedir (Proffit, Fields, Larson, & Sarver, 2018).

Ortognatik cerrahi yaklaşımları temporomandibular eklem ankilozu gibi daha erken cerrahi müdahaleyi zorunlu kılan vakalar dışında büyüme gelişim tamamlandıktan sonra uygulanmalıdır. Mandibulanın yeniden konumlandırmasını içeren cerrahi yaklaşımların stabilitesi ve sonrasında oluşabilecek nüksü tartışmalıdır. Bu nedenle maksiller cerrahi ve buna ek olarak genioplasti uygulaması şiddetli yetersizlik vakalarında tedavi olarak kullanılmalıdır.

Çok daha şiddetli vakalarda ise distraksiyon osteogenezisi önerilmektedir (Proffit et al., 2018).

11.2 Romatoid Artrit

Romatoid artrit (RA), eklem dokularında kronik enflamasyona neden olan bir otoimmün hastalıktır. Genellikle temporomandibular eklem tutulumundan önce diğer eklemlerde gözlenebilmektedir. Bu hastalığın ilerlemiş olduğu vakalarda kondil yüksekliğinde kayıplar, retrognati sebebiyle eklem boşluğunda obliterasyon, kondilin eklem yüzeyinin yıkımı, erozyonu, sklerozu sonucu ön çapraz görülebilmektedir (Gynther, Tronje, & Holmlund, 1996). Bu hastalarda ön çapraz kapanış deformitesini çözebilmek için temporomandibular eklemde replasman tedavisi ve eklemin kostrokondral greflenmesi gibi cerrahi tedavi yaklaşımları sunulmaktadır (Ferguson, Luyk, & Parr, 1993; Wolford & Mehra, 2001).

12. NÖROLOJİK HASTALIKLAR

12.1 Epilepsi

Epilepsi, beyinde akut bir rahatsızlıktan kaynaklanmayan ve provoke edilmeyen iki ya da daha fazla nöbet olarak tanımlanmaktadır (Annegers, 1994). Dental olarak incelendiğinde ise antikonvülsan kullanıma bağlı olarak gingival hipertrofi gözlenmektedir. Bazı antiepileptik ilaçlarının veya diğer medikasyonların kullanıma bağlı olarak kötü ağız kokusu, kırmızı ve şiş diş etleri gözlenmektedir. Fenitoin kullanıma bağlı olarak şişmiş, ağrılı kırmızı diş etleri oluşmaktadır. Ek olarak ağız içinde ülserasyonlar, gingival kanamalar, hipersementoz, dişlerde gecikmiş erüpsiyon ve servikal lenfadenopati gözlenebilmektedir (Johnstone, Barnard, & Harrison, 1999).

12.1.1 Epilepsi ve Ortodontik Açıdan Tedavi Yaklaşımları (Sheller, 2004)

- Bu hastalar mutlaka şu anki durumları, kullanmış ya da kullanmakta oldukları ilaçları, hastalığın geçmişi konusunda doktoruna konsülte edilmelidir. Ortodontik müdahalenin ne şekilde uygulanabileceği geçirilen nöbetin tanımına bağlı olarak kararlaştırılmalıdır.
- Hastalara, ortodontik tedavi sürecinde nöbet geçirmesi durumunda yumuşak dokularda ve dişlerde yaralanma geçirmesi olasılığı açıklanmalıdır.
- İyi kontrollü nöbet geçmişi ortodontik tedavi için kontrendikasyon değildir. Vücut parçalarında kontrolsüz hareket olan kötü kontrollü epileptik ataklara sahip hastalarda ise tedavi kontrendikedir. Bu hastalarda önemli diş boyutu/ark uyumsuzluğu mevcutsa tedaviler çekimler ile sınırlandırılmalıdır. Nöbet kontrolünün sağlanması durumunda ortodontik tedavinin mümnün olacağı akılda tutulmalıdır.

- Olası nöbet ataklarında hareketli apareylerin yerinden çıkması nedeniyle bu apareyler dikkatli kullanılmalı, tutuculuk konusunda ekstra araçlar kullanılmalı ve yüksek etkili akrilik rezinler tercih edilmelidir. Bu nedenle çoğunlukla sabit ortodontik tedaviler tercih edilmelidir.
- Şeffaf plak kullanan hastalarda plak kenarları gingival marjinlerden dikkatlice trimlenmelidir. Sabit retainerlar ilaç kullanıma bağlı oluşma potansiyeli bulunan dişeti büyümeleri nedeniyle mümkünse az tercih edilmelidir.
- Hastanın hekimi gerekli olması durumunda manyetik rezonans görüntüsü isteyebilir. Kullanılan braketler görüntü üzerinde görüntüyü bozabilmektedir. Bu nedenle kabul edilebilir bir görüntü elde edebilmek için, ark tellerinin çıkarılması önerilmektedir. Bazı durumlarda ise ağız içindeki tüm ortodontik apareylerin, braketlerin ve bantların çıkarılması ya da plastik, seramik veya titanyum braket seçimi önerilmektedir.
- Eğer epilepsi nöbeti hastanın ortodontik tedavi randevusu esnasında gerçekleşirse aşağıdaki adımların ortodonti hekimi ve ekibi tarafından takip edilmesi önerilmektedir: hastayı zapt etmekten kaçının, onu aşağıya veya yana yatırın, alandaki tüm aletleri uzaklaştırın, nöbet başlangıcını not alın, sakin olun ve sakince konuşun ve hastayı güvenli bölgeye alın, hasta nöbetten çıkana kadar onunla birlikte kalın. Eğer nöbet 10 dakikadan daha uzun sürerse, apne ile ilişkili ise veya kısa sürede üç veya daha fazla atak meydana gelirse tıbbi destek için acil yardım çağırın.

13.PSİKOLOJİK HASTALIKLAR

13.1 Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB)

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu; dikkat eksikliği, dürtüsel duygularda artış, unutkanlık ve uygunsuz hiperaktite görülmesi ile karakterize çocukluk çağında sık gözlenen bir hastalıktır. Ancak yapılan araştırmalarda birbirinden farklı teşhis koyma yöntemleri ve testleri nedeniyle görülme sıklığı ve yaygınlığı konusunda net bir bilgi yoktur. Dental muayenede ise çürük oranında artış, molar-insizör hipoplazisi (Strujić, Anić-Milošević, Meštrović, & Šlaj) ve dişlerde travmaya yatkınlık gözlenmektedir (Kayaalp, 2008).

13.1.1 DEHB ve Ortodontik Açıdan Tedavi Yaklaşımları

Hastaların uyumsuzluğu nedeniyle ortodontik apareylerin ve çene içi elastik kullanımını ebeveynler tarafından daha fazla takip edilmelidir. Hastanın ağız hijyen takibi de yapılmalı iyi bir hijyen sağlanmalıdır (Neeley II, Kluemper, & Hays, 2006; Ukra, Bennani, & Farella, 2012).

Sabah erken saatlere kısa süreli randevuların planlanması önerilmektedir. Randevu sırasında ara ara mola vermek hastanın uyumunu ve dikkatini çekmek için faydalıdır. Hastaya yönlendirilecek talimatlar basit ve açık olmalıdır. Anlat-Göster-Uygula (Show-Tell-Do) metodunun bu hasta grubu üzerinde davranış modifikasyonunda olumlu etkisi olduğu düşünülmektedir (Sinha, Praveen, Rani, & Anantharaj, 2018).

Yüksek miktarda hasta uyumu gerektiren ortodontik tedavilerden kaçınılmalıdır (Graber, Vanarsdall, Vig, & Huang, 2016).

13.2 Depresyon

Depresif hastalıklar, ruh halindeki rahatsızlık ile karakterizedir. Çoğu insan için bu durum keyifsizlik nedeni ile oluşan üzüntüdür (Birmaher, Ryan, Williamson, Brent, & Kaufman, 1996; Birmaher, Ryan, Williamson, Brent, Kaufman, et al., 1996). Machado ve ark. (Machado et al., 2020) yapmış oldukları çalışmada ortodontik tedavi ile birlikte değişen bruksizmin anksiyete, depresyon ve ağrı eşiği üzerindeki etkilerinin hastalar tarafından değerlendirilmesi istenmiştir. Çalışma sonucunda hastalarda ortodontik tedavi sırasında daha yüksek anksiyete, depresyon seviyeleri gözlendiği bu nedenle bruksizimin arttığı bildirilmiştir (Goldman, 2004).

13.2.1 Depresyon ve Ortodontik Açıdan Tedavi Yaklaşımları

- Hastaların eğer mevcut hekimi varsa hekiminden hastalığın seyri, kullanılan ilaçlar ve prognozu hakkında bilgi alınmalıdır. Hastanın psikiyatristi ile yakın ilişki içinde olunmalıdır.
- Uygulanacak ortodontik tedavi ilişkin bilgiler kişiye net ve sade bir şekilde anlatılmalı, uyumun önemi konusunda hasta veya ebeveyni bilgilendirilmelidir.

Duygu durum değişiklikleri için kullanılan ilaçların bazıları ağız kuruluğuna (kserestomi) sebep olabilir bu da hastada çürük insidansını arttırmaktadır. Kserestomi ve genel stomatit lityum tedavisi altındaki hastalarda sıklıkla rastlanan komplikasyonlardandır (Tehranchi, Behnia, & Younessian, 2015).

Akut manik dönemde hastanın tedavisinde kullanılan antikonvülsan ilaçların (Valproic) kullanımı gingival hiperplaziye neden olmaktadır. Artmış hiperplazi ortodontik tedavi sırasında diş hareketlerine engel olmaktadır. Fakat hasta aktif tedavi sırasında ise gingivektomi önerilmemektedir. Alternatif tedavi yaklaşımlarının değerlendirilmesi için hastanın psikiyatrisi ile iletişime geçilmelidir (Tehranchi et al., 2015).

Hasta ortodontik tedavi sonrası ortognatik cerrahi hastası ise stabil bir psikiyatrik durum oluşması şarttır. Ameliyat sırasında uygulanacak anestezinin ve fiksasyon şeklinin belirlenmesi için bölümler arası

konsültasyon yapılmalıdır. Antidepresan ilaç tedavisi gören ve cerrahi prosedür geçiren hastalar için önerilen protokol, anestezik ajanlarla olası etkileşimler nedeniyle çoğunlukla ilacın kesilmesidir (seçici serotonin geri alım inhibitörleri hariç). Kullanılan çeşitli psikotropik ilaçlar düz kaslarda vazokonstriksiyondan sorumlu olan α-adrenerjik reseptörleri bloke eder ve böylece anestezide epinefrinin vazokonstriksüyon etkisini azaltmaktadır. Hasta cerrahi operasyon sırasında lityum kullanımında ise ilaç kullanımı olası yan etkilerin gözlenmemesi için ilaç operasyondan 72 saat önce kesilmelidir (Tehranchi et al., 2015).

Ortodontik tedavi esnasında bir duygu durum bozukluğu gelişirse hasta derhal psikiyatriste yönlendirilmelidir. Duygu durum değişimleri kontrol altına alınana kadar ortodontik tedaviye devam edilip edilmeyeceği tartışılmalıdır.

Uygulanacak olan ortodontik tedaviler ve randevular minimum sürede yapılmalıdır.

13.3 Şizofreni

Şizofreni, mantıksız düşünme, halüsinasyonlar ve sanrılar ile karakterize bir hastalıktır. Çocuklarda psikotik davranış olaylarının çoğu gerçek bir psikotik bozukluktan kaynaklanmaz ve sıklıkla yanlış teşhis edilir. Şizofreni tedavisinde birinci nesil antipsikotikler (klorpromazin, haloperiodol) ve ikinci nesil antipsikotikler (klozapin, resperidon, olanzapin) kullanılmaktadır. Şizofreni hastaları antipsikotik ilaçlar nedeniyle ağız kuruluğu (kserestomi) yaşama eğilimindedir. Ağız kuruluğuna bağlı olarak çürük insidansın da da artış gözlenmektedir. Çürüklere ek olarak eksik dişler, gingivitis ve periodontitis de gözlenebilir. Ayrıca ortodontik açıdan bu hastalarda randevu zamanlarında bulunmama, uyum eksikliği ve ağız hijyenlerine çok az ilgi gösterme eğilimleri bulunmaktadır.

13.3.1 Şizofreni ve Ortodontik Açıdan Tedavi Yaklaşımları

- Hastanın psikiyatristi ile konsültasyon yapılması antipsikotik ilaçların olası yan etkilleri sebebi ile zorunludur.
- Kullanılan antipsikotik ilaçların yan etkisi olarak vücut bölümlerinin istemsiz tekrarlayan hareketlerine neden olan distoni ve geç diskinezi görülmektedir. Bu sebeple tedavi sırasında çıkarılabilir aletlerin kullanımı önerilmemektedir.
- Florid (Kırmızı) reçeteli ilaç kullanan şizofreni hastalarında ise ortodontik tedavi uygulamaları önerilmemektedir.

13.4 Yeme Bozuklukları

Anoreksiya nevroza, bulimia nevroza, aşırı yeme bozukluğu ve atipik yeme bozukluğu (başka türlü tanımlanamayan yeme bozukluğu veya NOS) dahil olmak üzere yemek bozukluklarının toplumda sıklıkla görüldüğü

tahmin edilmektedir (Neeley II et al., 2006). En yaygın yeme bozuklukları anoreksiya nervoza ve bulimiya nevrozadır (Patrick, 2002). Dental belirtileri arasında kusmaya bağlı dişlerde erozyon, diş çürükleri, amalgam restorasyonlarının ekstrüzyonu, periodontal hastalıklar, dentinde aşırı duyarlılık, ağız kuruluğu ve tükürük bezlerinde hipertrofi gözlenmektedir. Bulimia nervosa'da bazı hastalarda karakteristik olarak lingual erozyon bölgeleri mevcuttur (Kaya & Cilli, 1997).

13.4.1 Yeme Bozuklukları ve Ortodontik Açıdan Tedavi Yaklaşımları

Ortodontist ağız içi bulguların ışığında bu tarz hastalığa sahip bireylerin tespit edilmesinde yardımcı olabilmektedir. Olası bir bulgu durumunda hastaların psikiyatri servisine yönlendirilmesi önerilmektedir (Neeley II et al., 2006).

14. KEMİK HASTALIKLARI

14.1 Osteopöröz

Osteopöröz, kemik kütlesinde azalma, kemiğin mikro mimari özelliğininin bozulması ve buna bağlı olarak kemikte kırılma ve kırılganlığa yatkınlık ile karakterize kronik, sistemik, dejenaratif bir hastalıktır (Melton et al., 1993). Osteopöröz ve bazı malignitelerin bir kısmının tedavisinde intravenöz veya oral bifosfonat uygulanmaktadır. Kullanılan ilacın osteoklastlara yüksek afinitesi ve antianjiojenik etkisi bulunduğu için ortodontik diş hareketini engellediği bildirilmiştir. Ayrıca bifosfanatların maksilla ve mandibuladaki kemik nekrozu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Melton et al., 1993).

14.1.1 Osteopöröz ve Ortodontik Açıdan Tedavi Yaklaşımları

- Osteopörötik hastalar için ortodontik kuvvetler dikkatlice planlanmalı ve ayarlanmalıdır çünkü alveolar kemik kaybı riski daha önce de tartışıldığı gibi daha yüksektir.

Bu hastalar ortodontik tedavi uygulamasından önce periodontal sağlık açısından dikkatlice incelenmelidir. İyi bir oral hijyen sağlanana kadar tedavileri ertelenmelidir (Sidiropoulou-Chatzigiannis, Kourtidou, & Tsalikis, 2007).

Östrojen desteği alan hastalarda eğer ki boşluk kapatma gibi bir işlem yapılacaksa hastanın hekimi ile konsültasyona geçilerek ilacın kesilmesi gerekip gerekmediği bildirilmelidir. Yapılan çalışmalarda alveoler kemik kaybının azalması için alınan östrojen takviyesinin diş hareketini yavaşlattığı bildirilmiştir. Fakat östrojen desteğin kesilmesi sonucu kemikte ve diş köklerinde rezorpsiyonlar oluşabilmektedir.

Benzer şekilde kortikosteroid kullanan hastalarda da çekim boşluklarının kapatılması durumunda hastanın hekimi ile ilaç kesilme durumu hakkında

konsültasyona gidilmelidir. Osteblastik ve osteoklastik aktiviteler doğrudan kortikosteroid kullanıma bağlı olarak inhibe edilmektedir.

Bifosfanat kullanımına bağlı olarak da diş sürmesinde gecikmeler, diş hareketinin baskılanması gibi etkiler de gözlenebilmektedir.

Ortodontik tedavi planı mümkünse az kapsamlı olmalı, ekstraksiyondan kaçınılmalıdır çünkü diş çekimi sonrası dişlerin köklerinin dikleştirilmesi zordur.

Daha hafif ve konrollü ortodontik kuvvetler uygulanmalıdır.

Ortodontik tedavi sonrasında etkili bir retansiyon ile uzun süreli uygulamalar planlanmalıdır çünkü bu hastalarda nüks eğilimi yüksektir (Tyrovola & Spyropoulos, 2001).

SONUÇ

Son yıllarda ortodontik tedaviye ilginin artmasıyla sistemik hastalıklara sahip bireylerle karşılaşma olasılığı da artış göstermektedir. Tedavi amacıyla kliniğe başvuran her bireyden alınan detaylı anamnez ile medikal sorunlar ortaya çıkarılmalı, gerekli durumlarda hastanın doktorundan konsültasyon istenmeli ve sistemik rahatsızlık doğrultusunda tedavi planlaması yapılmalıdır.

KAYNAKÇA

Alhaija, E. S. A., Hattab, F. N., & Al-Omari, M. A. (2002). Cephalometric measurements and facial deformities in subjects with β-thalassaemia major. *The European Journal of Orthodontics, 24*(1), 9-19.

Alves, P. V. M., Alves, D. K. M., de Souza, M. M. G., & Torres, S. R. (2006). Orthodontic treatment of patients with sickle-cell anemia. *The Angle Orthodontist, 76*(2), 269-273.

Amoah, K., Newman-Nartey, M., & Ekem, I. (2015). The orthodontic management of an adult with sickle cell disease. *Ghana medical journal, 49*(3), 214-218.

Annegers, J. F. (1994). Epidemiology and genetics of epilepsy. *Neurologic clinics, 12*(1), 15-30.

Association, A. D. (2016). 13. Diabetes care in the hospital. *Diabetes care, 39*(Supplement 1), S99-S104.

Bache, C. (1964). Mandibular growth and dental occlusion in juvenile rheumatoid arthritis. *Acta Rheumatologica Scandinavica, 10*(1-4), 142-153.

Bensch, L., Braem, M., & Willems, G. (2004). *Orthodontic considerations in the diabetic patient.* Paper presented at the Seminars in Orthodontics.

Birmaher, B., Ryan, N. D., Williamson, D. E., Brent, D. A., & Kaufman, J. (1996). Childhood and adolescent depression: a review of the past 10 years. Part II. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 35*(12), 1575-1583.

Birmaher, B., Ryan, N. D., Williamson, D. E., Brent, D. A., Kaufman, J., Dahl, R. E., . . . Nelson, B. (1996). Childhood and adolescent depression: a review of the past 10 years. Part I. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 35*(11), 1427-1439.

Bouguila, J., Besbes, G., & Khochtali, H. (2015). Skeletal facial deformity in patients with β thalassemia major: Report of one Tunisian case and a review of the literature. *International journal of pediatric otorhinolaryngology, 79*(11), 1955-1958.

Burden, D., Mullally, B., & Sandler, J. (2001). Orthodontic treatment of patients with medical disorders. *The European Journal of Orthodontics, 23*(4), 363-372.

Campisi, G., Di Liberto, C., Iacono, G., Compilato, D., Di Prima, L., Calvino, F., . . . Scalici, C. (2007). Oral pathology in untreated coelic disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics, 26*(11-12), 1529-1536.

Carlos Fabuel, L., Gavaldá Esteve, C., & Sarrión Pérez, M. G. (2011). Dental management in transplant patients.

Chakravarthi, S., Padmanabhan, S., & Chitharanjan, A. B. (2012). Allergy and orthodontics. *Journal of orthodontic science, 1*(4), 83.

Costa, C. P. S., Carvalho, H. L. C. C. d., Thomaz, E. B. A. F., & Sousa, S. d. F. C. (2012). Craniofacial bone abnormalities and malocclusion in individuals with sickle cell anemia: a critical review of the literature. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia, 34*(1), 60-63.

Dahllöf, G., & Huggare, J. (2004). *Orthodontic considerations in the pediatric cancer patient: A review.* Paper presented at the Seminars in orthodontics.

Daley, T., Wysocki, G., & Mamandras, A. (1991). Orthodontic therapy in the patient treated with cyclosporine. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics, 100*(6), 537-541.

Davidovitch, Z. e., Lee, Y. J., Counts, A. L., Park, Y.-G., & Bursac, Z. (2000). The immune system possibly modulates orthodontic root resorption. *Biological mechanisms of tooth movement and craniofacial adaptation*, 207-217.

de Menezes, L. M., Rizzatto, S. M. D., de Lima, E. M. S., Matje, P. R. B., & Picarelli, M. M. (2017). Juvenile idiopatic arthritis in orthodontics: Case report with a 6-year follow-up. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics, 151*(2), 384-396.

De Rossi, S. S., & Glick, M. (1996). Dental considerations for the patient with renal disease receiving hemodialysis. *The Journal of the American Dental Association, 127*(2), 211-219.

Dillon, J. A. (2015). The Importance of a Complete Medical History in Orthodontic Treatment Planning. *the Journal*.

Einy, S., Hazan-Molina, H., Ben-Barak, A., & Aizenbud, D. (2016). Orthodontic consideration in patients with beta-thalassemia major: case report and literature review. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry, 40*(3), 241-246.

Ferguson, J. W., Luyk, N. H., & Parr, N. C. (1993). A potential role for costo-chondral grafting in adults with mandibular condylar destruction secondary to rheumatoid arthritis—a case report. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery, 21*(1), 15-18.

Georgakopoulou, E. A., Achtari, M. D., & Afentoulide, N. (2011). Dental management of patients before and after renal transplantation. *Stomatologija, 13*(4), 107-112.

Goldman, S. J. (2004). *Practical approaches to psychiatric issues in the orthodontic patient.* Paper presented at the Seminars in Orthodontics.

Graber, L. W., Vanarsdall, R. L., Vig, K. W., & Huang, G. J. (2016). *Orthodontics-e-book: current principles and techniques*: Elsevier Health Sciences.

Grossman, R. C. (1975). Orthodontics and dentistry for the hemophilic patient. *American journal of orthodontics, 68*(4), 391-403.

Gupta, D. K., Singh, S. P., Utreja, A., & Verma, S. (2016). Prevalence of malocclusion and assessment of treatment needs in β-thalassemia major children. *Progress in orthodontics, 17*(1), 1-6.

Gynther, G. W., Tronje, G., & Holmlund, A. B. (1996). Radiographic changes in the temporomandibular joint in patients with generalized osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 81*(5), 613-618.

Hain, M., Longman, L., Field, E., & Harrison, J. (2007). Natural rubber latex allergy: implications for the orthodontist. *Journal of orthodontics, 34*(1), 6-11.

Hatfield, E. (1980). Impact of craniofacial appearance on social interactions. *Clinical Preventive Dentistry*, 10-15.

Haugland, L., Kristensen, K. D., Lie, S. A., & Vandevska-Radunovic, V. (2018). The effect of biologic factors and adjunctive therapies on orthodontically induced inflammatory root resorption: a systematic review and meta-analysis. *European journal of orthodontics, 40*(3), 326-336.

Hensten-Pettersen, A., & Jacobsen, N. (2003). Disintegration of orthodontic appliances in vivo. *In vivo aging of dental biomaterials. Chicago: Quintessence*.

Jacobs, A., & Cavill, I. (1968). The oral lesions of iron deficiency anaemia: pyridoxine and riboflavin status. *British Journal of Haematology, 14*(3), 291-295.

Jacobsen, N., & Hensten-Pettersen, A. (2003). Changes in occupational health problems and adverse patient reactions in orthodontics from 1987 to 2000. *The European Journal of Orthodontics, 25*(6), 591-598.

Janson, G. R., Dainesi, E. A., Consolaro, A., Woodside, D. G., & de Freitas, M. R. (1998). Nickel hypersensitivity reaction before, during, and after orthodontic therapy. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics, 113*(6), 655-660.

Jena, A. K., Duggal, R., Mathur, V. P., & Parkash, H. (2004). Orthodontic care for medically compromised patients. In: SAGE Publications Sage India: New Delhi, India.

Johnstone, S., Barnard, K., & Harrison, V. (1999). Recognizing and caring for the medically compromised child: 4. Children with other chronic medical conditions. *Dental update, 26*(1), 21-26.

Kaya, N., & Cilli, A. S. (1997). Anoreksiya nervosa. *Genel Tıp Dergisi, 7*(2), 107-110.

Kayaalp, L. (2008). Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu. *Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi, 62*, 147-152.

Khattri, S., & Bhardwaj, M. (2012). Orthodontic management in medically compromised patients. *International Journal of Dental Clinics, 4*(3).

Kiley, J., Smith, R., & Noel, P. (2007). Asthma phenotypes. *Current opinion in pulmonary medicine, 13*(1), 19-23.

Kumar, J. N., Kumar, R. A., Varadarajan, R., & Sharma, N. (2007). Specialty dentistry for the hemophiliac: Is there a protocol in place? *Indian Journal of Dental Research, 18*(2), 48.

Kumar, N., Hattab, F. N., & Porter, J. (2014). Dental care. In *Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT)[Internet]. 3rd edition*: Thalassaemia International Federation.

Löe, H. (1993). Periodontal disease: the sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes care, 16*(1), 329-334.

Machado, N. A. G., Costa, Y. M., Quevedo, H. M., Stuginski-Barbosa, J., Valle, C. M., Bonjardim, L. R., . . . Conti, P. C. R. (2020). The association of self-reported awake bruxism with anxiety, depression, pain threshold at pressure, pain vigilance, and quality of life in patients undergoing orthodontic treatment. *Journal of Applied Oral Science, 28*.

Maheshwari, S., Verma, S. K., Ansar, J., & Prabhat, K. (2012). Orthodontic care of medically compromised patients. *Indian Journal of Oral Sciences, 3*(3), 129.

Melton, L. r., Lane, A., Cooper, C., Eastell, R., O'fallon, W., & Riggs, B. (1993). Prevalence and incidence of vertebral deformities. *Osteoporosis International, 3*(3), 113-119.

Memon, Z., Baker, S. S., Khan, A., Hashmi, H., & Gelfond, D. (2013). An orthodontic retainer preventing remission in celiac disease. *Clinical pediatrics, 52*(11), 1034-1037.

Miller, C. S., Lİttle, J. W., & Falace, D. A. (2001). Supplemental corticosteroids for dental patients with adrenal insufficiency: reconsideration of the problem. *The Journal of the American Dental Association, 132*(11), 1570-1579.

Minden, K., Frosch, M., Roth, J., Holzinger, D., Ganser, G., Dannecker, G., . . . Heiligenhaus, A. (2014). Juvenile idiopathische Arthritis. In *Pädiatrische rheumatologie* (pp. 169-281): Springer.

Mishra, S. (2017). Orthodontic therapy for paediatric cancer survivors: a review. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR, 11*(3), ZE01.

Mituś-Kenig, M., Łoboda, M., Marcinkowska-Mituś, A., Durka-Zajac, M., & Pawłowska, E. (2015). Orthodontic treatment in oncological patients. *Przeglad lekarski, 72*(5), 243-245.

Mulimani, P., Abas, A. B., Karanth, L., Colombatti, R., & Kulkarni, P. (2019). Treatment of dental and orthodontic complications in thalassaemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(8).

Namikoshi, T., Yoshimatsu, T., Suga, K., Fujii, H., & Yasuda, K. (1990). The prevalence of sensitivity to constituents of dental alloys. *Journal of oral rehabilitation, 17*(4), 377-381.

Neeley II, W. W., Kluemper, G. T., & Hays, L. R. (2006). Psychiatry in orthodontics. Part 1: Typical adolescent psychiatric disorders and their relevance to orthodontic practice. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics, 129*(2), 176-184.

Ohashi, Y., Wolden, M. L., Hyllested-Winge, J., & Brod, M. (2017). Diabetes management and daily functioning burden of non-severe hypoglycemia in Japanese people treated with insulin. *Journal of diabetes investigation, 8*(6), 776-782.

Oredugba, F. A., & Savage, K. O. (2002). Anthropometric findings in Nigerian children with sickle cell disease. *Pediatric Dentistry, 24*(4), 321-325.

Palenik, C. (2007). Alphabet soup: The various hepatitis viruses. *Contemporary Dental Assisting*, 22-25.

Pastore, L., Carroccio, A., Compilato, D., Panzarella, V., Serpico, R., & Muzio, L. L. (2008). Oral manifestations of celiac disease. *Journal of clinical gastroenterology, 42*(3), 224-232.

Patel, A., Burden, D. J., & Sandler, J. (2009). Medical disorders and orthodontics. *Journal of orthodontics, 36*(sup1), 1-21.

Patrick, L. (2002). Eating disorders: a review of the literature with emphasis on medical complications and clinical nutrition.(Eating Disorders). *Alternative Medicine Review, 7*(3), 184-203.

Pithon, M. M. (2011). Orthodontic treatment in a patient with sickle cell anemia. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics, 140*(5), 713-719.

Poveda Roda, R., Bagán, J. V., Sanchis Bielsa, J. M., & Carbonell Pastor, E. (2007). Antibiotic use in dental practice: A review. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal (Internet), 12*(3), 186-192.

Procaccini, M., Campisi, G., Bufo, P., Compilato, D., Massaccesi, C., Catassi, C., & Muzio, L. L. (2007). Lack of association between celiac disease and dental enamel hypoplasia in a case-control study from an Italian central region. *Head & face medicine, 3*(1), 1-6.

Proffit, W. R., Fields, H. W., Larson, B., & Sarver, D. M. (2018). *Contemporary orthodontics-e-book*: Elsevier Health Sciences.

Reichert, C., Deschner, J., & Jäger, A. (2009). Influence of diabetes mellitus on the development and treatment of malocclusions–a case report with literature review. *Journal of Orofacial Orthopedics/Fortschritte der Kieferorthopädie, 70*(2), 160-175.

Russell, K., Milne, A., Khanna, R., & Lee, J. (2001). In vitro assessment of the mechanical properties of latex and non-latex orthodontic elastics. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics, 120*(1), 36-44.

Saenger, P., Schwartz, E., Markenson, A. L., Graziano, J. H., Levine, L. S., New, M. I., & Hilgartner, M. W. (1980). Depressed serum somatomedin activity in β-thalassemia. *The Journal of pediatrics, 96*(2), 214-218.

Santos, R. L. d., Lacerda, M. C. M., Gonçalves, R. T., Martins, M. A., & Souza, M. M. G. d. (2012). Immunosuppressants: implications in orthodontics. *Dental Press Journal of Orthodontics, 17*(2), 55-61.

Schwann, N. M., Hillel, Z., Hoeft, A., Barash, P., Möhnle, P., Miao, Y., & Mangano, D. T. (2011). Lack of effectiveness of the pulmonary artery catheter in cardiac surgery. *Anesthesia & Analgesia, 113*(5), 994-1002.

Seaquist, E., Anderson, J., Childs, B., Cryer, P., Dagogo-Jack, S., & Fish, L. (2013). American Diabetes Association: Endocrine Society: hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab, 98*(5), 1845.

Shaheen, S. V., Mohammed, K. M., Vinod, M. B., Ahmed, M. A. B., Mohamed, K. S., & Jimly, K. J. (2019). Hemophilic patients and orthodontics. *International Journal of Oral Care and Research, 7*(1), 18.

Shaw, W. C., Rees, G., Dawe, M., & Charles, C. (1985). The influence of dentofacial appearance on the social attractiveness of young adults. *American journal of orthodontics, 87*(1), 21-26.

Sheller, B. (2004). *Orthodontic management of patients with seizure disorders.* Paper presented at the Seminars in Orthodontics.

Sheller, B., & Williams, B. (1996). Orthodontic management of patients with hematologic malignancies. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics, 109*(6), 575-580.

Shirazi, M., Khosrowshahi, M., & Dehpour, A.-R. (2001). The effect of chronic renal insufficiency on orthodontic tooth movement in rats. *The Angle Orthodontist, 71*(6), 494-498.

Sidiropoulou-Chatzigiannis, S., Kourtidou, M., & Tsalikis, L. (2007). The effect of osteoporosis on periodontal status, alveolar bone and orthodontic tooth movement. A literature review. *Journal of the International Academy of Periodontology, 9*(3), 77-84.

Sinha, S., Praveen, P., Rani, S. P., & Anantharaj, A. (2018). Pedodontic considerations in a child with attention deficit hyperactivity disorder: literature review and a case report. *International journal of clinical pediatric dentistry, 11*(3), 254.

Sonis, S. T. (2004). The pathobiology of mucositis. *Nature Reviews Cancer, 4*(4), 277-284.

Strujić, M., Anić-Milošević, S., Meštrović, S., & Šlaj, M. (2009). Tooth size discrepancy in orthodontic patients among different malocclusion groups. *The European Journal of Orthodontics, 31*(6), 584-589.

Tehranchi, A., Behnia, H., & Younessian, F. (2015). Bipolar disorder: review of orthodontic and orthognathic surgical considerations. *Journal of Craniofacial Surgery, 26*(4), 1321-1325.

Tong, D. C., & Rothwell, B. R. (2000). Antibiotic prophylaxis in dentistry: a review and practice recommendations. *The Journal of the American Dental Association, 131*(3), 366-374.

Tyrovola, J. B., & Spyropoulos, M. N. (2001). Effects of drugs and systemic factors on orthodontic treatment. *Quintessence international, 32*(5).

Ukra, A., Bennani, F., & Farella, M. (2012). Psychological aspects of orthodontics in clinical practice. Part two: general psychosocial wellbeing. *Progress in orthodontics, 13*(1), 69-77.

van Venrooy, J. R., & Proffit, W. R. (1985). Orthodontic care for medically compromised patients: possibilities and limitations. *Journal of the American Dental Association (1939), 111*(2), 262-266.

Wilson, W., Taubert, K. A., Gewitz, M., Lockhart, P. B., Baddour, L. M., Levison, M., . . . Baltimore, R. S. (2007). Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American heart association: a guideline from the American heart association rheumatic fever, endocarditis, and Kawasaki disease committee, council on cardiovascular disease in the young, and the council on clinical cardiology, council on cardiovascular surgery and anesthesia, and the quality of care and outcomes research interdisciplinary working group. *Circulation, 116*(15), 1736-1754.

Winkler, J. R., & Robertson, P. B. (1992). Periodontal disease associated with HIV infection. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, 73*(2), 145-150.

Wolford, L. M., & Mehra, P. (2001). Simultaneous temporomandibular joint and mandibular reconstruction in an immunocompromised patient with rheumatoid arthritis: a case report with 7-year follow-up. *Journal of oral and maxillofacial surgery, 59*(3), 345-350.

Young, E. (1989). The thyroid gland and the dental practitioner. *Journal (Canadian Dental Association), 55*(11), 903-907.

Bölüm 28

YENİDOĞAN SEPSİSİ

Sefer ÜSTEBAY[1]
Ömer ERTEKİN[2]

1 Kurum: Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bandırma/ Türkiye ORCID: 0000-0003-1507-5921
Mail: ustabay_dr@hotmail.com
2 Kurum: T.C.Sağlık Bakanlığı, Ankara Şehir Hastanesi, Neonatoloji/ Ankara/Türkiye
ORCID: 0000-0002-7846-7634 Mail: omerrtekin@yahoo.com

Giriş

Neonatal sepsis hayatın ilk 28 günü içerisinde görülebilen bir enfeksiyon şeklidir. Sistemik olarak vücudumuzu etkileyen bakteriyel, viral, mantar enfeksiyonları nedeniyle oluşan yenidoğan sepsisi; miad veya prematür yenidoğan bebeklerin hayatı için önemli bir mortalite/ morbidite sebebidir. Tüm dünyada 4-22/1000 canlı doğumda görülmektedir ama yenidoğan birimleri arasında görülme sıklığı değişkenlik göstermektedir (Glaser ve ark.,2020; Dong ve ark.,2019; Shane ve ark.,2017; Walker ve ark., 2019).

Yenidoğan bebek ölümlerinin Amerika Birleşik Devletlerinde ilk on nedeni arasında hala yenidoğan sepsisi bulunmaktadır (Boettiger ve ark.,2017; Puopolo ve ark.,2018; Glaser ve ark., 2020).

Yenidoğan sepsisi görülme zamanına göre erken ve geç başlangıçlı olarak iki gruba ayrılmaktadır. Erken başlangıçlı sepsis doğum ve sonrasındaki ilk 72 saatlik dönemde görülen sepsisi tanımlarken, geç başlangıçlı sepsis doğumdan sonraki 72 saatten sonra görülen sepsis olarak tanımlanmaktadır (Puopolo ve ark.,2018; Afonso ve ark.,2017; Oliver ve ark.,2017).

Erken neonatal sepsis canlı doğumda >2500 gr için 0.57/1000, <1500 gr için 10.96/1000 oranında görülmektedir. Geç neonatale sepsiste ise canlı doğumda > 2500 gr için 1.6%, <1500 gr için 15-25% olarak görülmektedir (Satar ve ark.,2018; Stoll ve ark.,2011; Dong ve ark.,2011).

Yenidoğan Sepsis Risk Faktörleri

Yenidoğan sepsisi için patojenin bulaşmasından bağımsız olarak en önemli risk faktörü prematüritedir. Özellikle aşırı prematürite ve çok düşük doğum ağırlıklı (<1500 gr) yenidoğan bebekler zamanında doğan term bebeklere kıyasla yenidoğan sepsisi için her zaman potansiyel bir adaydır (Shane ve ark.,2017; Shah ve ark.,2015).

Yenidoğanın gestasyonel yaşı dışında yenidoğan sepsisi için maternal risk faktörleri de yenidoğan sepsisi oluşumunda etkili rol oynamaktadır. Özellikle maternal enfeksiyon varlığı koryoamniyonit önemlidir. Maternal amniyotik memranın rüptürü (PROM) üzerinden geçen süre ve peripartum ateş koryoamniyonit için dikkatlice değerlendirilmelidir (Boettiger ve ark.,2017; Puopolo ve ark.,2018; Mukhopadhyay &Puopolo,2012).

Erken yenidoğan sepsisinde Maternal faktörler ve yenidoğanın özellikleri esas rol oynarken, geç yenidoğan sepsisinde çevresel patojenler daha ön plandadır. Erken yenidoğan sepsisinde yenidoğana ait özelliklerden prematürite, düşük doğum ağrılığı, konjenital hastalıklar gibi faktörlerin tedavisi için multidisipliner yaklaşım ve invaziv girişimler gerekmektedir.

Yenidoğanın özelliklerinden kaynaklanan ve bakımı için uygulanan invaziv girişimler (Endotrakeal tüp, venöz kateter, enteral beslenme

sondası) patojen ajanların vucüda girşini kolaylaştırabilirken, uygulanan bazı medikal tedaviler (gereksiz sistemik antibiyotik tedavisi) yenidoğan erken sepsisi için patojene karşı oluşturulacak savunma mekanizmasını bozabilmektedir (Shah ve ark.,2015; Shane ve ark.,2017; Afonso ve ark.,2017; Glaser ve ark.,2020).

Erken neonatal sepsis için bilinen risk faktörleri; İntrapartum ateş, 18 saatin üzerinde PPROM, annede GBS kolonizasyonu, bakteriüri ve GBS'li bir bebek doğurma öyküsüdür. Geç neonatal sepsis için ise bilinen risk faktörleri; prematüre, düşük/ çok düşük doğum ağırlığı, yoğun bakımda yatmak, enteral beslenme-emilim sorunları, anne sütü ile beslenememe, invaziv girişimler, kateter maruziyeti, parenteral beslenme, uzun süreli mekanik ventilasyonda kalma, H2 reseptör antagonistleri, bağırsak sorunları olması ve bağırsak operasyonu geçirme sayılabilir. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı ise özellikle mantar enfeksiyonlarına predispozan ortam hazırlaması açısından önemli bir risk faktörüdür (Walker ve ark.,2019).

Neonatal Sepsisten Korunma

Yenidoğanlar doğası gereği enfeksiyona açık haldedirler ve bir yenidoğan bebek ile temas öncesinde geleneksel hijyen kurallarına uyulması, ellerin yıkanması çok önemlidir. Yenidoğan döneminde gereksiz ve uygunsuz antibioterapilerin kullanılması dirençli patojenlerin üremesini kolaylaştırabilmektedir. Bu nedenle genel bir kural olan akılcı antibioterapi uygulamaları yenidoğan için daha da elzemdir.

Yenidoğan bebeklerde enteral beslenmeye erken başlamanın ve devam ettirilmesinin nazokomiyal enfeksiyon bulaş hızını azalttığı bilinmektedir. Anne sütünün sayısız yaralarından birisi de yenidoğanları enfeksiyonlara karşı koruyucu özelliğidir. Ayrıca anne sütü bağırsak florasının oluşmasına katkı sağladığı gibi içeriğinde antikorlar, laktoferrin, prebiyotikler ve bağışıklık hücreleri yenidoğanın savunma mekanizmasında önemli görev üstlenir (Oliver ve ark.,2017).

Erken neonatal sepsis etkenler

Erken neonatal sepsisin görülme sıklığı ve mortalitesi çok düşük doğum ağırlıklı ve prematür bebeklerde miad bebeklere oranla daha fazladır. Yenidoğanda erken neonatal sepsise neden olan patojenlerin yenidoğana geçişi; trans-plasental, vajinal veya annede var olan enfeksiyon nedeniyle hematojen yollarla olmaktadır (Walker ve ark.,2019).

Yenidoğan erken neonatal sepsiste en yaygın patojen Grup B streptococccus (GBS) 'tur. Grup B streptococccus ve Escherichia coli (E.coli) birlikte erken neonatal sepsiste etkenlerin yaklaşık 70%'ni oluşturmaktadır (Simonsen ve ark.,2014; Puopolo ve ark.,2018; Glaser ve

ark.,2020). Prematür yenidoğanlarda ise erken neonatal sepsiste en yaygın patojen E .coli' dir (Puopolo ve ark.,2018; Puopolo ve ark.,2019).

Erken neonatal sepsiste patojen olarak GBS daha sık oranda gözükmesine rağmen özellikle prematür yenidoğanlarda E.coli daha sık oranda karşımıza çıkmaktadır. Erken neonatal sepsiste E.coli mortalite ve morbititede önemli etkisi vardır (Simonsen ve ark.,2014; Schrag ve ark.,2016; Zhang veark.,2017).

Erken neonatal sepsiste görülebilen diğer patojenler ise Streptococcus pneumonia, Staphylococcus aureus, Enterococcus tipleri, Gram negatif basiller, Haemophilus influenzae, Candida tipleri ve Listeria monocytogenestir. Erken neonatal sepsiste polimikrobial enfeksiyon görülmesi nadirdir (Simonsen ve ark.,2014; Schrag ve ark.,2016; Walker ve ark.,2019; Glaser ve ark.,2020) (Tablo.1).

Geç Neonatal Sepsis Etkenler

Geç neonatal sepsisin görülme oranı 8/1000 canlı doğumdur. Genellikle nozokomial olarak edinilmiş patojenler etkendir. Mortalite, mantar ve gram negatif enfeksiyonlarda ve daha erken doğmuş, düşük doğum ağırlıklı bebeklerde daha yüksektir. Neonatal sepsisli yenidoğanlarda menenjit birlikteliği erken neonatal sepsisli yenidoğanlara kıyasla geç neonatal sepsisli yenidoğanların bir özelliğidir (Walker ve ark.,2019).

Geç neonatal sepsis etkenleri sıklıkla gram pozitif bakteriler aracılığıyla olsa da gram negatif bakteriler, virüsler ve mantarlar da etken olabilmektedir (Stockmann ve ark.,2014; Delaney ve ark,2019).

Geç neonatal sepsis tanılı yenidoğanlarda izole edilen en sık gram pozitif bakteriler; koagülaz negatif stafilokoklar, S.aureus ve GBS'dir. Bu patojenlerden S.aureus sepsisinde mortalite oranları yüksektir (Shane ve ark.,2017; Afonso ve ark.,2017; Berlak ve ark.,2018; Delaney ve ark,2019; Walker ve ark.,2019) (Tablo.1). Diğer taraftan geç neonatal sepsis tanılı yenidoğanlarda izole edilen en sık gram negatif bakteriler; E.coli, Klebsiella pneumonia, Serratia marcescens, Enterobacter spp. ve Pseudomonas aeruginosa'dır. Geç neonatal sepsisli yenidoğanlarda gram negatif patojenlerden en sık görülen patojen E.coli iken en ölümcül seyreden patojen ise Pseudomonas aeruginosa'dır (Afonso ve ark.,2017; Berlak ve ark.,2018; Delaney ve ark,2019; Glaser ve ark.,2020).

Geç neonatal sepsis etkeni olarak mantarlar genelde çok düşük doğum ağrılığına sahip yenidoğanlarda daha sık görülür. Mantar enfeksiyonlarına predispozisyon yaratan durumların başında santral venöz kateter gelmektedir. Geç neonatal sepsis enfeksiyonunda en sık görülen mantar patojenleri Candida albicans ve Candida parapsilosistir. Yenidoğan geç neonatal sepsiste en az beklenen patojen virüslerdir fakat yenidoğanda

uzun dönem etkileri olabilmektedir. Geç neonatal sepsisin bilinen en sık viral patojen ailesi Herpes Simpleks virüsleridir (Afonso ve ark.,2017; Shane ve ark.,2017; Delaney ve ark,2019)

Tablo 1. *Yenidoğan Sepsis Etkenleri (Satar ve ark.,2018)*

	Erken başlangıçlı yenidoğan sepsisi	**Geç başlangıçlı yenidoğan sepsisi**	**Çok-geç başlangıçlı yenidoğan sepsisi**
Etkenler	GBS E. coli Viridan streptokoklar Enterokoklar Koagülaz negatif stafilokok Staphylococcus aureus Haemophilus influenzae Listeria monocytogenes Klebsiella	Koagülaz negatif stafilokok S. aureus Candida E. coli Enterokoklar Klebsiella Pseudomonas GBS L. monocytogenes	Koagülaz negatif stafilokok S. aureus Candida E. coli Klebsiella Pseudomonas

Teşhis

Çoğu maternal enfeksiyonun klinik şikayetlerin değişken olması ayrıca yenidoğan bebeklerde sepsis için klinik şikayetlerin çok çeşitli olabilmesi nedeniyle neonatal sepsis tanısı zor olabilir. Neonatal sepsis için günümüzde hala yüksek doğruluk oranı olan, hızlı sonuç veren bir tanı testi bulunamamıştır. Neonatal sepsis tanısı risk faktörleri, fizik muayene buguları, klinik takip ve laboratuar sonuçlarının birlikte değerlendirilmesi ile tanıya ulaşılan bir süreçtir (Wynn ve ark,2014; Tzialla ve ark.,2018; Satar ve ark.,2018; Glaser ve ark. 2020).

Neonatal sepsis tanısında Kan kültürü altın standart olmasının yanında yenidoğanda diğer vücut bölümlerinden kültürler mevcut klinik duruma göre istenebilmektedir. İstenen bu ek kültürler beyin omurilik sıvısı (CSF), idrar ve gereklilik halinde sürüntü kültürleridir.

Klinik

Erken neonatal sepsiste multisistem tutulum görülürken geç neonatale sepsiste mutisitem tutulumu veya pneumonia, artrit, osteomyelit gibi lokal bölge tutulumları ile karşımıza çıkabilir. Neonatale sepsisin sistem bulguları çok çeşitli olabilir ve yenidoğan döneminde birçok hastalık veya durum ile karışabilir. Neonatale spsiste sistemik bulgular solunum sistemi bulguları (apne, takipne, inlemeli solunum, santral siyanoz, burun kanadı solunumu,

emmede azalma), kardiovasküler sistem bulguları (taşikardi, bradikardi, hipotansiyon, periferik dolaşım bozukluğu, kapiller dolum zamanında uzma, santral veya periferik siyanoz), gastro-intestinal sistem bulguları (kusma, sarılık, distansiyon ,ishal, beslenme bozukluğu, hepatomegali, nekrotizan enterokolit), Cilt bulguları (peteşi, purpura, kutis marmaratus, sklerema, apse, püstül, omfalit, apse), Hematolojik bulgular (sarılık, peteşi, purpura, kanama, ekimoz), Santral sinir sistemi bulguları (huzursuzluk, aktivite azlığı, hipotonisite, nöbet, termoregülasyonda bozukluk, emme sorunları, uyku hali) sıklıkla beklenen bulgulardır.

Neonatale sepsis tanısı konmadan önce özellikle yenidoğan geçici takipnesi, Apne, Mekonyum aspirasyonu, respiratuar distrres sendromu (RDS), hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), kranial kanama, konjenital kalp hastalıkları, NEK, elektrolit bozuklukları, patent duktus arteriozus (PDA),Kalıtsal metabolik hastalıklar ve yenidoğanda özgü birçok olası durum ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır (Satar&Özlü,2012; Satar ve ark.,2018).

Kan kültürü

Neonatal sepsis tanısı için günümüzde altın standart olmaya devam etmektedir. Neonatal sepsiste standart tanı aracı olan kan kültürü; uygun ve yeterli örnek alınmaması, alım sırasında kontaminasyon, yenidoğanda zayıf duyarlılık gibi dezavantajları da akılda tutulmalıdır (Simonsen ve ark.,2014; Shane ve ark.,2017; Puopolo ve ark.,2018; Tzialla ve ark.,2018; Bellos ve ark.,2018; Ahmed ve ark.,2019).

BOS İncelemesi/Kültürü

Erken Neonatal sepsis içi BOS incelemesi gerekliliği son derece nadirdir ve rutin uygulamada yeri yoktur. Lomber ponksiyonun erken neonatale sepsiste olası endikasyonları yüksek seviyelerde olan CRP değerleri, menenjit ile uyumlu klinik semptomlar veya pozitif bir kan kültürü olabilir. Yenidoğan menenjitini gösteren CSF değerleri tam olarak belirlenmemiştir. Çoğu çalışmada, sağlıklı, enfekte olmamış preterm veya term yenidoğanlarda normal CSF beyaz hücre sayısı 10 hücre / mm3'ten azdır ve% 95'ten fazlası 20 hücre / mm3'ten daha az sayıya sahiptir. Bununla birlikte, seviyeler yaşa ve gebeliğe bağlıdır ve ilk hafta boyunca daha yüksek hücre sayıları kaydedilmiştir. Travmatize olmuş bir LP işleminden alınan bos numunesi incelemesinde WBC sayımı ve kırmızı kan hücrelerinin oranını periferik kan numunesi ile karşılaştırarak değerlendirmenin tanısal bir faydası yoktur. Menenjitli yenidoğanlarda CSF protein seviyeleri her zaman olmamakla birlikte genellikle yükselir. BOS glikoz seviyesi (serum seviyesinin % 70-80'i normal değer) genellikle bakteriyel menenjitte önemli ölçüde düşer, ancak aynı zamanda normal de olabilir (Walker ve ark.,2019; Glaser ve ark.,2020).

İdrar Kültürü

Erken yenidoğan sepsisinde tercih edilmez ama geç yenidoğan sepsisinde olası sebep olabileceğinden alınması büyük önem taşır (Mohseny ve ark.,2018; Walker ve ark.,2019). Alınacak idrar numunesi özenli cilt temizliği sonrası suprapubik aspirasyon veya kateter yöntemi ile olmalıdır.

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) ve Moleküler Testler

Neonatal sepsis tanısı için bakterilerin deoksiribonükleikasit (DNA) analizi esasına dayanmaktadır. Daha düşük oranlarda da bakterial yüksek duyarlılık ve özgüllük göstermelerine rağmen yanlış negatiflik olasılığı hala bir endişe kaynağıdır. Bu testlerin yardımcı testler olarak faydaları açıktır fakat USA'da rutin uygulama onayı almamıştır fakat günümüzde herpes enfeksiyonlarında kullanımı yaygındır (Simonsen ve ark.,2014; Tzialla ve ark.,2018; Walker ve ark.,2019).

Destekleyici Laboratuvar Verileri

Neonatal sepsiste kültür sonuçlarını beklerken değerli bilgiler sunabilecek bir dizi başka destekleyici test vardır, ancak tahmin yeteneği zayıf olduğu için yalnızca bu sonuçlara güvenilmesi önerilmez. Sonuçlar, gebelik yaşı, asfiksi, preeklampsi ve diğerleri nedeniyle enfeksiyonla ilgisi olmayan senaryolarda anormal olabilir. Bu testler, manuel diferansiyel ve çeşitli inflamatuar biyobelirteçler ile tam kan hücresi sayımını (CBC) içerir (Puopolo ve ark.,2018; Satar ve ark.,2018; Puopolo ve ark.,2019; Glaser ve ark.,2020).

Total Kan Sayımı

Total kan sayımı küçük bir miktardaki örnekle değerlendirilebilmesi, kısa bir zamanda sonuçların alınabilmesi bakımından avantajlıdır. Enfeksiyonlarda nötropeni veya nötrofili olabileceğinden neonatal sepsiste nötrofil sayısı ile sepsis tanısı konulamaz fakar seri ölçümler kullanışlı olabilmektedir. Enfeksiyona nötrofil yanıtı vermeyen veya nötrofil kaynağı ciddi enfeksiyon nedeniyle tükenen yenidoğanlarda ölüm oranları yüksektir. I / T oranı enfeksiyonun teşhisinde ve izlenmesinde faydalı olabilir. 0.2'den fazla I / T oranı, yararlı bir enfeksiyon belirtecidir. Enfeksiyonu düşündüren diğer bir özellik, nötrofillerde toksik granülasyonun varlığıdır. Mutlak nötrofil sayısı (ANC) için düşük değerler enfeksiyon şüphesini arttırmaktadır (Thomas ve ark.,2010; European Medicines Agency (EMA), 2010; Walker ve ark.,2019) (Tablo.2).

Neonatal sepsis için Trombosit sayısının enfeksiyon için herhangi bir belirleyici özelliği olduğu bulunmamıştır. Trombositopeni yaygın bir enfeksiyonun veya NEC'te beklenen bir bulgudur, neonatal sepsis için spesifitesi yoktur (Walker ve ark.,2019; Glaser ve ark.,2020).

Crp/Prokalsitonin

Neonatal sepsis için CRP ve Prokalsitonin için yüksek oranlarda duyarlılık ve özgüllük bildirilmiş olsa da çalışmalar arasında tutarsızlıklar mevcuttur (Simonsen ve ark.,2014). Neonatal sepsis için ilk 48 saatlik dönemde seri bakılan CRP veya Prokalsitonin değerlerinin negatifliği sepsiste negatif öngörü açısından değerlidir. Fakat CRP ve Prokalsitonin düzeylerinin birçok nedenden dolayı yükselebileceği akılda tutulmalıdır. Prokalsitonin doğum sonrası yenidoğanda doğal olarak yükselme eğilimi gösterir, diğer taraftan CRP enfeksiyon ajanı maruziyeti sonrası 10-12 saat sonra artmaya başlar ve 48-72 saat sonra en yüksek seviyesine ulaşır (Simonsen ve ark.,2014; Hedegaard ve ark.,2015; Tam&Bendel,2017; Shane ve ark.,2017; Puopolo ve ark.,2018; Quadir&Britton,2018).

Antibioterapi uygulanan neonatal sepsis tanılı bir yenidoğanda seri takip edilen CRP yüksekliklerinin sebat etmesi enflamasyonun devam ettiği yolunda yorumlanabilir. Neonatal sepsis için aralıklı zamanlarda seri olarak bakılan CRP düzeyleri neonatal sepsis için tedaviye yanıtı değerlendirme faydalıdır fakat tanı aracı olarak tek başına CRP veya Prokalsitonin kullanımı önerilmemektedir (Stockmann ve ark.,2014; Kumar ve ark.,2019; Glaser ve ark.,2020). Klinik ve laboratuvar bulgularının birlikte kullanıldığı European Medicines Agency (EMA, Tablo 3) gibi skorlamalar tanı için yararlıdır. Bir bebekte lökopeni, nötropeni, İ/T nötrofil >0,2, CRP >1,0 mg/dL, PCT >2 ng/mL, trombosit sayısı <100.000/ mm3 olması sepsis tanısı için anlamlıdır. (Tablo 2)

Tablo 2. EMA sepsis skorlaması *(European Medicine Agency/EMA.,2010)*

Klinik Bulgular	
Vücut ısısı:>38,5ºC veya <36°C'den az olması veya ısı düzensizliği	**Solunumsal:** Apne, takipne, artmış oksijen ve ventilasyon ihtiyacı
Kardiyovasküler: Bradikardi, taşikardi veya ritim düzensizliği İdrar <1 ml/kg/ saat Hipotansiyon Bozulmuş periferik perfüzyon	**Gastrointestinal:** Beslenme intoleransı Emmede azalma Abdominal distansiyon
Cilt ve ciltaltı lezyonlar: Peteşi Sklerem	**Non-spesifik:** İrritabilite Letarji Hipotonisite
Laboratuvar Bulguları	
Lökosit sayısı: <4000/ mm3 veya >20.000/mm3	
İmmatür/total nötrofil oranı: ≥0,2	
Trombosit sayısı: <100.000/ mm3	
CRP >15mg/L (1,5 mg/dL) veya prokalsitonin ≥2 ng/mL	
Kan şekeri izlemi (en az 2 kez): Hiperglisemi (>180 mg/dL veya 10 mMol/L) veya Hipoglisemi (<45 mg/dL veya 2,5 mMol/L)	
Metabolik asidoz: Baz açığı >10 mEq/L veya serum laktat >2 mMol/L	
6 klinik kategoriden en az ikisinde ve 6 laboratuvar kategorisinden en az ikisinde pozitiflik klinik sepsis olarak değerlendirilir. Postnatal 44 haftaya kadar kullanılabilir.	

TEDAVİ

Destekleyici Tedavi

Neonatal sepsisin tedavisi acilen yapılmalı ve hızlı davranılmalıdır. Tedavide olası gecikmeler önemli morbidite veya ölümle sonuçlanabilir. Oksijen ile solunum desteği, non-invazif olarak nazal kanül, nazal CPAP veya yüksek akışlı nazal kanül (HFNC) ile yapılmalıdır. Non-invazif solunum desteğine yanıt alınamayan veya ciddi solunum yetmezliğinde mekanik ventilasyon ile solunum destek tedavisi verilmelidir. Nonatale sepsiste IV sıvı desteği sağlanmalıdır. Enteral beslenme desteği sağlanmalıdır. Serum glukoz düzeyi yakından takip edilmeli ve olası bozukluklar acilen düzeltilmelidir. Ciddi Neonatale sepsisli yenidoğanlarda dolaşım bozukluğu, şok, hipotansif durumlarında inotropik tedaviler destekleyici tedavilere eklenmelidir (Walker ve ark.,2019).

Ampirik Tedavi

Neonatal sepsis ampirik tedavisi Kültür ve duyarlılık sonuçları belli oluncaya kadar sepsis için muhtemel nedenleri kapsayan geniş etkili antibiotiklerin uygulanmasını kapsamaktadır. Erken Nenatal sepsis ampirik tedavisi geleneksel olarak bir β-Laktam aminopenisilin ile aminoglikozid grubu bir antibiotiğin kombinasyonunu içermektedir. Aminoglikozid kullanımında nefrotoksisite ve ototoksisite potansiyeli açısından dikkatli olunmalıdır (Simonsen ve ark.,2014). Geç neonatal sepsisde olası bir etken olan Koagülaz negatif stafilokoklar düşünüldüğünde ampirik tedavide Vancomisin veya vancomisin direnci düşünüldüğünde Nafcillin tercih edilmelidir (Shane ve ark.,2017).

Ampirik tedavide Antifungal kullanımı geç neonatal sepsisli bebeklerde Amfoterisin B veya Flukonazol kullanımı önerilmektedir. İnvazif mantar enfeksiyonlarının term bebeklerde az olası olduğu fakat özellikle prematür ve yakın dönemde antibioterapi kullanım öyküsü olan yenidoğanlarda daha olası olduğu unutulmamalıdır (Zhang ve ark.,2017).

Neonatal sepsis değerlendirmesi sonrası enfeksiyonun şiddetli olduğu veya olası gram-negatif menenjit için şüphe mevcut ise ampirik tedaviye üçüncü kuşak bir sefalosporin''genelde sefotaksim'' antibioterapisinin eklenmesi önerilmektedir. Ampirik tedaviye eklenen üçüncü kuşak sefalosporin dirençli gram negatif patojenler için tedavi de destek sağlamakta ve merkezi sinir sistemine geçişi nedeniyle menenjitin tedavisinde önemli yer tutar. Ampirik tedaviye eklenen üçücü kuşak sefalosporinlerin fırsatçı mantar enfeksiyonu (Candida) ve antimikrobial direnç oluşturabilmeleri potansiyelleri nedeniyle rutin ampirik tedavide kullanımları önerilmez (Simonsen ve ark.,2014; Zhang ve ark.,2017; Puopolo ve ark.,2018; Scheel&Perkins,2018).

Tablo 3. Neonatal sepsis ve bazı neonatal bakteriyel enfeksiyonlarda önerilen empirik tedaviler *(Cengiz,2009)*

Bakteriyel enfeksiyon	**Önerilen tedavi**	**Alternatif tedavi**
Erken sepsis	Ampisilin + gentamisin	Ampisilin + sefotaksim
Geç sepsis (toplumdan kazanılmış)	Ampisilin + gentamisin	Ampisilin + sefotaksim
Hastanede yatan bebeklerde gelişen geç sepsis	Vankomisin + gentamisin (veya amikasin)	Vankomisin + seftazidim
Erken menenjit	Ampisilin + sefotaksim	Ampisilin + gentamisin
Geç menenjit	Ampisilin + sefotaksim	Ampisilin + gentamisin Veya Vankomisin + sefotaksim/ seftazidim ± aminoglikozit
Erken pnömoni	Ampisilin + gentamisin	Ampisilin + sefotaksim
Nazokomiyal pnömoni	Vankomisin + amikasin	Vankomisin + seftazidim

Neonatal sepsis nedeniyle ampirik antibioterapi başlanan yenidoğanların tedavi planlamalarında alınan kan kültürlerinde herhangi bir patojenin üremememesi, bakılan biyokimyasal parametrelerinde özellik olmaması, asemptomatik olan ve muayenesi doğal olan yenidoğanlarda antibioterapinin 36-48 saatte kesilmesi önerilmektedir (Simonsen ve ark.,2014; Zhang ve ark.,2017; Puopolo ve ark.,2018; Scheel&Perkins,2018). Kan kültüründe herhangi bir patojen üremememesine rağmen semptomatik yenidoğanların ampirik tedaviyi en az 10 güne tamamlaması önerilmektedir. Olası Neonatal sepsis düşünülerek antibioterapi başlanan yenidoğanın kültürlerinde üreme olmaması, takibinde asemptomatik olması fakat bakılan CRP değerlerinde yükseklik devamlılığı saptanan yenidoğanlar için tedavinin 5 güne uzatılması önerilmektedir. Neonatal sepsiste kan kültürlerinde üremesi olan ve BOS kültüründe üremesi olmayan yenidoğanlarda tedaviye gram pozitif bakterilerde 10 gün, gram negatif bakterilerde 14 gün devam edilmelidir. Bakılan BOS kültüründe üremesi olan ve/veya menenjit tanısı konan yenidoğanların tedavisinin en az 21 güne tamamlanması önerilmektedir (Walker ve ark.,2019).

Neonatale sepsis tedavisine yanıt alınamazsa tekrar kültürleri alınmalı, bölgesel patojen yaygınlığı da dikkate alınarak antibioterapi tedavisi yeniden düzenlenmelidir. Neonatal sepsis tedavilerinde uygulanan antibioterapilerin yan etkileri görülse de yenidoğanlarda bu oran düşüktür. Antibioterapi uygulamalarında yenidoğanın zamanla değişen fizyolojisine göre antibioterapi doz ve uygulama aralığı düzenlenmelidir. Neonatal sepsiste uygulanan ilaç dozları ve uygulama aralıkları yenidoğanın gestasiyonel yaşına, takvim yaşına ve vucüt ağırlığına göre değişmektedir (Simonsen ve ark.,2014; Zhang ve ark.,2017; Puopolo ve ark.,2018; Scheel&Perkins,2018;

Taketomo ve ark.,2018). Neonatal sepsis tedavisinde değerlendirme; kültür sonuçları, laboratuar sonuçlarının değerlendirilmesi, sepsis için yardımcı belirteçlerin seri takibi ve yenidoğanın genel iyilik halinin değerlendirilmesini kapsar.

Neonatal Sepsisin Yenidoğan üzerine Uzun Dönem Etkileri

Zamanında dünyaya gelmiş yenidoğanlarda Neonatal sepsisin uzun dönem etkileri öncelikle tedavi edilmemiş veya uygun tedavi edilmemiş olmasına bağlıdır. Bu konuda yapılan çalışmalar etkilenimin daha çok olduğu çok düşük doğum ağırlıklı veya prematüritesi olan yenidoğanlardır. Uzun dönem etkilenimlerin direkt olarak sepsisten mi yoksa prematüriteden mi kaynaklandığı net değildir, fakat yapılan çalışmalarda Neonatal sepsis ile uzun dönemde artmış komplikasyonlar arasında güçlü ilişkiler olduğu gösterilmiştir. Neonatal sepsis tanısı almış yenidoğanların uzun dönemde zayıf büyüme gelişme, serebral palsi, Bronkopulmoner displazi bilişsel bozukluk, görme sorunları, işitme sorunları, motor defist veya gecikme, oranlarında artış olduğu görülmüştür. (Bakhuizen ve ark.,2014; Schrag ve ark.,2016; Scheel&Perkins,2018).

Neonatal sepsiste mortalite oranlarında gestasiyonel yaş ve enfeksiyondan sorumlu patojen önemlidir. Prematürite ile mortalite arasında pozitif korelasyon mevcuttur. Aynı zamanda gram pozitif enfeksiyon ajanlarına istinaden gram negatif patojen kaynaklı neonatal sepsiste mortalite oranları daha yüksek bulunmuştur (Dong ve ark.2019).

KAYNAKLAR

Afonso EDP, Blot S. (2017). Effect of gestational age on the epidemiology of lateonset sepsis in neonatal intensive care units: a review. Expert Rev Anti Infect Ther. 15(10):917-924. doi:10.1080/14787210.2017.1379394.

Ahmed AM, Mohammed AT, Bastawy S, et al. (2019). Serum biomarkers for the early detection of the early-onset neonatal sepsis: a single-center prospective study. Adv Neonatal Care.19(5):E26-E32.doi:10.1097/ANC.0000000000000631.

Bellos I, Fitrou G, Pergialiotis V, Thomakos N, Perrea DN, Daskalakis G. (2018). The diagnostic accuracy of presepsin in neonatal sepsis: a meta analysis. Eur J Pediatr.177(5):625-632. doi:10.1007/s00431-018-3114-1.

Berlak N, Shany E, Ben-Shimol S, et al. (2018). Late onset sepsis: comparison between coagulase-negative Staphylococci and other bacteria in the neonatal intensive care unit. Infect Dis (Lond). 50(10):764-770. doi:10.1080/23744235.2018.1487075.

Boettiger M, Tyer-Viola L, Hagan J. (2017). Nurses' early recognition of neonatal sepsis. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 46(6):834-845.doi:10.1016/j.jogn.2017.08.007

Cengiz A.B. (2009). Yenidoğan Sepsisi, J Pediatr Inf .3: 174-81

Delaney RM, Frazer LC, Lane M, Bauserman MS.(2019). The immune system. In: Jnah AJ, Trembath AN, eds. Fetal and Neonatal Physiology for the Advanced Practice Nurse. New York, NY: Springer Publishing Company; 267-306.

Dong Y, Speer CP.(2015). Late-onset neonatal sepsis: recent developments. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 100(3):F257-263

Dong Y, Glaser K, Speer CP. (2019). Late-onset sepsis caused by gram negative bacteria in very low birth weight infants: a systematic review. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 17(3):177-188. doi:10.1080/14787210.2019.156887

European Medicines Agency (EMA),(2010). Report on the Expert Meeting on Neonatal and Pediatric Sepsis

Hedegaard SS, Wisborg K, Hvas AM. (2015). Diagnostic utility of biomarkers for neonatal sepsis: a systematic review. Infect Dis(Lond). 47(3):117-124. doi:10.3109/00365548.2014.971053.

Glaser M.A, Hughes L.M, Jnah A, Newberry D.(2020). Neonatal Sepsis: A Review of Pathophysiology and Current Management Strategies. Advances in Neonatal Care.Vol. 00, No. 0: 1–12.

Kumar N, Dayal R, Singh P, et al.(2019). A comparative evaluation of presepsin with procalcitonin and CRP in diagnosing neonatal sepsis. Indian J Pediatr. 86(2):177-179. doi:10.1007/s12098-018-2659-3.

Mohseny AB, van Velzze V, Steggerda SJ, Smits-Wintjens VEHJ, Bekker V, Lopriore E. (2018). Late-onset sepsis due to urinary tract infection in very preterm neonates is not uncommon. Eur J Pediatr.177(1):33-38. doi:10.1007/s00431-017-3030-9.

Mukhopadhyay S, Puopolo KM. (2012). Risk assessment in neonatal early onset sepsis. Semin Perinatol.36(6):408-415. doi:10.1053/j.semperi.2012.06.002.

Oliver EA, Reagan PB, Slaughter JL, Buhimschi CS, Buhimschi IA. (2017). Patterns of empiric antibiotic administration for presumed earlyonset neonatal sepsis in neonatal intensive care units in the United States. J Perinatol. 34(7):640-647. doi:10.1055/s-0036-1596055.

Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE. (2018). Committee on Fetus and Newborn, Committee on Infectious Diseases. Management of neonates born at ≤ 34 6/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. Pediatrics. 142(6): e20182896. doi:10.1542/peds2018- 2894.

Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE. (2018). Committee on Fetus and Newborn, Committee on Infectious Diseases. Management of neonates born at ≥35 0/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. Pediatrics. 142(6):e20182894. doi:10.1542/peds2018-2894.

Puopolo KM, Lynfield R, Cummings JJ. (2019). Committee on Fetus and Newborn; Committee on Infectious Diseases. Manage of infants at risk for group B streptococcal disease. Pediatrics.144(2): e20191881. doi:10.1542/peds.2019-1881.

Quadir AF, Britton PN. (2018). Procalcitonin and C-reactive protein as biomarkers for neonatal bacterial infection. J Paediatr Child Health. 54(6):695-699. doi:0.1111/jpc.13931.

Satar M, Arısoy A.E., Çelik İ.H. Türk Neonatoloji Derneği (2018). Yenidoğan Enfeksiyonları Tanı ve Tedavi Rehberi 2018 Güncellemesi.

Satar M, Özlü F. (2012). Neonatal sepsis: A continuous disease burden. Turk J Pediatr. 54(5):449-457

Scheel M, Perkins S. (2018). Hit or miss? A review of early-onset sepsis in the neonate. Crit Care Nurs Clin North Am.30(3):353-362. doi:10.1016/j.cnc.2018.05.003.

Schrag SJ, Farley MM, Petit S, et al.(2016). Epidemiology of invasive earlyonset neonatal sepsis, 2005 to 2014. Pediatrics. 138(6): e20162013. doi:10.1542/peds.2016-2013.

Shah J, Jefferies AL, Yoon EW, Lee SK, Shah PS. (2015). Canadian Neonatal Network. Risk factors and outcomes of late-onset bacterial sepsis in preterm neonates born at < 32 weeks' gestation. Am J Perinatol. 32(7):675-682. doi:10.1055/s-0034-1393936.

Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis.(2017). Lancet. 390(10104):1770-1780. doi:10.1016/S0140-6736(17)31002-4.

Simonsen KS, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. (2014). Early-onset neonatal sepsis. Clin Microbiol Rev. 27(1):21-47. doi:10.1128/CMR.00031-13.

Stockmann C, Spigarelli MG, Campbell SC, et al.(2014). Considerations in the pharmacologic treatment and prevention of neonatal sepsis. Pediatr Drugs.16(1):67-81. doi:10.1007/s40272-013-0057-x.

Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ, et al. (2011).Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. Pediatrics. 127(5):817-826

Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. (2018). Lexicomp Pediatric & Neonatal Dosage Handbook: An Extensive Resource for Clinicians Treating Pediatric and Neonatal Patients. 25th ed. Hudson, OH: Lexicomp/ Wolters Kluwer

Tam PI, Bendel CM. (2017). Diagnostics for neonatal sepsis: current approaches and future directions. Pediatr Res.82(4):574-583. doi:10.1038/pr.2017.134.

Thomas BN, Puopolo KM, Wi S, Draper D, Escobar GJ. (2010). Interpreting complete blood counts soon after birth in newborns at risk for sepsis. Pediatrics.126(5):903-909. doi:10.1542/peds.2010-0935.

Tzialla C, Manzoni P, Achille C, Bollani L, Stronati M, Borghesi A. (2018). New diagnostic possibilities for neonatal sepsis. Am J Perinatol.35(6):575-577. doi:10.1055/s-0038-1639361.

Walker O, Kenny C.B, Goel N.(2019). Neonatale sepsıs. Paediatrics and Child Health.Volume 29, Issue 6; 263-268

Wynn JL, Wong HR, Shanley TP, Bizzarro MJ, Saiman L, Polin RA. (2014). Time for a neonatal-specific consensus definition for sepsis. Pediatr Crit Care Med. 15(6):523-528. doi:10.1097/PCC.0000000000000157.

Zhang X, Zhivaki D, Lo-Man R. (2017). Unique aspects of the perinatal immune system. Nat Rev Immunol. 17(8):495-507. doi:10.1038/ nri.2017.54.

Bölüm 29

PREMENSTRUAL DÖNEM MİGREN BAŞ AĞRISI TEDAVİSİNDE GELİŞMELER

Demet AYGÜN[1]

1 **Nöroloji Uzm. Dr. Demet AYGÜN İSTANBUL MEDICINE HOSPITAL demetaygun@yahoo.com**

Menstrüasyon ile başağrısı arasındaki bağlantı Hipokrat döneminden beri bilinmekle birlikte, menstrüel siklustaki hormonal değişikliklerin migreni etkilediğine yönelik yayınlar 1758 yılından itibaren literatürlerde bildirilmiştir(1). Migren, üreme çağında kadınlarda erkeklere göre iki ila üç kat daha yaygındır(2-3). Bu kadın üstünlüğünün, kadınlara ait cinsiyet hormonlarının nörotransmiter sistemler üzerindeki etkisinden ve migren patofizyolojisi, nöronal uyarılabilirlik ve altta yatan genetik ve çevresel faktörlerde yer alan nöropeptid salımından kaynaklandığı varsayılmaktadır(2). Kadınlarda, migren ataklarının görülme sıklığı adet döngüsü boyunca değişkenlik gösterir ve adetin ilk gününde en fazla görülmekle birlikte 5 gün devam eder(4).

İlk olarak 1931 yılında Dr. Frank ve Horney tarafından tanımlanan premenstrual sendrom (PMS) ise, farklı şiddetlerde semptomları içeren patolojik bir durumdur. Doğurganlık çağındaki kadınlarda yaygın olan PMS, menstrual siklusun luteal fazında görülen ve menstruasyonun başlaması ile düzelen fiziksel, duygusal, davranışsal ve bilişsel bozukluklardır(5-6-7).

PMS'ye ilişkin belirtiler, irritabilite, kızgınlık, ağlama, depresif ruh hali, konsantrasyonda azalma, gerginlik, anksiyete, unutkanlık, huzursuzluk, şiddete eğilim, yalnız kalma hissi, göğüslerde büyüme hassasiyet, vücutta ödem, bulantı, kusma, ishal, vücut ağırlık artışı, baş ağrısı, iştah artışı, ciltte akne oluşumu veya artışı, aşırı susama, kas ve eklem ağrısı, davranışsal belirtiler ise yorgunluk, aşırı uyuma veya uykusuzluk, baş dönmesi, cinsel istekte değişiklik, iştahta artma veya azalmadır(8). Bin olgu üzerinde yapılan bir çalışmada, menstrual migren kadınların %84'ünde sosyal aktivitede azalma, %58'inde aile içi aktivitede azalma, %15'inde spor yapamama ve %45'inde ise iş yapmada kısıtlılığa neden olduğu bildirilmiştir(9).

PMS belirtileri kişiye göre değişkenlik gösterdiği için, klinisyen değerlendirilmede kesin tanı koymada zorlanabilir. Bu yüzden Amerikan Kadın Doğum Birliği (American Psychological Association, ACOG), PMS tanısı için bazı ölçütler yayınlamıştır. ACOG'a göre PMS değerlendirirken en az 3 menstruel siklusun luteal fazında ortaya çıkan, PMS ile ilişkili psikolojik, tıbbi, yaşam tarzı ve sosyokültürel alanlarda kadının yaşamını olumsuz yönde etkileyen semptomlar teşhis edilmelidir. Sağlık profesyonelleri, ayrıntılı bir anamnez alarak PMS'nin sübjektif ve objektif verilerini değerlendirerek, bu dönemi rahat bir şekilde yönetmesine ve yaşam kalitesinin artmasına yardımcı olabilir. PMS semptomlarının yaşamı ne kadar etkilediğini belirlemek için premenstrüel semptom şiddeti derecelendirme ölçeği kullanılır(10).

PMS Semptom Şiddeti Değerlendirme Ölçeği;

0- Yok

1- Hafif: Duygu ve davranış değişikliği, belirtiler hissedilir ancak bunlar günlük yaşantıyı etkilemez, sıkıntı hissedilmez.

2- Orta: Semptom işi etkiler, biraz sıkıntı verir ancak işine devam edebilir.

3- Ciddi: Semptom aktiviteleri sınırlandırır ve etkiler.

4- Aşırı:Çok sıkıntılı ruh hali ile günlük aktivitelerini yapamaz.

PMS yaşayan kadınlarda semptom günlüğü tutulması ve problemlerin şiddetinin günlük takibi semptomların tanı ve tedavisi için önemlidir.1 PMS tanısı için kadın en az iki siklus süresi boyunca semptomlarını kaydeder(11).

Prevalans

Menarş sonrası, kadınlarda erkeklere göre migren prevelansı daha fazla ve premenstrual dönemde migren atakları daha şiddetli görülmektedir(30-21-32). Farklı tanı kriter ve ölçeklerinin kullanılmasından dolayı PMS prevalansı oldukça geniş bir aralıkta değişmektedir. Türkiye'de PMS görülme sıklığının %5.9–76 arasında değiştiği rapor edilmektedir(33).

Patogenez

Menstruel migren, uyku bozuklukları, doğum kontrol hapları, açlık, stres, alkol, bazı yiyecekler, ışık ve yüksek sesle tetiklenebilir(9).

Somerville ve arkadaşlarının migren ve hormonal dalgalanmalar arasındaki ilişkiyi gösteren, çalışmalarında, menstruel geç luteal faz döneminde tepe seviyesindeki östrojenin ani düşmesinin başağrısını tetiklediği belirtilmiştir. Ayrıca bu çalışamada premenstruel östrojen desteğinin menstrüal dönemde migren ataklarını geciktirdiğini, progesteronun ise migreni etkilemediğini bildirilmiştir(12-13).

Menstrüal migren patogenezinde östrojen seviyesindeki değişimlerin etkisi şöyle sıralanabilir; 1. Prostoglandinler: Prostoglandinler enjekte edildiğinde lokal ağrıya neden olarak nosiseptif eşiği düşürür. Östrojen ve progesteronun etkisi altında olan prostoglandinler yoğun uterin kasılmalara yol acar. Bu yolla nosiseptorler uyarılıp norojenik inflamasyon meydana gelir. Pg E1 infuzyonu da başağrısı ve abdominal kramplara neden olur. Pg F2 infuzyonu ise bulantı, kramp, diyare, konsantrasyon güçlüğü, senkoba yol açar. Menstruel başağrısı ve dismenoresi olanlarda bu dönemde prostoglandin seviyesinin arttığı gösterilmiştir. Östrojen geri çekilmesi ise, prostoglandinler yoluyla hipotalamusu ve uterusu etkileyip menstrüel migrene sebep olabilir(14).

2. Östrojen melatonin yoluyla migreni tetikleyebilmektedir. Menstrüel migrende melatoninin luteal faz boyunca artmadığı, ancak baş ağrısı olmayan kontrol grubunda arttığı gösterilmiştir. Sirkadyen hipotalamik üreticilerde anormallik olduğunda melatonin üretimi azalmaktadır(14-15).

3. Prolaktin (PRL): Östrojen ve progesteron 5-hidroksitriptamin (5-HT) reseptörlerini modüle edilmektedir ve bu yolla PRL salgılanması

artmaktadır. PRL'nin artışı hipotalamik 5-HT'nin salgılanmasını da artırmaktadır(14-16).

4. Östrojen opiyad reseptor aktivite düzenlenmesinde etkilidir(14-16).

5. Östrojen serotonin üzerinde üretim artımı, geri alınmasını ve eliminasyonunu azaltıcı etkiye sahiptir. Östrojene maruz kalındıkca serotonin reseptör duyarlılığı artar. Östrojen geri çekilmesi ise serotonerjik etkiyi azaltır. Bu hipoteze göre, spesifik serotonin reseptor agonisti olan triptanlar menstrüel migren başlangıcını önleyebilir(28).

6. Östrojen ağrı toleransını artırıcı etkiye sahiptir. Östrojen seviyesindeki ani düşüş ağrı eşiğini düşürür. Menstruasyonun ilk 5 gününde ağrı algılaması, daha şiddetlidir(13-17).

Progesteron ve östrojen seviyelerinin artması serebral vaskuler kas hücrelerindeki fizyolojik seviyedeki magnezyum (Mg) seviyesinde düşmeye sebep olur. Menstrüel migrende luteal fazda Mg seviyesinde azaldığı bulunmuştur. Düşük Mg seviyeleri P maddesi, IL-1, IL-6,TNF, serbest radikaller ve prostonoidlerin salgılanmasına sebep olur(18-19). Premenstrual sendromun patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir(20). Merkezi nörotransmitterler ve gonadal steroidler arasındaki dengeyi etkileyen bazı değişikliklerin PMS'ye neden olabileceği yönündeki varsayım kabul görmektedir. Buna tiroid işlev bozukluğu, hipoglisemi, insülin direnci gibi glukoz metabolizmasındaki değişimler, sıvı ve elektrolit dengesizliği, genetik etmenler, stres ve psikolojik nedenlerin de eşlik ettiği bilinmektedir(20-21).

Hormonal değişikliklerin yanı sıra, bireyin yaşadığı kültür, çalışma ve eğitim durumu, menstruasyona ilişkin tutum, dismenore gibi sorunların varlığının da PMS'nin ortaya çıkmasında etkili olabileceği belirtilmektedir.

Ovaryan steroidlerin migreni etkilendiğini düşündüren nedenlar bulunmaktadır. Bunlar:

1. Migrenin prevalansı, puberteden önce erkek ve kız çocuklarında benzer oranlarda iken, menarş ile birlikte kadınlarda artış göstermektedir ve 40 yaşından sonra ise azalmaya başlamaktadır(22-23).

2. Migrenli kadınlarda bireylerde başağrısı sıklıkla menstrüasyona yakın dönemde görüldüğü menstrüasyonun başağrısının şiddetini ve/veya frekansını artırabildiği bilinmektedir(24-25-26).

3. Doğum kontrol hapları ilk migren atağını ortaya çıkarabilmekte veya bilinen ataklarının şiddet ve frekansını değiştirebilmektedir(27).

4. Bazı kadınlarda migren ataklarının gebelik süresince ve menopozda ortadan kalktığını, postpartum dönemde arttığını gösteren klinik gözlemler mevcuttur(28-29).

Tanı

Amerika Obstetrik ve Jinekologlar Birliği'ne göre, PMS tanısı konulabilmesi için, belirtilerin menstruasyondan önceki 5 gün içerisinde görülmesi ve menstruasyon başladıktan sonra 4 gün içinde bitmesi gerekmektedir. Bu belirtiler, iş ve okul hayatı başta olmak üzere sosyal hayatı olumsuz yönde etkileyerek yaşam kalitesini azaltabilmektedir.

Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırması 3. baskı (ICHD 3), menstrüel migreni (MM) menstrüel siklusun 2 ila + 3. Günlerinde ardışık üç adet döngüsünden en az ikisinde meydana gelen migren atakları olarak tanımlar(34).

ICHD 2 ve ICHD 3 beta, sadece aurasız migren dahil fakat ICHD 3 aura ile menstrüel migren için alternatif kriterleri sağlar(34-35).

Uluslarası Başağrısı Derneği Menstrüel Migren Tanı Kriterleri

Pür Menstrüel Migren Tanı Kriterleri

A. Aurasız migren kriterlerini karşılayan migren atakları

B. Menstrüasyondan 2 gün önce ve menstrüasyondan 3 gün sonra ortaya çıkar, en azından 3 menstrüel siklusun 2'si süresince gözlenen migen arğrısı atakları. Menstrüel siklusun diğer dönemlerinde aurasız migren atağı olmamadır.

Menstrüasyonla ilişkili Aurasız Migren Tanı Kriterleri

A. Aurasız migren tanı kriterlerini karşılayan başağrısı atakları

B. Menstrüasyondan 2 gün önce ve menstrüasyondan 3 gün sonra ortaya çıkan, 3 menstrüel siklusun 2'si süresince gözlenene ataklar. Ayrıca siklusun diğer dönemlerinde de migren atakları görülür.

Auralı ve aurasız menstrüel migren ayrıca pür menstrüel migren (PMM) ve menstrüel ilişkili migren (MRM) olarak alt gruplara ayrılır. PMM'li kadınlarda sadece menstrüasyonda meydana gelen migren atakları olurken, MRM'li kadınlarda menstrüel olmayan ek ataklar vardır. Araştırma amacıyla, teşhisi doğrulamak için en az üç ardışık adet döngüsü için ileriye dönük bir baş ağrısı günlüğü önerilir. Kadın migrenlilerin % 50'den fazlası migren ve menstrüasyon arasında bir ilişki olduğunu bildirmektedir, ancak MM prevalansı tanı kriterleri kullanıldığında kadın migrenliler arasında sadece yaklaşık % 20'dir(36).

Diğer bozuklukları dışlamak için menstrüasyonun sonu ile ovulasyon zamanı arasında semptomsuz bir aralık gereklidir(7).

Teşhis ancak yumurtlama varlığında konulabilir, bu nedenle çoğu hormonal doğum kontrol yöntemi kullanan kadınlar hariç tutulur. PMS için farklı tanı kriterleri mevcuttur, ancak ortak bir özellik, semptomların

önemli ölçüde bozulmaya neden olması ve günlük işleyişe müdahale etmesi gerektiğidir(21).

Teşhis ek olarak, en az iki döngü boyunca tutulan bir semptom günlüğü ile doğrulanmalıdır(37). Tüm kadınların % 80 kadarı hafif PMS semptomları bildirmesine rağmen, yalnızca yaklaşık dörtte biri PMS için tanı kriterlerini karşılamaktadır(38-39).

Tedavi

1. Nonfarmakolojik yaklaşımlar

Yaşam biçimini değiştirerek migreni tetikleyen faktörleri azaltmak önemli olabilir. Düzenli yemek yeme, uyuma ve egzersiz, migren atağını azaltır. Relaksasyon, eğitim, termal bio-feedback, kognitif davranşsal tedavi denenebilir(17).

a. Yaşam tarzı değişiklikleri

PMS'nin tedavisinde ilk ve en önemli adım diyet, egzersiz sigaranın bırakılması gibi yaşam tarzı değişiklikleridir. Yaşam tarzı değişiklikleri hafif ve orta PMS belirtilerini farmakolojik tedaviye gerek duymadan ortadan kaldırabilir(40-41).

b. Diyet

Menstruasyonun luteal fazında PMS semptomlarını azaltmak için sık ve az miktarda beslenme, alkol, kafein alımının azaltılması, çikolata, şeker alımının sınırlandırması, ödem ve sıvı retansiyonunun önlenmesi için ise tuz alımının kısıtlaması önerilir(11-40-42).

c. Egzersiz ve Stresin Azalması

Egzersiz PMS semptomlarını hafiflettiği etki göstermektedir. Egzersiz, beyinde doğal opioidleri (endorfin) artırarak kadında stresin azalmasına yardımcı olabilir. Aynı zamanda egzersiz, sıvı retansiyonu ve göğüslerde hassasiyet gibi semptomları hafifletebilir. Kadınların fiziksel ve psikolojik sağlıklarını korumak ve PMS semptomları ile baş etmelerini sağlamak için günde 30 dakikalık yürüyüş yapmaları önerilmelidir(20).

d. Gevşeme Egzersizleri

Gevşeme egzersizleri hem stres ile hem de PMS'nin semptomları ile baş etmede önemlidir. Bu nedenle, kadınlara solunum egzersizlerini, gevşeme egzersizlerini, meditasyon egzersizlerini, banyo yapmayı, hobi ile uğraşmayı, yogayı, masajı, yeterli ve düzenli uykuyu tavsiye edilir(43).

e. Sigara Alışkanlığı

Sigara içmek PMS bulgularını artırmaktadır, bu yüzden sigara içimi azaltılmalı ya da bırakılmalıdır(43).

2. Tamamlayıcı Tedaviler

PMS'li kadınların tedavisinde tamamlayıcı ilaçlar yararlı olabilmektedir. Tamamlayıcı tedaviler ile ilgili klinik çalışmalardan elde edilen veriler sınırlıdır ve güçlü değildir.

a. Magnezyum

Magnezyum premenstrual sendrom ve premenstrual baş ağrısı profilaksi tedavisinde etkilidir. Bu konu ile ilgili yapılan çeşitli çalışmalar mevcuttur. Otuz iki kadın üzerinde yapılan bir çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada, menstrual siklusun 15. gününden menstrual kanamanın başlamasına kadar kullanılan magnezyumun premenstrual duygu değişikliklerini belirgin olarak geçirdiği bulunmuştur(10-44). Diğer çalışmada, magnezyumun düzenli kullanımının PMS-ilişkili sıvı retansiyonu semptomlarını azaltabileceği bulunmuştur. Aynı şekilde yapılan çift-kör çalışmada (20 katılımcı); vitamin B6 ile magnezyum suplementasyonunun menstrüel migreni önlemede yardımcı olabileceğini bulmuştur(45). Aynı zamanda magnezyum ödem ve meme hassasiyetini önemli ölçüde azaltmaktadır(44).

b. Kalsiyum/Vitamin D

Çalışmalar PMS' li kadınlarda kan kalsiyum ve vitamin D düzeylerinin daha düşük olduğunu ve kalsiyum takviyesinin semptomların şiddetini azaltabileceğini göstermektedir(45).

c. Hayıt Bitkisi

Etki mekanizmasının, direkt olarak LH ya da FSH etkilemeden dopamin yoluyla, stresle indüklenen prolaktin salınımının düzenlenmesiyle ilişkili olabileceği yönünde olduğu düşünülmektedir(45).

d. Akupunktur

Yapılan çalışmalarda akupunkturun, premenstruel sendromda görülen semptomlarının hafif bir şekilde geçirilmesinde yardımcı olabileceği rapor edilmiştir(46).

e. Bilişsel davranışsal tedavi

Bilişsel davranışsal tedavi(BDT), PMS semptomları ile baş etmede kadınlara yardımcı olabilmektedir(45). Yapılan bir çalışmada PMS'li kadınlarda bir gruba Fluoksetin (20 mg/g), ikinci gruba BDT (on oturum), üçüncü gruba Kombine Tedavi (fluoksetin+BDT) verilerek tedavilerin etkinliğini karşılaştırılmıştır. Tedavi sonrasındaki 1 yıl boyunca izlemde; 6 aylık tedavi sonrası tüm tedavi gruplarında belirgin düzelme gerçekleştiği saptanmıştır. Tedavi etkinlikleri açısından bakıldığında ise Fluoksetin alan grupta daha hızlı bir gelişme olduğu, BDT'nin fluoksetinle kıyaslandığında ise tedavi etki süresi bakımından daha iyi olduğu gözlenmiştir. Kombine tedavinin ek bir yararı olmadığı ve tedavi gruplarında etkinlikte bir değişiklik olmadığı belirlenmiştir(47).

3. Medikal tedavi

Yaşam şekli olumsuz yönde etkilenen, şiddetli PMS semptomlarıyla baş edemeyen kadınlar medika tedavi edilmelidir(40-48-49).

a. Selektif Serotonin Gerialım İnhibitörleri (SSRI) ve Selektif Serotonin Noradrenalin Gerialım İnhibitörleri (SNRI)

PMS'nin fiziksel ve psikolojik semptomları SSRI ile tedavi edilebilir(46). İlaç türü, dozu, alınma şekli semptomlar üzerinde etkisini belirler. Kontrol kaybı ve anksiyete yaşayan kadınlara ile ilgili yapılan bir çalışmada kontrol kaybı ve anksiyete semptomlarının nedeniyle önerilen SSRI tedavisi ile %80-90 oranında etkinlik tespit edilmiştir(46).

b. Kombine Oral Kontraseptif İlaçlar

Amerika Obstetrik ve Jinekologlar Birliği'ne göre Drospirenon içeren oral kontraseptifler PMS yakınmalarını azalttığı, kombine oral kontraseptifler üzerine etinil östradiol ve drospirenon kullanımının da etkili olduğu gösterilmiştir(49-50). Yapılan diğer çalışmalarda PMS' ye bağlı görülen ruhsal ve fiziksel sorunların yeni çıkan düşük dozlu kontraseptifler (desogestrel, levonorgestrel, drospirenon) ile hafiflediği bildirilmiştir(51).

c. Perkütan Estradiol (Patch ve Implant)

Progesteron ile kombine perkütan estradiol (implant ya da bir patch), şiddetli PMS'nin fiziksel ve psikolojik semptomlarının yönetiminde etkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir(33).

Ovulasyonu baskılamak için kullanılan estradiol içeren alternatif bariyer ya da intrauterin kontrasepsiyon yöntemlerinin de etkili olduğu görülmüştür(33).

Bununla birlikte PMS tedavisinde estradiolün endometrium ve meme dokusundaki uzun dönem etkileri ile ilgili veriler yetersizdir(33).

d. Danazol

Düşük doz danazol (günde iki kez 200 mg) tedavisi PMS'de etkili olmakla birlikte potansiyel yan etkilerinden dolayı kullanımının tekrar düşünülmesi gerektiği ve tedavi sırasında kontrasepsiyon kullanımı ile ilgili bilgi verilmelidir (33).

e. Gonadotrophin-Salan Analoglar (GnRH Analoglar)

GnRH tedavisinin PMS'nin semptom tedavisinde ilk basamakta kullanımı önerilmemektedir(33). Aynı zamanda bu tedavi PMS'de çok şiddetli semptomları olanlarda da tercih edilmemelidir(33). GnRH analogları siklusu baskılayarak premenstrüel semptomların ortadan kalkmasını sağlar. Tedavi sonrası PMS'deki semptomların devamlılığı yanlış tanıyı düşündürebilir(33).

Şiddetli PMS tedavisinde GnRH analoglarının kullanımında dikkat edilmesi gereken önemli noktalar mevcuttur. Bunlar;

1. Tedavi ikinci ya da üçüncü sıra tedavisi olarak önerilmelidir.

2. Add-back hormon tedavisi önerilir.

3. Düşük-doz tedavisi önerilmez.

4. Tek başına kullanıldığında tedavi yalnızca 6 ay sürdürülmelidir.

5. Uzun dönem tedavisi alan kadınlar kemik mineral dansitesini yıllık olarak ölçtürmelidir. 1 yıl içinde ayrı ayrı çekilen görüntülerde kemik dansitesi belirgin olarak azalırsa tedavi durdurulmalıdır.

6. Egzersiz, diyet ve sigara içmenin kemik mineral dansitesini nasıl etkilediği konusunda genel bilgilendirme verilmelidir(33).

f. Progesteron ve progestojenler

PMS tedavisinde progesteron ve progestojenlerin kullanımı ile ilgili yeterli kanıt bulunmamaktadır(33-52).

g. Cerrahi yaklaşım (histerektomi ve bilateral salpingo ooferektomi)

Şiddetli PMS tedavisinde, histerektomi ve bilateral salpingo ooferektominin yararlı olduğu gösterilmiştir(33).

50 yaşından önce cerrahi ooferektomi yapılan kadınlarda hormon replasman tedavisi düşünülmelidir(33).

KAYNAKLAR

Boussre MG, Massiou H. Migraine in the reproductive cycle: In: Olesen J. Tfelt-Hansen P, Welch K.M.A. eds. The Headaches New York: Raven Press. 1997;413-420.

Vetvik KG, MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. Lancet Neurol. 2017;16(1):76–87. doi:10.1016/s1474-4422(16)30293-9.

Russell MB, Rasmussen BK, Thorvaldsen P, Olesen J. Prevalence and sex-ratio of the subtypes of migraine. Int J Epidemiol. 1995;24(3):612–618. doi: 10.1093/ije/24.3.612.

MacGregor EA, Frith A, Ellis J, Aspinall L, Hackshaw A. Incidence of migraine relative to menstrual cycle phases of rising and falling estrogen. Neurology. 2006;67(12):2154–2158. doi: 10.1212/01.wnl.0000233888.18228.19.

Allais G, Castagnoli Gabellari I, De Lorenzo C, Mana O, Benedetto C (2007) Menstrual migraine: clinical and therapeutical aspects. Expert Rev Neurother 7:1105–1120

O'Brien PM, Backstrom T, Brown C, Dennerstein L, Endicott J, Epperson CN, Eriksson E, Freeman E, Halbreich U, Ismail KM, Panay N, Pearlstein T, Rapkin A, Reid R, Schmidt P, Steiner M, Studd J, Yonkers K. Towards a consensus on diagnostic criteria, measurement and trial design of the premenstrual disorders: the ISPMD Montreal consensus. Arch Womens Ment Health. 2011;14(1):13–21. doi: 10.1007/s00737-010-0201-3

American Psychiatric Association . DIagnostic and statistical manual of mental disorders. 5. Washington DC: American Psychiatric Press; 2013.

Qiao M, Zhang H, Liu H, et al. Prevalence of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in a population-based sample in China. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2012; 162(1):83-6.

Lay CL, Payne R. Recognition and treatment of menstrual migraine. The Neurologist 2007;13:197-204.

Taylor D. Perimenstruel syndrom ve syndromes: guidelines for symptom management and self care. Obstetrics & Gynecology. 2005;5(5):229-241.

RCOG Green Top Guideline No 48. In: Panay N, ed. The management of premenstrual syndrome, www.rcog.org.uk; Dec 2007.

Somerville BW. The role of progesterone in menstrual migraine Neurology 1971;21:853-859.

Loder EW. Menstrual migraine: pathophysiology, diagnosis, and impact. Headache 2006;46:55-60

Silberstein S, Merriam G. Sex hormones and headache Neurology 1999;53(suppl 1):3-13.

Brun J, Claustrat B, Saddier P. Nocturnal melatonin excretiondecreased in patients with migraine without aura attacksassociated with menses. Cephalalgia 1995;15:136-139.

Silberstein SD, Merriam GR. Estrogens, progestins, and headache.Neurology 1991;41:786-793

Takeshima T, Ishizaki K, Fukuhara Y, Ijiri T, Kusumi M, Wakutani Y, Mori M, Kawashima M., Kowa H, Adachi Y, Urakami K,Nakashima K. Population based door-to-door survey of migrainein Japan: the Disen study. Headache 2004;44:82-91.

Mauskop A, Altura BT, Burton M, Altura M. Serum ionized magnesium levels and serum ionized calcium/ionized magnesium ratios in women with menstrual migraine. Headache 2002;42:242-248.

Li Wenyan, Zheng Tao, Altura BM, Altura B. Sex steroid hormones exert biphasic effects on cytosolic magnesium ions in cerebral vascular smooth muscle cells: possible relationships to migraine frequency in premenstrual syndromes and stroke incidence. Brain Research Bulletin 2001;54(1):83-89

Dickerson LM, Mazyck PJ, Hunter MH. Premenstrual syndrome. American Family Physician. 2003;67(8):43-52.

Indusekhar R, Umsan SB, O'Brien S. Psychological aspects of premenstrual syndrome. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. 2007;21(2):207-220.

Welch K.M.A. Darnley D, Simkins RT. The role of estrogen in migraine Cephalalgia 1984;4:225-236.

Waters WE, O'Connor PJ. Epidemiology of headache and migraine in women. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1971;34, 148-153.

Martin VT, Wernke S, Mandell K, Ramadan N, Kao L, Bean J, Liu J, Zoma W, Rebar R. Defining the relationship between ovarian hormones and migraine headache. Headache 2005;45:1190- 1201.

Edelson RN. Menstrual migraine and other hormonal aspects of migraine Headache 1985; 25:376-379.

Dowson AJ, Kilminster SG, Salt R, Clark M, Bundy MJ. Disability associated with headaches occurring inside and outside the menstrual period in those with migraine: a general practice study. Headache 2005;45:274-282.

MacGregor EA, Chia H, Vohrah RC. Migraine and menstruation Cephalalgia 1990;10:305-10

Loder E. Menstrual migraine: clinical considerations in light of revised diagnostic criteria. Neurol Sci 2005; 26:121-124.

Callaghan N. The migraine syndrome in pregnancy. Neurology 1968;18:197-199.

Stewart WF, Schechter A, Lipton RB. Migraine heterogeneity. Disability, pain intensity, and attack frequency and duration. Neurology 1994;44(6 Suppl 4):S24–S39. [PubMed: 8008223]

Scher, AI.; Stewart, WF.; Lipton, RB. Migraine and headache: a meta-analytic approach. In: Crombie, IK.; Croft, PR.; Linton, SJ., et al., editors. In Epidemiology of Pain. Seattle: IASP Press; 1999. p. 159-170.

Martin VT, Lipton RB (2008) Epidemiology and biology of menstrual migraine. Headache 48(Suppl. 3):S124–S130.

RCOG Green Top Guideline No 48. In: Panay N, ed. The management of premenstrual syndrome, www.rcog.org.uk; Dec 2007.

Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society The international classification of headache disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38:1–211.

Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society The international classification of headache disorders: 2nd edition. Cephalalgia. 2004;24(Suppl 1):9–160

Vetvik KG, Macgregor EA, Lundqvist C, Russell MB. Prevalence of menstrual migraine: a population-based study. Cephalalgia. 2014;34(4):280–288. doi: 10.1177/0333102413507637.

Ismaili E, Walsh S, O'Brien PM, Backstrom T, Brown C, Dennerstein L, Eriksson E, Freeman EW, Ismail KM, Panay N, Pearlstein T, Rapkin A, Steiner M, Studd J, Sundstrom-Paromma I, Endicott J, Epperson CN, Halbreich U, Reid R, Rubinow D, Schmidt P, Yonkers K. Fourth consensus of the International Society for Premenstrual Disorders (ISPMD): auditable standards for diagnosis and management of premenstrual disorder. Arch Womens Ment Health. 2016;19(6):953–958. doi: 10.1007/s00737-016-0631-7.

Sadler C, Smith H, Hammond J, Bayly R, Borland S, Panay N, Crook D, Inskip H. Lifestyle factors, hormonal contraception, and premenstrual symptoms: the United Kingdom Southampton Women's survey. J Women's Health (Larchmt) 2010;19(3):391–396. doi: 10.1089/jwh.2008.1210

Halbreich U. The etiology, biology, and evolving pathology of premenstrual syndromes. Psychoneuroendocrinology. 2003;28(Suppl 3):55–99. doi: 10.1016/S0306-4530(03)00097-0.

Öztürk S, Tanrıverdi D. Premenstrual Sendrom ve Baş etme. Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi 2010;13(3):57-61

Eğicioğlu H. Üreme çağındaki kadınlarda premenstrual sendromun yaşam kalitesine etkisinin araştırılması. Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yükseklisans tezi. Afyonkarahisar.2008.

Premenstrual syndrome Lifestyle Changes http://www.umm.edu/patiented/articles/what_lifestyle_measures_managing_premenstrual_syndrome_000079_8.htm**.** Erişim Tarihi: 11.01.2013.

Elizabeth R. Bertone-Johnson, Hankinson S, Johnson S, Manson J. Cigarette Smoking and the Development of Premenstrual Syndrome. Am J Epidemiol. 2008;168(8): 938–945.

Poyrazoğlu S. Kayseri il merkezi'nde yaşayan 15-49 yaş arası kadınlarda premenstruel sendrom prevalansı ve etkileyen faktörler. Halk Sağlığı Anabilim Dalı. Tıpta Uzmanlık Tezi. Kayseri. 2010.

Panay N. Management of premenstrual syndrome: evidence-based guidelines. obstetrıcs, Gynaecology and Reproductıve Medıcıne. 2011;21:8.

Kelderhouse K, Taylor JS. A review of treatment and management modalities for premenstrual dysphoric disorder. Nurs Womens Health. 2013;17(4):294-305.

Hunter MS, Ussher JM, Browne SJ, Cariss M, Jelley R, Katz M. A randomized comparison of psychological (cognitive behaviour therapy), medical (fluoxetine) and combined treatment for women with premenstrual dysphoric disorder. J Psychosom Obstet Gynaecol. 2002;2(3):193–9.

Türkçapar F, Türkçapar H. Premenstruel sendrom ve premenstruel disforik bozuklukta tanı ve tedavi: bir gözden geçirme. Klinik Psikiyatri. 2011;1(4):241-253.

Douglas S. Premenstrual syndrome Evidence-based treatment in family practice. Canadian Family Physician. 2002;4(8):1789-1797.

Campagne D, Campagne C. The premenstrual syndrome revisited. Elsevier. 2007;130(1):4-17.

Usman B, Indusekhar R, Brien S. Hormonal management of premenstrual syndrome. Elsevier. 2007;22(2):251-260.

Ford O, Lethaby A, Roberts H, Mol B. Progesterone for premenstrual syndrome. Cochrane Database of Systematic. 2012;1-34.

Bölüm 30

BESİN ALERJİLERİ VE TANI YÖNTEMLERİ

Kerim Kaan GÖKÜSTÜN[1]

1 Arş. Gör. Kerim Kaan GÖKÜSTÜN, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü ORCID ID: 0000-0001-6725-4388

1- GİRİŞ

Besin alerjisi besinlerle alınan protein antijenlerinin sindirilmesi sonucu oluşan patolojik immün sistem reaksiyonlarıdır (Turnbull ve ark., 2015). Genellikle inek sütü, balık, yumurta, kabuklu deniz hayvanları, buğday, soya, fındık ve fıstık gibi besinlerde bulunan bazı proteinler alerjiye neden olabilmektedir (Sicherer ve Sampson., 2018; Foong ve Santos, 2021).

Tablo 1: *Alerjiye neden olan bazı besinler ve besinlerde bulunan bazı alerjen proteinler (Foong ve Santos., 2021; Kuehn ve ark., 2014; Beyer ve ark., 2002; Pan ve ark., 2020; Tong ve ark., 2018; Montowska ve Fornal, 2018; Ebisawa ve ark., 2013 www.allergen.org).*

Besinler	**Alerjen Protein**
İnek sütü	Kazein (Bos d 8) β-laktoglobulin (Bos d 5)
Tavuk yumurtası	Ovomukoid (Gal d 1) Ovalbumin (Gal d 2)
Buğday	Gliadin Gluten
Balık	Parvalbumin β- enolaz Aldolaz A
Soya	2S albümin (Gly m 8) Profilin (Gly m 3) Glisinin β- konglisinin
Fıstık	Kupin (Ara h 1)
Fındık	11 S Globulin
Kabuklu deniz canlıları	Tropomisin

Besin alerjileri prevelansının son yıllarda hızlı bir şekilde arttığı, endüstrileşmiş bölgeleri etkilediği ve çocuklarda yetişkinlerden daha yaygın görüldüğü belirlenmiştir (Sicherer ve Sampson, 2018). Yapılan bir çalışmada Amerika Birleşik Devletleri'ndeki çocukların %8'inde besin alerjisinin görüldüğü belirtilmiştir (Gupta ve ark., 2011). 42 ülkenin yer aldığı bir meta-analiz çalışmada yaşam boyu besin alerjisi bulunan bireylerin prevelansının %6 olduğu rapor edilmiştir (Nwaru ve ark., 2014).

2- FİZYOPATOLOJİSİ VE KLİNİK BULGULARI

Diyet antijenlerine yanıtta antijen sunan hücrelerin, T hücrelerinin, humoral immün yanıtın, sinyal yolaklarının ve mikrobiyotanın rolü olabileceği bildirilmiştir (Sicherer ve Sampson, 2014). Besin alerjileri 3 farklı mekanizma ile ortaya çıkmaktadır. Bu mekanizmalar ise şunlardır (Yu ve ark., 2016):

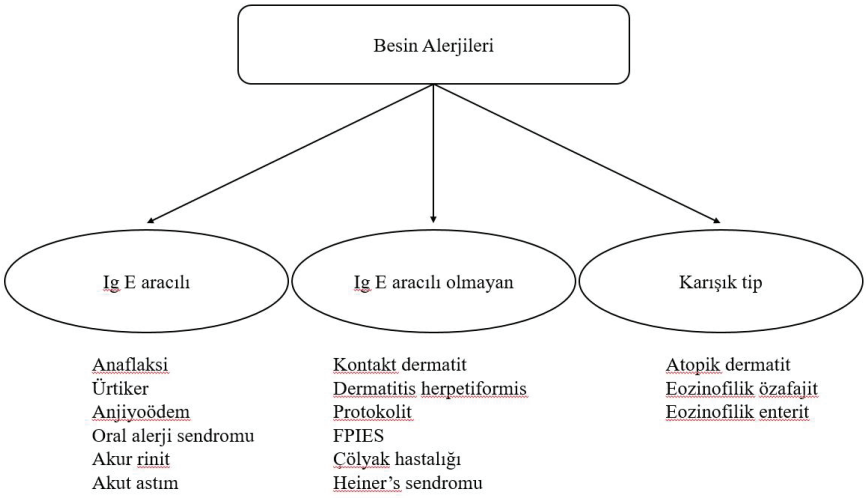
a) İmmünoglobulin E (Ig E) aracılı olan besin alerjileri: Oral tolerans bozulması sonucu besine karşı spesifik IgE'ler oluşur. Spesifik IgE'ler, mast hücreleri ve bazofiller üzerinde ve makrofaj, monosit, lenfosit ve trombosit üzerinde yer alan IgE reseptörlerine bağlanmaktadır (sırasıyla; Fcε RI, Fcε RII). Besinler vücuda alındıktan ve mukozal bariyeri geçtikten sonra hücrelere bağlı IgE antikorlarına ulaşmakta ve bunun sonucunda birçok medyatör salınmaktadır. Medyatör salınımı ise vazodilatasyon, düz kaslarda kasılma ve mukus sekresyonu ile hızlı hipersensivite yanıtına yol açmaktadır (Mısırlıoğlu ve Bostancı, 2011).

Ig E aracılı besin alerjileri bireylerde ciddi veya ölümcül birçok semptoma yol açabilmektedir. (Yu ve ark., 2016). Bu semptomlar ise ağız, dudak ve farinkste ürtikerler, dudak, dil, boğaz ve kulaklarda anjiyoödemler, bulantı, kusma, abdominal ağrı, intestinal hipermotilite, kolon spazmı, diyare, rinokonjuktivitler, bronkospazmlardır (Asero ve ark., 2007).

b) Ig E aracılı olmayan besin alerjileri: Ig E aracılı olmayan besin alerjileri besine özgü Ig E antikorlarının deri veya serumda görülmediği durumlarda ortaya çıkan immünolojik reaksiyonlardır (Cianferoni, 2020). Ancak Ig E aracılı olmayan besin alerjilerinin mekanizması net değildir (Leonard, 2017). Ig E aracılı olmayan besin alerjileri çölyak hastalığı, inek sütü enteropatisi, besin protein enterokoliti (FPIES), anne sütü koliti ve proktitistir. Ayrıca bu tür besin alerjileri kontakt dermatit, dermatitis herpetiformis ve Heiner sendromu gibi rahatsızlıklara neden olabilmektedir (Sabra ve ark., 2003).

Ig E aracılı olmayan besin alerjileri (özellikle FPIES), Ig A, Ig G, T hücre proliferasyonu ve antijene özgü T hücrelerinin ve periferik kan mononükleer hücrelerin ürettiği birçok sitokin ile ilişkili immün yanıt ile karakterizedir. Periferik kan mononükleer hücreleri (PKMH) epitel bariyer kapasitesini değiştiren tümör nekrozis faktör-α, interferon-λ, interlökin-5, interlökin-10, interlökin 12p40, interlökin-17A ve dönüştürücü büyüme faktörü-β gibi birçok pro-inflamatuar sitokini üretmektedir. Ayrıca Ig-E ile ilişkili olmayan besin alerjilerinde alerjene özgü $CD4^{+}CD25^{+}$ T-regülatör hücrelerinin de rol aldığı bildirilmiştir (Jyonouchi, 2008) ,

c) Karışık tip (hem Ig E aracılı hem de Ig E aracılı olmayan besin alerjileri): Eozinofilik gastroenteritler, astım ve atopik dermatit karışık tip besin alerjilerinde görülebilen semptomlar arasındadır (Sabra ve ark., 2003). Bu tip besin alerjilerinde hem Ig E hem de Ig E ile ilişkili olmayan yolaklar rol alabilmektedir.



Şekil 1: *Besin alerjilerinin sınıflandırılması (Cianferoni ve Spergel., 2009).*

3- BESİN ALERJİLERİNİN TANISINDA KULLANILAN YÖNTEMLER

Besin alerjilerinin tanısının kolay olmadığı bilinmektedir (Gupta ve ark., 2018). Besin alerjilerinin tanısının doğru konulabilmesi için hastanın klinik bulgularının iyi değerlendirilmesi ve buna uygun tanı testlerinin kullanılması gerekmektedir (Sicherer ve ark., 2014). Avrupa Allerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI) Ig-E aracılı besin alerjilerinin tanısında ayrıntılı klinik öykü alınmasını, besine özgü klinik reaksiyonların belirlenmesini, allerji testlerini (deri-prik testi veya sIgE özgü besin ve besin özlerinin verilmesi) ve besin provokasyon testinin yapılmasını önermektedir (Pajno ve ark., 2018). Uzman Paneli Rehberi'nde (2010) ise besin alerjilerinin tanısında genel olarak klinik öykü, fizik muayene, eliminasyon diyeti, deri prik testi, sIgE ölçümü ve oral besin provokasyon testinin yararlı olabileceği bildirilmiştir (Sicherer ve Sampson, 2014).

Besin alerjilerinin tanısında birçok sorun ile karşılaşılabilmektedir. Bu zorluklar tablo 2'de gösterilmiştir (Sicherer, 2011).

Tablo 2: *Besin alerjilerinin tanısında karşılaşılan zorluklar (Sicherer, 2011).*

Karşılaşılan Zorluklar	**Olası Örnekler/Görünmez Tehlikeler**
Birey	Sonuçları etkileyebilecek yanlılıklar
	Farklı katılımların değerlendirilmesi gerekmektedir
	Prosedürlerdeki farklılıklar.

Zamanlama/değerlendirme sıklığı	Alerjiler gelişebilir veya iyileşebilir.
	İnsidans ve prevelans
Hedef besin	Farklı şiddet, maruziyet ve öyküler
Tanı metodu	Öykü, test, test türleri, testlerin yanlış yorumlanması (Oral besin provokasyon testlerinin yorumlanması dahil)
Veri analizi	Eksik verilerin yönetimi, duyarlılık analizleri
Alerjinin tanımı	IgE aracılı, immün yanıt, OBPT'nin klinik sonucu
Tetikleyicilerle maruziyet	Toplumda farklı unsurlara maruziyet
Besin alerjilerinin şiddeti	Yanıt aralığının dahil edilmesindeki kararsızlıklar
Çalışmanın boyutu	Maliyet, doğruluk

3.1- Hasta Öyküsü

Besin alerjilerinin doğru tanısı çok önemlidir. Besin alerjilerinin tanısında hastaların öyküsünü almak güçlü bir araç olarak görülmektedir. Özellikle Ig E aracılı hastalıkların tanısında kullanılmasının yararlı olabileceği bildirilmiştir. Ancak ailelerinin bilgi düzeyi ve hastalığa bakış açısının hasta öyküsünü etkileyebileceği unutulmamalıdır (Cianferoni ve Spergel, 2009).

3.2- Fizik Muayene

Fizik muayenenin amacı atopi ve diğer alerjik hastalıkların bulgularını değerlendirmek ve alerji gibi davranan diğer sağlık sorunlarının varlığını engellemektir (Waserman ve Watson., 2011). Fizik muayene sırasında, deri, gastrointestinal ve solunum sistemi bulgularına ve IgE aracılı besin alerjisi reaksiyonlarına özgü komplikasyonların belirlenmesi amaçlanmaktadır. Ayrıca bireylerin genel beslenme durumu ve alerji ile ilgili olmayan hastalıklar ile ilişkili bütün fiziksel bulguları kaydedilmelidir (Sampson, 1999).

3.3- Eliminasyon Diyeti

Eliminasyon diyetleri, şüpheli besinlerin diyetten çıkarılması sonucu kronik semptomların azalıp azalmadığını belirlemek için kullanılabilmektedir. Eliminasyon diyeti hastanın yaşı, klinik öyküsü ve diğer alerji test sonuçlarına göre seçilmektedir. Ig E aracılı besin alerjisi bulunan bireylerde reaksiyon varsa potansiyel olarak besin alerjisine neden olan besinlerin çıkarılması yararlı olabilmektedir. Ancak besin alerjisine neden olan tek bir besin söz konusu olduğunda test ve öykü yardımıyla besin alerjenleri belirlenememekte ve eliminasyon diyetlerine ihtiyaç duyulmamaktadır. Ancak alerji etiyolojisinden şüphelenilen bir kronik hastalığı varsa bu diyetler önerilebilmektedir (Wood, 2015).

Eliminasyon diyeti kapsamlı olmalı, bireyler eğitilmeli ve diyete sıkı bir şekilde uymalıdır. Semptomlar görüldüğü zaman hangi besinden

kaynaklandığı, semptomların sıklığı ve şiddeti iyi değerlendirilmeli ve kaydedilmelidir. Eliminasyon diyetine 1-6 hafta boyunca devam edilmelidir. Bu süre boyunca semptomlarda iyileşme olmazsa eliminasyon diyeti durdurulmalı ve farklı besin kombinasyonları ile tekrar denenmelidir. Bireyler diyetteyken bazı duman ve kokulara karşı daha hassas olabilmektedir. Bu nedenle bireyler parfüm, boya, sigara dumanı, güçlü kokusu olan temizlik ajanları ve spreylerden uzak durmalıdır (Clarke ve ark., 1996). Uygulanan eliminasyon diyetleri ise şunlardır:

a) Spesifik besin: Bir veya birden çok besinden şüphelendiği zaman uygulanabilir. Atopik dermatiti olan todler dönemindeki çocuğun diyetinde yumurtanın elemine edilmesi spesifik besin eleminasyon diyetlerine örnek verilebilmektedir. Bu diyet izole bir besinin alımının ani, akut bir reaksiyona neden olması durumunda ve bir besine karşı Ig E testi pozitif olan durumlarda kullanılabilmektedir. Bununla birlikte, teşhis çok net olmadığı zaman şüpheli besinlerden birini veya birkaçını ortadan kaldırmak (astım, atopik dermatit, kronik ürtiker) besinlerin hastalık sürecinde nedensel olup olmadığını belirlemek için önemli olabilmektedir. Semptomlar devam ederse, elimine edilen besinler semptomların bir nedeni olarak dışlanır. Semptomların türüne göre eliminasyon diyetinin süresi değişebilmektedir. Ancak bu diyetler 1-6 hafta kadar sürebilmektedir (Sicherer, 2014).

b) Oligoantijenik diyet: Kronik hastalığa neden olan birçok besinden şüphelenildiği zaman oligoantijenik diyet uygulanabilmektedir. Bu yaklaşım atopik dermatit ve eozinofilik gastroenterit için uygun olabilmektedir. Ancak bu diyette kişiselleştirme önemlidir. Oligoantijenik diyetin yeterli ve dengeli bir beslenmenin sağlanabilmesi ve lezzetli besinleri tüketme fırsatının olması gibi avantajları bulunmaktadır. Dezavantajı ise bu diyete uyan bireylerde semptomlar devam ederse, devam eden semptomlar diyette yer alan besinlere atfedilebilmektedir (Sicherer, 2014).

c) Elemental diyet: Bu diyet türünde enerji aminoasit bazlı formülalardan elde edilmektedir. Çok az besine izin verilmektedir ve uygulanması çok zordur. Ciddi vakalarda bu diyet nazogastrik tüp ile verilmektedir (Sicherer, 2014).

3.4- In vivo Testler

In vivo testler deri testleri ve endoskopi altında intragastrik provokasyon olarak ikiye ayrılmaktadır (Yosunkaya, 2007).

3.4.1- Deri Testleri

Besin alerjilerinin tanısında yer alan deri testleri deri prik testi, intradermal testler ve deri yama testidir.

Deri Prik Testi

Deri prik testi ilaçların, besinlerin ve aeroalerjenlerin neden olduğu rinokonjuktivit, astım, ürtiker, anaflaksi, atopik egzamanın eşlik ettiği Ig-E aracılı alerjik hastalıkların tanısında kullanılmaktadır. Bu test bir sağlık uzmanı tarafından uygulandığı zaman ucuz, invazivliği düşük ve hızlı bir şekilde tanı koyabilen bir testtir (Heinzerling ve ark., 2013). Bu test her ne kadar güvenilir bir test olarak düşünülse de deri testleri sırasında anaflaksi gelişebilmektedir. Özellikle süt, kiraz, buğday, yumurta, kalamar, balık, kiraz, kurubaklagil, kırmızı et, kivi gibi besinlerin anaflaksiye neden olduğu rapor edilmiştir (Yılmaz ve ark., 2016).

Deri prik testi sırasında alerjiye özgü IgE'yi ölçmek için deri yavaşça kaldırılır ve alerjen madde muamele edilir (Gupta ve ark., 2018). Bu işlemden sonra fazla solüsyon deriye bulaşmış ise nazik bir şekilde temizlenir. Test yapılırken pozitif kontrol ve negatif kontrol konulmalıdır (Bernstein ve Bernstein., 2008). Bu test ile 15 dakikanın sonunda reaksiyonlar gözlenebilmektedir (eritem ve endürasyon) (Gupta ve ark., 2018). Bu reaksiyonlara göre besin alerjisi tanısı konur. Deri prik testinde tanı konulabilmesi için gerekli olan şartlar ise (Antunes ve ark., 2009):

a) Endürasyon çapının en az 3 mm olması

b) Endürasyon alanının 7 mm^2'den fazla olması

c) Eritem çapının en az 10 mm olması

Deri prik testinin bazı sınırlılıklarının olduğu bildirilmiştir. Deri testleri için ticari besin ekstratları standardize edilmemiştir. Bu nedenle besin alerjisine neden olan proteinlerin konsantrasyonları belirsizdir. Ayrıca antihistamin tedavisi alan bireylerde deri prik testi kontrendikedir (Gupta ve ark., 2018).

Deri Yama Testi

Yama testi gecikmiş hipersensivite reaksiyonları için tanı yöntemidir. Genellikle kontakt dermatit, eozinofilik özafajit ve besin proteininin indüklediği enterokolit sendromunun belirlenmesi amacıyla uygulanmaktadır (Hammond ve Liberman., 2018; Sicherer ve Sampson, 2010). Özellikle kontakt dermatit için en önemli tanısal araçtır (Doğramacı ve Gürer., 2008). Bu uygulama besin alerjisinin birçok formu ile yapılabilmektedir. Ancak kitleri, sonuçların yorumlanması ve uygulanma metodu standardize edilmemiştir (Hammond ve Lieberman, 2018; Sicherer ve Sampson, 2010).

Yama testi sırta 'scanpor' yapıştırılarak uygulanır. 'Scanpor' üzerindeki alüminyum çanaklara şüphelenilen alerjenler eklenir. Bant yaklaşık 72 ± 6 saat süre ile sırtta kalmalıdır. Besin alerjisi sonucunun pozitif olabilmesi için

eritem ve papül veya veziküller ile birlikte infiltrasyonun gözlemlenmesi gerekmektedir (Doğramacı ve Gürer, 2008; Philpott ve ark., 2016).

İntradermal Testler

İntradermal testler Mantoux tarafından 1908 yılında tanımlanmıştır. Bu test 25,26 ve 27'lik iğneler ile intrakutanöz olarak uygulanmaktadır. Alerjen şırıngaya verildikten sonra derinin yüzeyine 45^0'lik açıyla girilir ve alerjen madde deriye yaklaşık 0,02-0,05 ml kadar enjekte edilir. Prosedür doğru uygulandığı takdirde derinin üst yüzeyinde 2-3 mm'lik baloncuklar oluşmaktadır. İntradermal test uygulandıktan 10-15 dk sonra değerlendirilmeli; eritem ve endürasyon çapı ölçülmelidir (Bernstein ve Bernstein, 2008; Gill ve Dhingra, 2016) .

İntradermal testler deri prik testinden daha hassas olabilmektedir. Ancak doğru bir şekilde uygulaması zordur (Gill ve Dhingra, 2016). Epidermis altı kapiller yatağını zedelememek önemlidir. Çünkü alerjenin kan ile teması sonuçların yanlış yorumlanmasına neden olabilir. Polen ve besinler ile uygulama birçok merkezde yapılmamaktadır (Bernstein ve Bernstein, 2008).

3.4.2- Endoskopi Altında Gastrik Provokasyon

Besin alerjilerinde tanı yöntemi olarak kullanılabileceği bildirilmiştir. Bu testin amacı şüphe edilen bir besinin salin ile gastrik mukozaya uygulanması ve mukozal reaksiyonların belirlenmesidir (Yosunkaya, 2007).

3.5- In vitro Testler

Besin alerjilerinin tespit edilmesinde birçok in vitro yöntem uygulanmaktadır. Bu yöntemler arasında total IgE ölçümü, besine özgü IgE ölçümü, bazofil medyatör salınımı, moleküler alerjen testi, bazofil aktivasyon testi ve intestinal mast hücre histamin salınımı ölçümü yer almaktadır.

3.5.1- Total IgE Ölçümü

IgE 1967 yılında tip 1 hipersensivite yanıtının bir göstergesi olarak tanımlanmıştır. Serumdaki miktarı litre başına kilo birim (kU/L) olarak ifade edilmektedir (Atkins ve Leung, 2011).

IgE konsantrasyonları besin alerji reaksiyonları arasında en çok alerjik dermatitte artmaktadır (Atkins ve Leung, 2011). Ayrıca soya, buğday, inek sütü, tavuk yumurtası, çam fıstığı, balık, kabuklu deniz ürünlerinde bulunan proteinlere maruziyet de serum IgE düzeylerini arttırabilmektedir (Beyer, 2014). Ancak yaş, cinsiyet, sigara kullanımı ve bazı hastalıklarda serum düzeyleri yükselebileceği için bu testin yapılması önerilmemektedir (Atkins ve Leung, 2011).

3.5.2- Besine Özgü IgE Ölçümü

Besine özgü Ig E testi besin alerji tanısını desteklemek için yapılmaktadır (Foong ve Santos, 2021). Bu test kolay ve ulaşılabilir olması nedeniyle uzmanlar tarafından rutin olarak uygulanmaktadır (Lieberman ve Sicherer, 2011). Besine özgü IgE ölçümü doğruluğu bilimsel olarak kanıtlanmıştır (Muraro ve ark., 2014). Alerjenlere yutma, kutanöz, parenteral veya inhalasyon yoluyla maruz kalındıktan sonra, alerjen antijen sunan hücreler tarafından alınır ve T hücreleri ile etkileşim yoluyla sitokin ve kemokinler salgılanır. B hücresi lenfositleri, bu alerjene sIgE antikorları üretmeye başlar. Bu alerjene özgü IgE antikorları serumda tespit edilebilir (Foong ve Santos, 2021). Ölçüm için ELİSA (Enzym-Linked İmmüne Assay) ve RAST (Radioallergosorbent test) metodları kullanılmaktadır. Ancak hiçbir metot uluslararası olarak standardize edilmemiştir (Broekman ve ark., 2015; Bayrak, 2006).

Besine özgü sIgE ölçümünün hassasiyeti ve spesifikliği sınırlıdır (Broekman ve ark., 2015). Klinik açıdan serum spesifik IgE düzeylerinin ≥ 0.35 kUA/L olması tanı için kesme değeri olarak kabul edilmektedir. Ancak test yorumlanırken anamnez, önceki alerjik reaksiyonları, egzama gibi atopik komorbiditeleri, besinlere özgü duyarlılık ve özgüllük değerlerinin farklılıkları dikkate alınmalıdır (Foong ve Santos, 2021).

Tablo 3: *Spesifik IgE'nin yaygın alerjenik besinlere karşı hassasiyet ve spesifiklik değerleri (Foong ve Santos, 2021).*

Besinler	**Spesifik Ig E ≥ 0.35 kUA/L**	
	Hassasiyet	**Spesifiklik**
İnek sütü	87% (95% CI: 75%-94%)	48% (95% CI: 36%-59%)
Yumurta	93% (95% CI: 82%-98%)	49% (95% CI: 40%-58%)
Buğday	83% (95% CI: 69%-92%)	43% (95% CI: 20%-69%)
Soya	83% (95% CI: 64%-93%)	38% (95% CI: 24%-54%)
Fıstık	96% (95% CI: 92%-98%)	59% (95% CI: 45%-72%)
Fındık	%98*	%21*

CI: Güven aralığı

*Güven aralığı (%95) belirlenememiştir.

3.5.3- Bazofil Medyatör Salınımı

Histamin salınımı

Histamin bazofilik lökosit ve mast hücrelerinin sitoplazmik granüllerinde depolanmaktadır. İnflamasyon medyatörleri tarafından imminolojik veya non-immünolojik olarak salınmaktadır. Histamin salınımı 30 dk içinde

sonlanır. Enzimatik, radyometrik ve spektroflorofotometrik tekniklerle ölçülür (Lichtenstein ve Osler, 1964; Siraganian, 1977). Sonuçlar deri testi ile uyum göstermektedir (Siraganian, 1977).

3.5.4- Moleküler alerjen testi

Geleneksel testlerin doğruluğunu arttırmaktadır. Moleküler alerjen testi bir besindeki spesifik protein antijenlerine bağlı IgE'yi tanımlar. Bu test klinik olarak IgE'ye bağımlı olup olmadığını ayırt edebilir. Bir protein formunun alerjik reaksiyonlar ile ilişkili olup olmadığını veya bir alerjenin ısı veya sindirildiği zaman alerjik reaksiyonlara neden olup olmadığını belirlemek için kullanılabilir (Gupta ve ark., 2018).

3.5.5- Bazofil Aktivasyon Testi

CD63 ve CD203c gibi hücre yüzeyi moleküllerinin upregülasyonunu tespit etmek için uygulanmaktadır (Bird ve ark., 2019). Testin yapılabilmesi için periferden elde edilen 1 ml kan yeterlidir. Güvenli bir yöntemdir ve antihistaminikler test sonucunu etkilememektedir (Lopes ve Sicherer, 2020). Fıstık, tavuk yumurtası ve polen alerjisi için kullanışlı olabileceği bildirilmiştir (Ocmant ve ark., 2009). Ancak test standardize edilmemiştir ve testin yapılması için klinisyenlere bu konu ile ilgili özel bir eğitim verilmelidir (Bird ve ark., 2019; Lopes ve Sicherer, 2020). Ayrıca çocuklardaki besin alerjilerinin tanısı için çok az veri bulunmaktadır. Bu nedenler ışığında bazofil aktivasyon testinin besin alerjenlerini belirlemede kullanılabilirliğinin onaylanabilmesi için daha fazla çalışma yapılmalıdır (Bird ve ark., 2019).

3.5.6- İntestinal Mast Hücre Salınımı

Araştırmalarda kullanılan bir testtir. Bu testte kullanılan intestinal mast hücreleri biyopsi ile elde edilir. Şüpheli bir besin intestinal mast hücrelerine muamele edilerek bu hücrelerdeki histamin salınımı ölçülür (Yosunkaya, 2007).

3.6- Oral Besin Provokasyon Testi

Oral besin provokasyon testi alerjik reaksiyonlara neden olabileceği düşünülen besinlerin doktor tarafından hastaya verilmesidir. Şu ana kadar tanımlanmış 3 provokasyon testi bulunmaktadır. Bu testler açık provokasyon testi, tek kör plasebo kontrollü oral provokasyon ve çift kör plasebo kontrollü oral provokasyon testidir (Yosunkaya, 2007).

a) Açık besin provokasyon testi: Besinler normalde tüketildiği şekilde hastaya verilmektedir. Uygulanması basittir. Birden çok besinden şüphelenildiği zaman, reaksiyon oluşturmayan ve şüphelenilen besine karşı IgE testleri negatif olan hastalarda tercih edilmektedir. Bu testte tolere edilebilen besinler için alerji tanısı yapılmamaktadır (Yosunkaya, 2007).

b) Tek Kör Plasebo Kontrollü Oral Provokasyon: Besin alerjilerinin tespit edilmesinde kullanılan bir yöntemdir ve birçok avantajı vardır. Hastalardan kaynaklanan yanlı davranışları ortadan kaldırır. Uygulanması kolaydır. Çok sayıda plasebo dozu verilebilmektedir. Ancak bu testi uygulayan uzman yanlı davranabilmekte, sonuçları yanlış yorumlayabilmektedir (Yosunkaya, 2007).

c) Çift Kör Plasebo Kontrollü Oral Provokasyon: Besin alerjisinin tanısında altın standarttır (Yosunkaya, 2007).

3.6.1- Endikasyonları (Yosunkaya, 2007)

a) Besin intoleransı veya besin alerjisinin tanısını koymak

b) Bilimsel çalışmalarda yararlanmak

c) Besin toleransını değerlendirmek

d) Besin duyarlılığı belirlenen ancak tanısı konulan besinin tolere edilebilir miktarının bilinmediği durumlar

e) Kronik bir semptomun bir besinden kaynaklanabileceği düşünüldüğü durumlar

f) Besine duyarlılığın seviyesini ve eşik değerini saptamak.

3.6.2- Kontrendikasyonları (Yosunkaya, 2007)

a) Herhangi bir besine karşı anaflaksi öyküsü bilinen ve IgE ölçümü pozitif olan bireyler

b) Stabil olmayan anjina, akut enfeksiyon ve mevsimsel alerjisi bulunan bireyler

c) Astım ve atopik egzaması bulunan bireyler

d) Hamile bireyler

e) Sonucu gizleyen engelleyen, geciktiren veya arttıran ilaçları kullanan bireyler (Yosunkaya, 2007).

3.6.3- Uygulama

Test uygulanmadan önce şüphelenilen besin 7-14 gün tüketilmemelidir. Antihistaminik ilaç kullanıyorsa bırakılmalı, astım ilaçları ve diğer ilaçlar akut semptom oluşturmayacak en düşük seviyede alınmalıdır (Yosunkaya, 2007).

Provokasyon testi tok karnına yapılmamalı küçük dozlarla başlanmalıdır. Verilmesi düşünülen doz %1, %4, %20, %25'lik dozlara bölünerek verilebilir veya verilen doz her defasında 2 kat arttırılarak 90 dk'da hedef doza ulaşılabilir (10-15 dk aralıklarla). Ancak başlangıç dozu reaksiyon oluşturmayacak bir düzeye göre belirlenmelidir (Genellikle 500 mg altı). Akut, şiddetli

reaksiyonlar çok kısa bir sürede (3-15 dk) gözlemlenir. Gözlem süresi IgE aracılığı ile olan reaksiyonlarda 2 saat, inek sütüne bağlı enterokolitlerde 4-8 saattir. Ancak bireye göre reaksiyon gelişme süresi değerlendirilmeli ve birey buna göre takip edilmelidir. Kapsül içinde alınan besinlerin oral mukozada ve boğazda oluşabilecek reaksiyonlar gözlenememektedir. Bu nedenle mümkün olduğunca jelatinli kapsüller verilmemelidir. Eğer hastada şüphelenilen bir besin ile yapılan provokasyon testi sırasında reaksiyon gelişmezse bu besinin alerjiye neden olmadığı anlaşılmaktadır. Ayrıca yanlış negatif sonuçların olmaması için test edilen besinin tüketilen bir şekilde ve miktarında hazırlanarak tüketilmesi gerekmektedir. Sonuçların kesinliği için oral provokasyon testinden sonra in vitro testler uygulanabilmektedir. (Yosunkaya, 2007).

4- SONUÇ VE ÖNERİLER

Besin alerjileri buğday, soya, tavuk yumurtası, fındık, fıstık gibi besinlerde bulunan proteinlerin sindirilmesi sonucu oluşan reaksiyonlardır. Bu reaksiyonlar ciddi, hatta bazıları ise hayati risk taşıyabilmektedir. Bu nedenle hangi besinin reaksiyona yol açıp açmadığı iyi belirlenmelidir. Besin alerjilerinin doğru tanısı zordur. Öncelikle doğru anamnez ve fizik muayene alınmalı, in vivo ve in vitro testler uygulanmalıdır. Daha sonra anamnez ve fizik muayene dışındaki diğer tanı testlerine başvurulmalıdır. In vivo testler arasında deri testleri ve endoskopi altında intragastrik provokasyon; in vitro testler arasında ise total IgE ölçümü, besine özgü IgE ölçümü, bazofil medyatör salınımı, moleküler alerjen testi, bazofil aktivasyon testi ve intestinal mast hücre histamin salınımı ölçümü yer almaktadır. Ayrıca eliminasyon diyetleri ve oral provokasyon testleri ise besin alerjilerinin tanısında uygulanan diğer tanı yöntemleridir. Çift kör plasebo kontrollü oral provokasyon testi besin alerjilerinin tanısında altın standart olarak bilinmektedir. Sonuç olarak besin alerjilerinin tanısı anamnez ve fizik muayene bulgularına göre doğru ve kesin bir şekilde yapılmalı, doğru tanı testleri uygulanmalı ve alerji reaksiyonlarını önlemeye yönelik gerekli tedbirler alınmalıdır.

KAYNAKLAR

Antunes, J., Borrego, L., Romeira, A., Pinto, P. (2009). Skin prick tests and allergy diagnosis. *Allergologia et immunopathologia*, 37, 155-164.

Asero, R., Ballmer-Weber, B.K., Beyer, K., Conti, A., Dubakiene, R., Fernandez-Rivas, M., et al. (2007). IgE-mediated food allergy diagnosis: current status and new perspectives. *Molecular nutrition & food research,* 51, 135-147.

Atkins, D., Leung, D.Y.M. Diagnosis of Allergic Disease. In: Kliegman, R.M., Behrman, R.E., Jenson, H.B., Stanton, B.F. eds. *Nelson Textbook of pediatrics*. 19th ed. Saunders Elsevier; 2011. p.764- 68.

Bayrak, P. (2006). Besin Alerjileri. *Sağlıkta birikim*, 1, 111-21.

Bernstein, I.L., Li, J.T., Bernstein, D.I., Hamilton, R., Spector, S.L., Tan, R., et al. (2008). Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology,* 100, 1-148.

Beyer, K. (2014). Food Allergy Adverse Reaction to Foods and Food Additives. In D. D. Metcalfe, H. A. Sampson, R. A. Simon, & G. Lack (Eds.), *IgE Tests: In Vitro Diagnosis*.

Beyer, K., Grishina, G., Bardina, L., Grishin, A., Sampson, H. A. (2002). Identification of an 11S globulin as a major hazelnut food allergen in hazelnut-induced systemic reactions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 110(3), 517-523.

Bird, J.A., Jones, S.A.W. (2019). Food Allergy. In *Clinical Immunology* (pp. 625-631. e621): Elsevier.

Broekman, H.C., Eiwegger, T., Upton, J., Andbøgh, K.L., (2015). IgE–the main player of food allergy. *Drug Discovery Today: Disease Models,* 17, 37-44.

Cianferoni, A. (2020). Non-IgE mediated food allergy. *Current pediatric reviews*, 16(2), 95-105.

Cianferoni, A., Spergel, J.M. (2009). Food allergy: review, classification and diagnosis. *Allergology International,* 58, 457-466.

Clarke, L., Mcqueen, J., Samild, A., Andswein, A., (1996). Dietitians association of australia review paper. *Australian Journal of Nutrition and Dietetic,* 53, 89-98.

Doğramacı, A.Ç., Gürer, M.A. (2008). Kontakt Dermatitli Hastalarda Yama Testi Sonuçları: Beş Yıllık Retrospektif Çalışma. *Turkiye Klinikleri Journal of Dermatology* 18, 215-222.

Ebisawa, M., Brostedt, P., Sjölander, S., Sato, S., Borres, M. P., Ito, K. (2013). Gly m 2S albumin is a major allergen with a high diagnostic value in soybean-allergic children. *Journal of allergy and clinical immunology*, 132(4), 976-978.

Foong, R. X., Santos, A.F. (2021). Biomarkers of diagnosis and resolution of food allergy. *Pediatric Allergy and Immunology*, 32(2), 223-233.

Gill, N.K., Dhingra, S. (2016). Diagnosis of allergy. *Indian Journal of Life Sciences* 5, 123-135.

Gupta, M., Cox, A., Nowak-Węgrzyn, A., Andwang, J., (2018). Diagnosis of food allergy. *Immunology and Allergy Clinics* 38:39-52.

Gupta, R.S., Springston, E.E., Warrier, M.R., Smith, B., Kumar, R., Pongracic, J., et al. (2011). The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics* 128, e9-e17.

Hammond, C., Lieberman, J.A., (2018). Unproven diagnostic tests for food allergy. *Immunology and Allergy Clinics,* 38, 153-163.

Heinzerling, L., Mari, A., Bergmann, K.C., Bresciani, M., Burbach, G., Darsow, U., et al. (2013). The skin prick test–European standards. *Clinical and translational allergy,* 3, 3.

Jyonouchi, H. (2008). Non-IgE mediated food allergy. *Inflammation & Allergy-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Inflammation & Allergy) (Discontinued)*, 7(3), 173-180.

Kuehn, A., Swoboda, I., Arumugam, K., Hilger, C., Hentges, F. (2014). Fish allergens at a glance: variable allergenicity of parvalbumins, the major fish allergens. *Frontiers in Immunology*, 5, 179.

Lawrence, M.L., Osler, A.G. (1964). Studies on the mechanisms of hypersensitivity phenomena: IX. Histamine release from human leukocytes by ragweed pollen antigen. *Journal of Experimental Medicine,* 120, 507.

Leonard, S.A. (2017). Non-IgE-mediated adverse food reactions. *Current allergy and asthma reports*, 17(12), 84.

Lieberman, J.A., Sicherer, S.H., (2011). Diagnosis of food allergy: epicutaneous skin tests, in vitro tests, and oral food challenge. *Current allergy and asthma reports*, 11, 58-64.

Lichtenstein, L.M., Osler, A.G. (1964). Studies on the mechanisms of hypersensitivity phenomena: IX. Histamine release from human leukocytes by ragweed pollen antigen. *The Journal of experimental medicine*, 120(4), 507-530.

Lopes, J. P., Sicherer, S. (2020). Food allergy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and treatment. *Current Opinion in Immunology*, 66, 57-64.

Mısırlıoğlu, E.D., Bostancı, İ. (2011). Besin Allerjisi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 7(4), 206-213.

Montowska, M., Fornal, E. (2018). Detection of peptide markers of soy, milk and egg white allergenic proteins in poultry products by LC-Q-TOF-MS/MS. *LWT*, 87, 310-317.

Muraro, A., Werfel, T., Hoffmann-Sommergruber, K., Roberts, G., Beyer, K., Bindslev-Jensen, C. et al. (2014). EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy,* 69, 1008-1025.

Nwaru, B., Hickstein, L., Panesar, S., Roberts, G., Muraro, A., Sheikh, A. et al. (2014). Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy,* 8, 992-1007.

Ocmant, A., Mulier, S., Hanssens, L., Goldman, M., Casimir, G., Mascart, F. et al. (2009). Basophil activation tests for the diagnosis of food allergy in children. *Clinical & Experimental Allergy*, 39, 1234-1245.

Pajno, G.B., Fernandez-Rivas, M., Arasi, S., Roberts, G., Akdis, C.A., Alvaro-Lozano, M. et al. (2018). EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy,* 73, 799-815.

Pan, D., Tang, B., Liu, H., Li, Z., Ma, R., Peng, Y., et al. (2020). Effect of High Hydrostatic Pressure (HHP) Processing on Immunoreactivity and Spatial Structure of Peanut Major Allergen Ara h 1. *Food and Bioprocess Technology*, 13(1), 132-144.

Philpott, H., Nandurkar, S., Royce, S., Thien, F., Gibson, P. (2016). Allergy tests do not predict food triggers in adult patients with eosinophilic oesophagitis. A comprehensive prospective study using five modalities. *Alimentary pharmacology & therapeutics,* 44, 223-233.

Sabra, A., Bellanti, J.A., Rais, J.M., Castro, H.J., De Inocencio, J.M., Sabra, S. (2003). IgE and non-IgE food allergy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology,* 90, 71-76.

Sampson, H.A. (1999). Food allergy. Part 2: diagnosis and management. *Journal of Allergy and Clinical Immunology,* 103, 981-989.

Sicherer, S.H. (2011). Epidemiology of food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 127:594-602.

Sicherer, S.H. (2014). Food Allergy Adverse Reaction to Foods and Food Additives. In D. D. Metcalfe, H. A. Sampson, R. A. Simon, & G. Lack (Eds.), Elimination Diets and Oral Food Challenges (pp. 296-306).

Sicherer, S.H., Sampson, H.A. (2010). Food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology,* 125:116-125.

Sicherer, S.H., Sampson, H.A. (2014). Food allergy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Journal of Allergy and Clinical Immunology,* 133, 291-307.

Sicherer, S.H., Sampson, H.A. (2018). Food allergy: a review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 141, 41-58.

Siraganian, R. (1977). Automated histamine analysis for in vitro allergy testing. II. Correlation of skin test results with in vitro whole blood histamine release in 82 patients. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 59, 214-222.

The Elimination Diet. Retrieved from https://www.fammed.wisc.edu/files/webfm-uploads/documents/outreach/im/handout_elimination_diet_patient.pdf

Tong, W. S., Yuen, A. W., Wai, C. Y., Leung, N. Y., Chu, K. H., Leung, P. S. (2018). Diagnosis of fish and shellfish allergies. *Journal of asthma and allergy*, 11, 247.

Turnbull, J., Adams, H., Gorard, D. (2015). The diagnosis and management of food allergy and food intolerances. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 41, 3-25.

Waserman, S., Watson, W. (2011). Food allergy. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology,* 7, 7.

WHO/IUIS Allergen Nomenclature Sub-Committee, Allergen Nomenclature [İnternet] Erişim Adresi: www.allergen.org.

Wood, R.A. (2015). Diagnostic elimination diets and oral food provocation. In *Food Allergy: Molecular Basis and Clinical Practice* (Vol. 101, pp. 87-95): Karger Publishers.

Yilmaz, Ö., Atici, S., Karagöl, H.İ.E., Topal, E., Bakirtaş, A., Demirsoy, M.S. et al. (2016). A case of anaphylaxis to legumes during prick to prick test. *Asthma Allergy Immunology*, 14, 37-41.

Yosunkaya, Ş. (2007). Besin Provokasyon Testleri. *Türkiye Klinikleri*, 3, 33-38.

Yu, W., Freeland, D.M.H., Nadeau, K.C. (2016). Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. *Nature Reviews Immunology,* 16, 751.

Bölüm 31

DİŞ BEYAZLATMA VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Samican ÜNAL[1]

1 Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi ABD, Diyarbakır, Türkiye, samican1507@hotmail.com, 0000-0002-6486-1008.

Giriş

Günümüzde hastaların daha parlak ve beyaz dişlere sahip olmak istemeleri nedeniyle diş hekimlerine başvuru sıklığı giderek artmaktadır. Beyazlatma tedavileri etkili bir tedavi yöntemi olmasının yanı sıra diğer restoratif tedavilere kıyasla daha konservatif bir yaklaşıma sahiptir. Tedavi de kullanılan materyaller, hastanın evde kendinin uygulayabileceği ajanlar olabileceği gibi hekimin kontrolünde uygulanması gereken ajanlar da olabilmektedir. Yapılacak tedavi yönteminin seçimi dişte görülen renklenmelerin nedenine, tipine, yoğunluğuna ve bulunduğu bölgenin lokasyonuna göre değişmektedir. Doğru uygulanma ile tedavi edilebilir seviyedeki renklenmeler etkili bir şekilde giderilebilmektedir.

Bu derlemenin amacı dişlerdeki renklenmelere karşı uygulanan beyazlatma tedavilerini değerlendirmek ve uygulanan beyazlatma ajanlarındaki güncel gelişmeleri incelemektir.

1. Dişlerde Renklenme

Dişlerin içsel renkleri diş sert dokularının ışığı dağıtma ve adsorpsiyonu ile yakından ilişkidedir. Dişin en dış tabakası olan mine, translusent ve ışığı dağıtan bir yapıya sahiptir. Altındaki dentin dokusunun rengini tek başına gizleyememektedir. Bu nedenle diş renginin tespitinde mine rengi önemli olduğu kadar dentin renginin de belirlenmesi son derece önemlidir. Dişlerin renkleri iç ve dış kaynaklı renklemelere bağlı olarak değişebilmektedir (1, 2).

1.1 Dış Kaynaklı Renklenmeler

Minede biriken pelikılın renklenmiş alanlara sahip olmasıyla belirlenmektedir. Sıklıkla dışsal renklenmeler dişlerin interproksimal alanları ile gingival marjinlerinde gözlemlenirler. Bu renklenme türü genellikle dişin sadece dış yüzeyiyle ilişkili olmasına rağmen mine defektleriyle dişin iç yüzeylerine de ilerleyebilmektedir. Dış kaynaklı renklenmeler sık çay, kahve içilmesi, renkli gıdaların tüketilmesi, tütün, sigara kullanımı, mesleki olarak metal tuzlarına maruz kalınması, metal içerikli ilaç alınması ve yeterli fırçalamamanın etkisiyle zayıf oral hijyene sahip olunması gibi nedenlere bağlı olarak gelişmektedir (3).

1.2 İç Kaynaklı Renklenmeler

İç kaynaklı renklenmeler mine defektleri, dişin travmaya uğraması, mikro çatlak varlığı, tetrasiklin kullanımı, aşırı flor alımı, diş çürükleri, başarılı olmayan kanal tedavileri ve bazı hastalıklar nedeniyle meydana gelmektedir. Bu renklenmeler dişin sürme durumuna göre sürme öncesi renklenmeler ve sürme sonrası renklenmeler olmak üzere ikiye ayrılır (4).

1.2.1 Sürme Öncesi Meydan Gelen İç Kaynaklı Renklenmeler

Turner dişi, molar insizal hipoplazisi gibi diş germine zarar veren durumlar, sitomegalovirus, kızamık, su çiçeği, streptokoksik enfeksiyonlar, diş gelişimini için gerekli olan kalsiyum, fosfat, C ve D vitaminlerinin eksikliği, ilaç kullanımına bağlı oluşan tetrasiklin renklenmeleri, aşırı flor alımına bağlı florozis renklenmeleri, amelogenezis imperfekta, dentinogenezis imperfekta, dentin displazisi gibi genetik ve neonatal sarılık, alkaptanüri, fenilketonüri ve konjenital eritropoetik porfiria gibi metabolik bozukluklar dişlerdeki sürme öncesi meydan gelen iç kaynaklı renklenmelerin başlıca nedenlerindendir (5).

1.2.2 Sürme Sonrası Meydana Gelen İç Kaynaklı Renklenmeler

Sürme sonrası meydana gelen iç kaynaklı renklenmeler ise diş çürüklerine, amalgam gibi dental materyal kullanımına, bakteriyel, mekaniksel veya kimyasal iritanların pulpayı etkilemesine, kanal tedavisi sırasında kullanılan malzemelere, abrazyon, atrizyon ve erozyon gibi çürüksüz lezyonlara bağlı olarak oluşmaktadır (6).

2. Diş Beyazlatma Tedavisinde Kullanılan Materyaller

İç ve dış kaynaklı nedenlerle renklenen dişlere kimyasal ajanların uygulanması sonucu diş renginin açılması tedavilerine beyazlatma tedavileri denilmektedir. Diş beyazlatma tedavilerinde kullanılan ürünler aktif ve inaktif içeriklere sahiptirler. Aktif içeriklerini hidrojen peroksit, karbamid peroksit ve sodyum perborat oluştururken, inaktif içeriklerini ise kalınlaştırıcı ajanlar, taşıyıcılar, surfektan (yüzey aktif maddeler), pigmentler, aroma sağlayanlar ve koruyucular oluşturmaktadır (7).

2.1. Aktif İçerik

Hidrojen Peroksit

Hidrojen peroksit visköz, renksiz ve acı bir sıvıdır. Düşük konsantrasyonları havada, suda, mikroorganizmalarda ve bazı yiyeceklerin içeriğinde bulunmaktadır. Genellikle sanayide kumaşların ağartılmasında, saç renginin açılmasında ve suyun sterilizasyonunda kullanılan bu ajan, diş beyazlatma tedavilerinde sıklıkla tercih edilmektedir (8).

İnsan vücudunda karaciğer tarafından sentezlenen hidrojen peroksit, bunun yanı sıra karbamid peroksit ve sodyum perboratın kimyasal yıkılması sonucu da açığa çıkmaktadır. Hidrojen peroksit, serbest radikallerin ve oksijen moleküllerinin oluşumunda görev alan okside edici bir ajandır. Genellikle diş beyazlatma tedavilerinde %30-35'lik konsantrasyonları tercih edilen hidrojen peroksit, dişlerde geçirgenliği artırır. Minenin inorganik yapısındaki boşluklara nüfuz eden hidrojen peroksit dişlerde beyazlatma sağlamaktadır (9-11). Hidrojen peroksitin

%3'lük konsantrasyonun uzun süreli kullanımının mikrobiyal florayı inhibe ettiği, plak birikimini azaltarak periodontal hastalıkların tedavisinde de güvenle kullanılabileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte yumuşak doku temasında yakıcı etkiye sahip olması, buharlaşıcı etkisi ve mide bulantısı gibi şikayetlere neden olması nedeniyle dezavantajlarındandır (12, 13).

Karbamid Peroksit

Kimyasal yıkımda üre ve hidrojen peroksite parçalanan karbamid peroksit, sıklıkla ev tipi diş beyazlatma tedavilerinde %10-15 konsantrasyonlarında kullanılmaktadır. Açığa çıkan üre, karbondioksit ve amonyağa dönüşerek ortam pH'sını yükseltir. Hidrojen peroksit ise iyonize su ve oksijen oluşturarak renklenen dişte oksidasyon tepkimesiyle beyazlatma etkisi gösterir (14).

Sodyum Perborat

İçeriğinde %95 perborat bulunan sodyum perborat toz halindeyken stabil olan bir beyazlatma ajanıdır. Su ile tepkimesinde sodyum metaborat, hidrojen peroksit ve %9,9 serbest oksijen oluşturur. Meydana gelen hidrojen peroksit oksidasyonla dişte ağartma etkisi gösterir (15).

1.2 İnaktif İçerik

Kalınlaştırıcı Ajan

Beyazlatma tedavilerinde kullanılan karbopol sıklıkla tercih edilen kalınlaştırıcı bir ajandır. Poliakrilik asit polimeri yapılı karbopol viskoziteyi artırarak beyazlatma ajanının dişe daha güçlü tutunmasını sağlarken, hidrojen peroksitin etkisinin azalmasını da önlemektedir. Bununla birlikte karbopol aktif oksijen salınım zamanını yavaşlatarak, ürünlerin aktiflik süresini uzatmaktadır. Bu sayede diş yüzeyine beyazlatma ajanının penetrasyonu kolaylaşmakta ve etkili bir tedavi gerçekleşebilmektedir (16).

Taşıyıcı

Beyazlatma ürünlerinin içeriğinde bulunan gliserin ve propilen glikol taşıyıcı görevini üstlenmektedir. Taşıyıcı ajanlar nemli olmaları sayesinde materyallerin çözünmesini sağlamaktadırlar. Propilen glikol anhidröz bir gliserindir. Her iki ajanda viskoziteyi artırıp beyazlatma ürününün kullanımını kolaylaştırmaktadır. Bununla birlikte literatürde gliserinin dentin dokusu üzerindeki dehidrate edici etkisi nedeniyle dişin translusent görünümünün kaybına neden olduğunu bildiren çalışmalarda bulunmaktadır (17).

Surfektan ve Pigment

Yüzey nemlendiricisi olarak görev alan surfektan, hidrojen peroksitin dişe difüzyonunu kolaylaştırmakta ve ajanın etkinliğini artırmaktadır. Bununla birlikte renk stabilizasyonunu sağlayan pigmentlerin solüsyonda

kalmasını sağlamaktadır. İçeriğindeki %1-5 oranlarındaki potasyum nitrat ve %0,1-1 oranlarındaki florid diş hassasiyetinin önlenmesini sağlarken, %1-5 oranlarındaki potasyum hidroksit beyazlatma ürününün pH'sını ayarlamaktadır (18).

Koruyucu

Metil, propilparaben, sodyum benzoat, sodyum stannat genellikle beyazlatma ürünlerinde bulunan koruyucu ajanlardandır. Koruyucular bakteriyel büyümeyi önleyerek jelin stabilizasyonunu sağlarlar. Ayrıca demir, bakır ve magnezyum gibi metallerden hidrojen peroksiti koruyarak hızlı şekilde parçalanmasını engellerler (17).

Aroma

Beyazlatma ürününün tadının kabul edilebilir olması amacıyla kullanılmaktadır (17).

3. Diş Beyazlatma Yöntemleri

A. Vital Diş Beyazlatma Tedavisi

i. Hastanın Kendisinin Satın Alıp Kullanabileceği Ürünler ile Beyazlatma (Over the Counter- Tezgah Üstü Ürünler)

ii. Hekim Kontrolünde Ev Tipi Beyazlatma (Home bleaching, Nightguard Bleaching)

iii. Ofis Tipi Diş Beyazlatma

a. Power Bleaching

b. Işık aktivasyonlu beyazlatma tekniği

B. Devital Diş Beyazlatma Tedavisi (Walking Bleach)

A. Vital Diş Beyazlatma Tedavisi

Vital diş beyazlatma tedavileri canlılığı devam eden dişlere uygulanan bir tedavi prosedürüdür. Bu tedaviler uygulanma durumuna göre ev tipi ve ofis tipi olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Ev tipi uygulanan tedavi şeklinde hekim kontrolünde uygulanabildiği gibi hekim kontrolü dışında hasta tarafından da gerçekleştirilebilmektedir. Bununla birlikte birbirleriyle kombine edilerek tedavi planlanabilmektedir (19).

Vital diş beyazlatma tedavileri özellikle çay, kahve tüketimi gibi beslenmeye bağlı renklenmelerde, ileri yaşın neden olduğu renklenmelerde, hafif şiddetteki florozis ve tetrasiklin renklenmelerinde uygulanmaktadır. Bu tedavi prosedürü aşırı diş hassasiyeti olan hastalarda, hamilelerde, periapikal lezyona sahip dişlerde, erozyon, abrazyon, abfraksiyon gibi çürüksüz diş lezyonları nedeniyle dentin dokusunun açığa çıktığı

durumlarda, kök yüzeyi açığa çıkmış dişlerde, çatlak dişlerde veya çok yüksek beklentisi olan hastalarda önerilmemektedir (20).

i. Hastanın Kendisinin Satın Alıp Kullanabileceği Ürünler ile Beyazlatma (Over the Counter- Tezgah Üstü Ürünler)

Diş hekiminin kontrolü olmadan hasta tarafından satın alınıp kullanılabilen ürünlerdir. Pahalı olmamalarına karşı profesyonel beyazlatma tedavilerine göre etkinliği daha az olabilmektedirler. Bu ürünler kozmetik ürünler gibi doğrudan hastanın kullanımına sunulmakta, market, eczane ve internet üzerinden satışı bulunmaktadır. Piyasada bulunan beyazlatıcı diş macunları, ağız gargaraları, diş ipleri, beyazlatıcı bantlar ve fırça yardımıyla dişlere uygulanan paint-on sistemler bu grubun üyelerindendir (21, 22).

Beyazlatıcı diş macunları, içeriklerinde bulunan alümina, dikalsiyum fosfat dihidrat ve silika gibi abraziv aşındırıcılar sayesinde leke gidermede etkilidirler. Ancak bu abraziv aşındırıcı partiküllerin diş sert dokularında kalıcı bir kayba neden olabileceği bilinmektedir. (23, 24). Yapılan çalışmalar beyazlatıcı diş macunları kullanımının dişlerdeki renklenmelerin giderilmesinde başlangıç ölçümlerine göre anlamlı bir değişim oluşturmadığı, sadece yüzeysel renklenmelerin uzaklaşmasında etkili olduğunu bildirmiştir. Bununla birlikte tezgah üstü ürünler arasındaki en fazla hassasiyetin beyazlatıcı diş macunlarında görüldüğü bulunmuştur (25, 26). Beyazlatıcı ağız gargaraları %1,5 hidrojen peroksit ve yeni renklenmeleri önlemek amacıyla sodyum hekzametafosfat içermektedir. Bu ürünler leke ve plak oluşumunu engellemek amacıyla piyasaya sürülmüş olsa da, uzun süreli kullanımlarında yumuşak doku irritasyonlarına ve diş hassasiyetlerine neden olabilmektedirler (27). Paint-on sistemlerde beyazlatıcı ajan bir fırça yardımıyla mine dokusu üzerine sürülmektedir. Ancak bu sistemlerin diş yüzeyinde bulunma süresinin kısa olması nedeniyle etkinliği sınırlı olmaktadır (28, 29). Beyazlatıcı diş ipleri interproksimal ve subgingival bölgelerdeki renklenmelerin uzaklaştırılması için tercih edilmektedir (30). İçeriklerindeki düşük konsantrasyonlu hidrojen peroksit sayesinde beyazlatma görevi gösteren beyazlatıcı bantlar ise ön bölge dişlerine uygulanarak etkinlik sağlamaktadır. Uygulanması oldukça kolay olan bu bantlar günde 1-2 kez ortalama 5 ile 60 dakika arasında kullanılırlar. Maliyetlerinin ucuz ve tezgah üstü ürünlere göre beyazlatma etkilerinin daha başarılı olması nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir (31). Bununla birlikte tezgah üstü ürünlerle ilgili çalışmaların yeterince bulunmaması, hekim kontrolünün dışında kullanımı ve bu ürünlerin piyasaya çıkışlarının ticari firmalar ile desteklenmesi nedeniyle ağız içi dokular için güvenirliliği halen tartışılmaktadır (32-35).

ii. Hekim Kontrolünde Ev Tipi Beyazlatma (Home bleaching, Nightguard Bleaching)

İlk kez Haywood ve Heymann tarafından 1989 yılında tanımlanan bu beyazlatma tipinde farklı konsantrasyonlarda hidrojen peroksit ve karbamid peroksit denenmiştir (36). Günümüzde bu tedavi için kullanılan karbamid peroksit konsantrasyonu %10'dur. %10 karbamid peroksit %3,5 hidrojen peroksit ve %6,5 üreden oluşmaktadır. Ürenin varlığı, beyazlatma ajanının raf ömrünün uzamasını ve hidrojen peroksitin yavaş salınmasını sağlamaktadır. Bununla birlikte Avrupa Tüketici Ürünleri Komisyonu ev tipi beyazlatma ajanlarının içeriğindeki hidrojen peroksitin %6 ile sınırlamaktadır (37).

Bu tedavi prosedüründe diş hekimi tedavi endikasyonunu değerlendirerek hastanın beklentilerini göz önüne alır. Hasta bilgilendirilerek hastanın başlangıç fotoğrafları kaydedilir. Ağız içi ölçü alınıp model üzerinde ajanın yerleştirileceği bukkal yüzeylere rezervuar alanları oluşturulduktan sonra vakumlu cihaz yardımıyla beyazlatma plağı hazırlanır. Hazırlanan plağın diş eti seviyesi, hastaya uygun olacak şekilde trimlenerek teslim edilir. Hekimin önerileri doğrultusunda hasta tedavi süresi için yönlendirilir (38).

Ev tipi beyazlatma yöntemi düşük konsantrasyonda karbamid peroksit içeriğinin bulunması, yan etki görülme sıklığının düşük olması, diş hekimi koltuğunda geçirilen sürenin azalması, ucuz ve pratik kullanıma sahip olması gibi çok sayıda avantaja sahiptir. Ancak hastanın tedaviye olan uyum gerekliliği, tedavi zamanının uzun olması ve hastanın uygulama hatasına bağlı olarak yumuşak doku irritasyonlarının görülmesi gibi dezavantajları da bulunmaktadır (39).

iii. Ofis Tipi Diş Beyazlatma

Ofis tipi beyazlatma tedavileri tamamen diş hekiminin kontrolünde farklı konsantrasyonlardaki beyazlatma ajanları ile gerçekleştirilmektedir. Genellikle ev tipi beyazlatma yönteminin yeterli olmadığı tetrasiklin gibi ciddi renklenmelerde ya da florozis gibi belli bölgelerin renklenmelerinde tercih edilmektedir (40).

Yöntemin en önemli avantajı diş hekiminin kontrolünde yapılarak kısa sürede etki göstermesidir. Ortalama 3-4 seans sonunda maksimum beyazlık sağlanmaktadır. Günümüzde piyasada beyazlatma ajanlarındaki gelişmeler neticesinde tekrar seanslara gerek duyulmadan tek seansta başarı elde edilen ürünler bulunmaktadır. Bu yöntem tedaviye hızlı cevap vermekle birlikte pahalı bir maliyete sahiptir. Bununla birlikte yalnızca gülme hattında bulunan 6 ya da 8 dişe uygulanması, tedavi kalıcılığının bilinememesi, sert ve yumuşak dokudaki yüksek ısı artışından dolayı hassasiyete neden olması bu yöntemin dezavantajları arasındadır (41).

a. Power Bleaching

Diş hekimi tedavi endikasyonunu değerlendirerek hastayı bilgilendirir. Başlangıç fotoğrafları kaydedildikten sonra ağız içi izolasyon işlemine geçilir. Ağız içi izolasyon için ışıkla sertleşen rezin materyal içerikli koruyucu bir bariyer dişetlerine uygulanarak gerçekleştirilir. Yumuşak dokular yeterli korunmaz ise hassasiyet problemi ile karşılaşılabilir. Ardından üretici firmanın önerileri doğrultusunda beyazlatma ajanı uygulanarak tekrarlanır. İstenen beyazlığa ulaşıldıktan sonra beyazlatma ajanı diş yüzeylerinden uzaklaştırılır (42).

b. Işık Aktivasyonlu Beyazlatma Tekniği

Yöntem ışık enerjisi yardımıyla hidrojen peroksidin yıkılarak peroksidil iyonu ve serbest oksijen radikallerini oluşturması esasına dayanmaktadır. Oluşan serbest radikaller, renklenmiş alanlardaki molekülleri parçalamaktadır. Diyot, karbondioksit ve argon lazerlerin sıklıkla tercih edildiği bu yöntemde, lazerler hidrojen peroksit moleküllerini harekete geçirerek, onların hızla iyonize olmasını sağlamaktadır. Bununla birlikte literatürde yapılan çalışmalar incelendiğinde ışık aktivasyonunun dişlerde hassasiyet artışına ve pulpa da irritasyonlara sebep olduğu bildirilmektedir (43).

B. Devital Diş Beyazlatma Tedavisi (Walking Bleach)

Kanal tedavisi sırasında kullanılan irrigasyon solüsyonları, kullanılan medikamentler, tedavi sonrası pulpa odasında kalan dokular, nekroze pulpa varlığı ve intrapulpal kanamalar dişlerde renklenmelere neden olabilmektedir. Kanal tedavisi sonrası oluşan renklenmelere beyazlatma tedavisi uygulanabilmesi için dişte semptom görülmemeli ve kök ucunda aktif bir lezyon bulunmamalıdır. Walking bleaching tekniğinde dişler fotoğraflanıp izole edildikten sonra giriş kavitelerinde bulunan restorasyonlar gingival marjinlerinin apikalinde kalacak şekilde uzaklaştırılır. Kök kanal dolgusu klinik kronun 1-2 mm apikalinden olacak şekilde 2 mm kalınlığında polikarboksilat siman, cam iyonomer siman veya rezin modifiye cam iyonomer siman gibi bir tıkayıcı bariyerle kapatılır. Kullanılan siman gingival marjinin insizaline geçmemelidir. Sodyum perborat beyazlatma ajanı su, salin ya da anestezik solüsyonla karıştırılarak dişe uygulanır. Karışımın üzeri geçici bir dolgu materyali ile kapatılır. Birkaç gün sonra diş rengindeki açılma kontrol edilerek gerekirse istenen düzeye gelene kadar işlem tekrarlanır (44).

4. Beyazlatma Tedavilerinin Yan Etkileri

Diş beyazlatma tedavilerinde en sık görülen yan etki tedavi sonrası görülen diş hassasiyeti problemidir. Hastayı rahatsız edici olan bu problem genellikle geçici ve hafif seyretmektedir. Güncel çalışmalar tedavi sonrası oluşan diş hassasiyetinin nedenini nöronal reseptörlerin direkt aktivasyonu

ile açıklamaktadır. Bu nedenle tedavi öncesi ve sonrasında potasyum nitrat gibi potasyum tuzlarının veya sodyum florid gibi desensitize edici ajanların beyazlatma tedavilerinde kullanılması, estetik kayıp olmadan hassasiyet oluşumunu önleyebileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte tedavi sonrası duyarlılığın önlenmesi amacıyla florid içerikli diş macunların kullanımının tavsiyesi de önerilmektedir (45).

Beyazlatma ajanlarının bir diğer yan etkisi ağız dokularına teması durumunda oluşturduğu kimyasal irritasyonlardır. Doğru ve yeterli bir gingival bariyer uygulanamaması durumunda gingival irritasyonlar, diş etlerinde beyazlaşma ve ülserasyonlar görülebilmektedir. Bu durumda E vitamini kullanımı önerilmektedir (46).

Diş beyazlatma tedavileri sonrası renklenmenin tekrarlaması sıklıkla görülen bir durumdur. Tedavi sırasında dişte dehidratasyon görülmekte bu da zamanla renk değişimlerine sebep olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda dişlere uygulanan beyazlatma tedavileri sonrası dişlerin mikro sertliklerinde azalma olduğu görülürken, yüzey pürüzlülüklerinde ise artışa neden olduğu belirlenmiştir. Meydana gelen yüzey pürüzlülüğündeki artış, özellikle dış kaynaklı renklenmeler için uygun ortam oluşturmaktadır. Bu nedenle tedavi sonrası oral hijyene çok dikkat edilmesi gerekmektedir (47).

Beyazlatma ajanları dişin organik ve inorganik yapılarında değişime ve sert dokularında çözünmelere neden olmaktadır. Mine bağlanma dayanıklılığını azalttığına dair yapılan çalışmalar sonucunda beyazlatma sonrası restoratif tedavilerin 1-14 gün ertelenmesi gerektiği belirtilmektedir. Beyazlatma tedavilerinin mine yüzeyinde porözite ve erozyon oluşturduğu, yüzeyi pürüzlü hale getirdiği ve bunun sonucunda mikroorganizmaların daha kolay tutunabildikleri belirlenmiştir. Bununla birlikte bu tedaviler diş sert dokularının sertliğini, elastisite modülünü ve kırılma direncini azaltmakta, mine ve dentinde mineral kaybına neden olmaktadır (48).

Beyazlatma ajanının periodontal aralığa geçerek inflamasyon başlamasına neden olması olası yan etkilerden bir diğeridir. Oluşan inflamasyon özellikle yüksek konsantrasyonlu hidrojen peroksit kullanılması, ısı aktivasyonlu beyazlatma tedavisi uygulaması, servikal tıkamanın yetersiz yapılması veya kole defektlerinin dentin tabakasını inceltmesi nedeniyle dişin kökünde servikal eksternal kök rezorbsiyonu oluşumunu tetiklemektedir. Bu durumun oluşmasını engellemek amacıyla walking bleaching tekniği daha fazla tercih edilmektedir (49).

Beyazlatma ajanlarının bir diğer yan etkisi restoratif materyaller üzerinedir. Yapılan çalışmalar kompozit materyali üzerine uygulanan hidrojen peroksitin, kompozitlerdeki polimer ağlarını degrade ettiği, serbest monomer salınımında artışa neden olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte amalgamla temasında civa salınımını artırmaktadır. Poliasit

modifiye rezin bazlı kompozitlerin, rezin modifiye cam iyonomerlerin ve çinko oksit simanların yüzeylerinde degrediasyonu hızlandırıp yumuşatmakta ve çatlak oluşturmaktadır. Literatür incelemesinde beyazlatma uygulanan restoratif materyalin yüzeyi oluşan değişiklikler sonucunda beyazlatma uygulanmayan restoratif materyallerin yüzeylerine göre daha kolay lekelenme göstermektedir (50, 51).

Ev tipi beyazlatma tedavileri tamamen hastanın kullanımına sunulmuş tedavilerdir. Hastanın beyazlatma ajanını plağın içine yeterince doldurmaması tedavinin etkinliğini azaltacaktır. Ayrıca hastaya uygun yapılmayan plaklar temporomandibular eklem bozukluklarına, okluzyon problemlerine ve istenmeyen diş hareketlerine neden olabilmektedir. Bu nedenle hastaya kullanması gereken ajan miktarı ve plak içerisine yerleştirilmesi detaylı şekilde anlatılmalı, tedavi sıralamasında önce üst çenede ardından alt çenede plak kullandırılmalıdır (52).

Literatür bilgileri incelendiğinde beyazlatma ajanlarının karsinojen etkisi hakkında farklı sonuçlar elde edildiği görülmektedir. Bazı araştırmacılar ajanın uygulanması sonucu ortaya çıkan oksidatif stresin premalign değişikliklere neden olabileceğini bildirmişlerdir. Deney fareleri üzerinde yapılan bir çalışmada hidrojen peroksitin konsantrasyonunun artışına bağlı olarak mukozada hiperkeratoz ve karsinoma oluşturduğu bulunmuştur (53).

5. Beyazlatma Tedavisinde Güncel Gelişmeler

Klinik uygulamalarda sıklıkla ofis ve ev tipi beyazlatma tekniklerinin birleştirildiği kombine tedavilerin tercih edildiği görülmektedir. Bu tedavi şeklinde yüksek konsantrasyona sahip beyazlatma ajanının uygulandığı ofis tipi beyazlatma tekniği gerçekleştirilerek güçlü bir etki sağlanmaya çalışılmaktadır. Ardından beyazlatma etkisinin uzun süreli kalıcılığını sağlamak için ev tipi beyazlatma tedavileri ile desteklenmektedir. Bu yöntemde 4-8 saatlik ev tipi beyazlatma ajanı kullanımı yerine 35-40 dakikalık bir kullanım yeterli olmaktadır (54).

Diş beyazlatma tedavilerinde soğuk atmosferik basınçta plazma tedavisi uygulaması alternatif seçeneklerden bir tanesidir. Çalışmalarda plazma tedavisi uygulanan dişe ardından uygulanan hidrojen peroksitin, proteinleri uzaklaştırıp hidroksil üretimini artırdığı görülmüştür. Bu kombine tedavi sayesinde beyazlatmanın iki kat hızlanarak etkili olduğu savunulmuştur (55).

Beyazlatma tedavilerinden sonra uygulanan adeziv restorasyonların bağlanma kuvvetleri düşük olduğu bilinmekte bu nedenle bu tür tedaviler ertelenmektedir. Yapılan in vitro bir çalışmada antioksidan sodyum askorbatın beş dakikalık uygulanmasının bu etkiyi tersine çevirerek bağlanma kuvvetini belirgin şekilde artırdığı bulunmuştur (56).

Beyazlatma tedavilerinde diğer bir seçenek olan ozon tedavisi diş hekimliğinde; periodontal ceplerin dezenfeksiyonunda, çürük oluşumunun önlenmesinde, doku rejenerasyonun sağlanmasında kullanılmaktadır. Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada tetrasiklin renklenmelerinin tedavisinde ozon kullanımının başarılı sonuç verdiği, hidrojen peroksit ile beraber kombine kullanımının dişte daha açık bir renk oluşturduğu görülmüştür (57, 58).

SONUÇ

Hastaların estetik beklentilerinin oldukça fazla olduğu günümüzde diş beyazlatma tedavileri hızlı ve konservatif bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır. Yapılacak tedavi için hasta-hekim uyumunun sağlanması, hastanın isteklerinin göz önünde bulundurulması, hekimin doğru bir materyal ve etkili bir tedavi yöntemini seçmesi tedavinin başarı kriterlerindendir. Beyazlatma tedavilerinin doğru uygulanması hem hasta hem hekimin memnuniyetini artıracaktır.

KAYNAKLAR

1. Joiner A. The bleaching of teeth: a review of the literature. Journal of Dentistry. 2006; 34: 412-9.

2. Joiner A. Tooth colour and whiteness: a review. Journal of Dentistry. 2017; 67: 3-10.

3. Suchetha A, Khawar S, Mundinamane DB et al. All about dental stains: a review (part I). Annals of Dental Specialty. 2016; 4(2): 41-6.

4. Patil AG, Hiremath V, Kumar RS et al. Bleaching of a nonvital anterior tooth to remove the intrinsic discoloration. J of Natural Science, Biology and Medicine 2014; 5(2): 476-9.

5. Amaral TH, Guerra Cde S, Bombonato-Prado KF et al. Tooth pigmentation caused by bilirubin: a case report and histological evaluation. Spec Care Dentist. 2008; 28(6): 254-7.

6. Önal B, Recen D, Türkün LŞ. Restoratif Diş Hekimliğinde Renk Seçimi. Türkiye Klinikleri J Dental Sci. 2015; 1(3): 21-7.

7. Attin T, Paque F, Ajam F, Lennon A. Review of the current status of tooth whitening with the walking bleach technique. Int Endod J. 2003; 36: 313-29.

8. Scientific committee on toxicity, ecotoxicity and the environment. Opinion on results of risk assesment of: Hydrogen peroxide human health effects. Brussels, 2001.

9. Özel Y, Özel E, Attar N ve ark. Diş hekimliğinde beyazlatma. EÜ. Diş Hek. Fak. Derg. 2007; 28: 33-40.

10. Greenwall L. Bleaching techniques in restorative dentistry-an illustrated guide. London: Martin Dunitz Ltd. 2001: 1-263.

11. Özduman ZC, Çelik Ç. Diş renkleşmeleri ve beyazlatma tedavileri. Yeditepe J Dent. 2017; 13(1): 37-44.

12. Arın H. Farklı Sodyum perborat tiplerinin intrakoronal ağartma ve dentin geçirgenliği üzerine etkileri. Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Doktora tezi, Konya. 2000.

13. Joiner A. Review of the effects of peroxide on enamel and dentine properties. J Dent. 2007; 35: 889-96.

14. Dahl J, Pallesen U. Tooth bleaching-a critical review of the biological aspects. Crit Rev Oral Biol Med. 2003; 14: 292-304.

15. Arı H, Üngör M. In vitro comparison of different types of sodium perborate used for intracoronal bleaching of discoloured teeth. Int Endod J 2002; 35(5): 433-6.

16. Rodrigues JA, Oliveira GPF, Amaral CMI. Effect of thickener agents on dental enamel microhardness submitted to at-home bleaching. Braz. Oral Res. 2007; 21(2): 170-2.

17. Greenwall L. Bleaching techniques in restorative dentistry: An illustrated guide. CRC Press, 2001.

18. Borges B, Vale M, Afonso F, Assuncao I. Can enhanced peroxides decrease the side effects of tooth bleaching? A Systematic review of the literature-review article international journal of experimental Dental Science 2014; 3(2): 84-91.

19. Sulieman AMM. An overview of tooth-bleaching techniques: chemistry, safety and efficacy. Periodontol 2000. 2008; 48(1): 148-69.

20. Alqahtani MQ. Tooth-bleaching procedures and their controversial effects: A literature review. Saudi Dent J. 2014; 26(2): 33-46.

21. Horn BA, Bittencourt BF, Gomes OMM, Farhat PA. Clinical evaluation of the whitening effect of over-the-counter dentifrices on vital teeth. Braz Dent J. 2014; 25(3): 203-6.

22. Demarco FF, Meireles SS, Masotti AS. Over-the-counter whitening agents: a concise review. Braz Oral Res. 2009; 23(1): 64-70.

23. Lima DA, Silva AL, Aguiar FH et al. In vitro assessment of the effectiveness of whitening dentifrices for the removal of extrinsic tooth stains. Braz Oral Res. 2008; 22(2): 106-11.

24. Joiner A, Philpotts CJ, Ashcroft AT et al. In vitro cleaning, abrasion and fluoride efficacy of a new silica based whitening toothpaste containing blue covarine. J Dent. 2008; 36(1): 32-7.

25. Lima DANL, Silva ALF, Aguiar HB et al. In vitro assessment of the effectiveness of whitening dentifrices for the removal of extrinsic tooth stains. Braz Oral Res. 2008; 22(2): 106-11.

26. Gerlach RW, Barker ML, Tucker HL. Clinical response of three whitening products having different peroxide delivery: comparison of tray, paint-on gel, and dentifrice. J Clin Dent. 2004; 15(4): 112-7.

27. European Commission on Consumer Products. Scientific committee on consumer products. Preliminary opinion on hydrogen perox ide in tooth whitening products. 2005; 0844(4): 1-50.

28. Kishta-Derani M, Neiva G, Yaman P et al. In vitro Evaluation of Tooth-color Change Using Four Paint-on Tooth Whiteners. Oper Dent 2007; 32(4): 394-8.

29. Lo EC, Wong AH, McGrath C. A randomized controlled trial of home tooth-whitening products. Am J Dent. 2007; 20(5): 315-8.

30. Donly KJ, Segura A, Henson T et al. Randomized controlled trial of professional at home tooth whitening in teenagers. Gen Dent. 2007; 55(7): 669-74.

31. Gerlach RW, Barker ML. Professional vital bleaching using a thin and concentrated peroxide gel on whitening strips: an integrated clinical summary. J Contemp Dent Pract. 2004; 5(1): 1-14.

32. Gerlach RW, Barker ML, Karpinia K, Magnusson I. Single site meta-analysis of 6% hydrogen peroxide whitening strip effectiveness and safety over 2 weeks. J Dent. 2009; 37(5): 360-5.

33. Gökay O, Müjdeci A, Algn E. Peroxide penetration into the pulp from whitening strips. J Endod. 2004; 30(12): 887-9.

34. Demarco FF, Meireles SS, Masotti AS. Over-the-counter whitening agents: a concise review. Braz Oral Res. 2009; 23(1): 64-70.

35. Munro IC, Williams GM, Heymann HO et al. Tooth whitening products and the risk of oral cancer. Food Chem Toxicol. 2006; 44(3): 301-15.

36. Haywood VB. Frequently asked questions about bleaching. Compend Contin Educ Dent. 2003; 24(4A): 324-38.

37. Chambers C, Degen G, Dubakiene R et al. Opinion on Hydrogen peroxide, in its free form or when released, in oral hygiene products and tooth whitening products. https://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_122.

38. Carey, CM. "Tooth whitening: what we now know." J Evid Based Dent Pract. 2014; 14: 70-6.

39. Heymann HO. Additional conservative esthetic procedures. In. Heymann HO, Swift Jr E., Ritter AV, eds. Sturdevant's art and Science of Operative Dentistry 6th ed. Missouri 2012: 312-38.

40. Perdigão J, Baratieri LN, Arcari GM. Contemporary trends and techniques in tooth whitening: a review. Pract Proced Aesthet Dent. 2004; 16: 185-210.

41. Tavares M, Stultz J, Newman M et al. Light augments tooth whitening with peroxide. J Am Dent Assoc. 2003; 134: 167-75.

42. Dostalova T, Jelinkova H, Housova D et al. Diode laser-activated bleaching. Braz Dent J. 2004; 15: 1-3.

43. He LB, Shao MY, Tan K et al. The effects of light on bleaching and tooth sensitivity during in-office vital bleaching: A systematic review and meta-analysis. J Dent. 2012; 40(8): 644-53.

44. Dietschi D. Nonvital bleaching: general considerations and report of two failure cases. Eur J Esthet Dent. 2006; 1(1): 52-61.

45. Pintado-Palomino K, Peitl Filho O, Zanotto ED et al. A clinical, randomized, controlled study on the use of desensitizing agents during tooth bleaching. J Dent. 2015; 43(9): 1099-105.

46. Li Y, Greenwall L. Safety issues of tooth whitening using peroxide-based materials. BDJ. 2013; 215(1): 29-34.

47. Li Q, Xu BT, Li R et al. Quantitative evaluation of colour regression and mineral content change of bleached teeth. J Dent. 2010; 38(3): 253-60.

48. Elfallah HM, Bertassoni LE, Charadram N et al. Effect of tooth bleaching agents on protein content and mechanical properties of dental enamel. Acta Biomater. 2015; 20: 120-8.

49. Zimmerli B, Jeger F, Lussi A. Bleaching of nonvital teeth. A clinically relevant literature review. Schweizer Monatsschrift fur Zahnmedizin Riv Mens Svizz di Odontol e Stomatol. 2010; 120(4): 306-20.

50. Yu H, Zhang CY, Cheng SL et al. Effects of bleaching agents on dental restorative materials: A review of the literature and recommendation to dental practitioners and researchers. J Dent Sci. 2015; 10(4): 345-51.

51. Durner J, Obermaier J, Ilie N. Investigation of different bleaching conditions on the amount of elutable substances from nano-hybrid composites. Dent Mater. 2014; 30(2): 192-9.

52. Heymann HO. Additional conservative esthetic procedures, In: Robenson TM, Heymann HO, Swift EJ, IV ed. Sturdevart's, The Art and Science of Operative Dentistry. Mosby Inc, Missouri, 2002; 591-650.

53. Gomez RS, de Casto Albuquerque R, Dutra RA et al. Effects of a bleaching agent containing 35% carbamide peroxide on the immunolocalization of cyclin D and p16. J Oral Rehabil. 2002; 29: 906-9.

54. Şeker O, Sarı H. Colour and bleaching in aesthetic dentistry. Dental and Medical Journal. 2019; 1(1): 1-20.

55. Nam SH ve ark. Efficacy of nonthermal atmospheric pressure plasma for tooth bleaching. Sci World J. 2015; 2015: 1-5.

56. Freire A, Souza EM, Caldas DBMC et al. Reaction kinetics of sodium ascorbate and dental bleaching gel. J Dent. 2009; 37(12): 932-6.

57. Tessier J, Rodriguez PN, Lifshitz F et al. The use of ozone to lighten teeth. An experimental study. Acta Odontol Latinoam. 2010; 23(2): 84-9.

58. Al-Omiri MK, Abul Hassan RS, AlZarea BK et al. Improved tooth bleaching combining ozone and hydrogen peroxide-A blinded study. J Dent. 2016; 46: 30-5.

Bölüm 32

DAMON BRAKET SİSTEMİ

Güneş D.TURĞUT[1]
Serpil ÇOKAKOĞLU[2]

1 Güneş D. TURĞUT, Dt., Pamukkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı
2 Serpil ÇOKAKOĞLU, Dr. Öğr. Üyesi, Pamukkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı

GİRİŞ

Dwight Damon tarafından 1996 yılında geliştirilen Damon sistem pasif ve kendinden bağlamalı bir braket sistemidir. Braketler metal enjeksiyon dökümü denilen hassas bir metodla üretilmektedir. Bu metodun günümüzde ortodontik braket ve tüp üretiminde tercih edilen en hassas yöntemlerden biri olduğu belirtilmiştir (Birnie, 2008). Düşük profilli ve yuvarlak hatlara sahip olan bu braket sisteminde, ark teli labial sürgü mekanizması ile yerinde tutularak telin braketin kaidesine bağlanması engellenmektedir. Bu sayede sürtünme kuvveti en aza indirilmektedir. Damon sistemi, dişlerin biyolojik sınırlar içinde seviyelenmesine ve rotasyonların rahatlıkla düzeltilmesine imkan sağlamak için daha geniş olarak tasarlanmıştır (Damon, 2003).

1. Damon Braket Sisteminin Gelişimi

İlk olarak tasarlanan Damon braket sistemi, ikiz konfigürasyonlu edgewise ve dikey yönde açılan metal sürgülü kapağı olan pasif kapaklı braketlerden oluşmaktadır (Vajaria vd., 2011). Kapağın kendiliğinden açılması ve kırılması gibi iki önemli sorun saptanmış ve revizyon yapılarak kapaktaki sürgü dizaynı değiştirilmiştir. Damon 2 braketler 2000 yılında geliştirilmiştir. Böylece kapağın kendiliğinden açılmasının ve kırılmalarının önüne geçilmiştir (Harradine, 2008). İlerleyen zamanlarda sistemin üzerinde çalışmaya devam eden Dr. Damon, braketin kapak tasarımını geliştirmiş, daha güvenli ve kolay açılıp kapanma sağlayan Damon 3 ve Damon 3MX braketleri tanıtmıştır. İlk üretilen Damon 3 braketlerde metal kısmın güçlendirilmiş rezin kaidesinden ayrılması, diş yüzeyinden ayrılması ve brakette kırık oluşması gibi sorunlar yaşanmış, ancak bu sorunlar hızlıca çözülmüştür (Harradine, 2003). Yapılan bir çalışmada kapaklı braketlerin konvansiyonel braketlere nazaran ark boyunca diş hareketlerinde daha az sürtünme değerlerine sahip olduğu belirtilmiştir. Ayrıca Damon braket sisteminin diğer kapaklı braket sistemlerine göre daha düşük sürtünme değerine sahip olduğu rapor edilmiştir (Pizzoni vd., 1998).

Damon Q, serinin en güncel braket sistemidir. Yüksek kaliteli paslanmaz çelik yapısı sayesinde dayanıklılığı ve sağlamlığı arttırılmıştır. Önceki serilere göre hem yuvarlatılmış köşelere sahip olması hem de daha düşük profili sayesinde hasta konforunda artış sağlanmıştır. Damon Q, vertikal ve horizontal olarak iki tane ekstra slot içermektedir. Vertikal slota tatbik edilen rodlar aracılığıyla kapatıcı yaylar ve intermaksiller elastikler uygulanabilmektedir.

Son yıllarda yeni nesil tam estetik, polikristalin alümina materyalinden yapılmış olan Damon Clear 2 braketler, daha iyi rotasyon kontrolü sağladığı iddiasıyla hekimlerin kullanımına sunulmuştur (Ormco Corp.).

2. Damon Braket Sisteminin Çalışma Prensibi

Ortaya çıkan etki daha fazla diş hareketinin daha az kuvvet ile sağlanması temeline dayanmaktadır (Damon, 2003). Damon sistemine göre eşik değerde uygulanan kuvvet diş hareketini başlatmak için yeterlidir. Biozone ya da optimal kuvvet zonu adı verilen kuvvet (Damon, 2003), Proffit ve Fields'in (1993) diş hareketi için tanımladığı optimum kuvvettir. Periodontal ligamentteki hücresel aktiviteyi başlatacak kuvvet optimum kuvvet olarak isimlendirilmektedir. Bu kuvvet ile diş hareketlerinin daha hızlı gerçekleşmesi sağlanmaktadır (Wright vd., 2011).

Damon braket sistemi, pasif self-ligating braketler, süper elastik "Copper-Nikel-Titanyum" (CuNiTi) teller ve düz wire tekniğini birlikte kullanarak yeni bir ekspansiyon yöntemi oluşturmuştur (Vajaria vd., 2011). Yapılan bir çalışmada anterior dişlerin proklinasyonunu, mentalis ve orbicularis oris kaslarının gösterdiği lip bumper etkisinin engellediği ve dilin de yardımıyla posterior segmentin genişlemesine olanak sağladığı vurgulanmıştır (Birnie, 2008). Dişler üzerine uygulanan kuvvet düşük tutulduğunda, dudaklar dentisyonun anteriora hareketini sınırlayacak ve dil posterior ekspansiyona katkıda bulunacaktır. Damon sistemi ile oluşan ekspansiyon sonucunda ark uzunluğunda artış sağlanacağı ve elde edilen ekspansiyonun daha stabil olacağı belirtilmiştir (Harradine, 2008).

Sistem özellikle sınıf I malokluzyona sahip orta düzeyde anterior çapraşıklığa sahip olan olgularda çekim ihtiyacının ortadan kalktığını iddia etmektedir. Ayrıca Damon sisteminin kullanıldığı çekimsiz vakalarda geleneksel çekimsiz tedaviye nazaran keserlerde daha az protrüzyon gözlendiği rapor edilmiştir (Harradine, 2008).

Damon braket sisteminde kendine has ark formunda CuNiTi teller kullanılmaktadır. Damon braket sisteminde kullanılan CuNiTi ark telleri sıcaklık geçiş aralığı vücut ısısına yakın olan ve ısı ile aktive olabilen martensitik aktif NiTi tellerdir. Genel olarak CuNiTi telde %42,99 titanyum, %49,87 nikel, %0,5 krom, %5,64 bakır içeriği bulunmaktadır. Bakır, alaşıma sıcaklık geçiş aralığını kontrol etmek ve histerezisi azaltmak için ilave edilmiştir (Kusy, 1997). Gerçek şekil hafızasına sahip olan bu teller sıcaklık geçiş aralığında osteonit özellik göstermektedir. Oda sıcaklığında martensitik fazda olan bu teller kolayca şekil alabilirken, braketlere uygulandıktan sonra ağız sıcaklığında sertleşir ve fonksiyon görmeye başlar (Santoro vd., 2001).

Başlangıç aşamasında çapraşıklığın seviyesine göre 0,013 inç veya 0,014 inç CuNiTi kullanılmaktadır. Çok şiddetli çapraşıklık durumunda 0,016 inç CuNiTi ile devam edilmektedir. Köşeli tellere geçildiğinde ise genellikle 0,016×0,025 inç CuNiTi tatbik edilmekte, eğer bu telin brakete yerleştirilmesinde zorlanılırsa 0,014×0,025 inç CuNiTi ile devam

edilmektedir. 0,014×0,025 inç CuNiTi kullanıldıysa devam teli olarak 0,018×0,025 inç CuNiTi kullanılmaktadır. Özellikle anterior bölgede 20 derece tork istenen sınıf II divizyon 2 hastalarda 0,017×0,025 ve 0,019×0,025 inç CuNiTi kullanımı önerilmektedir. Kaydırma mekaniklerinde, tork kontrolünde ve boşluk kapatmada 0,019×0,025 inç paslanmaz çelik tel kullanılmaktadır (Damon, 2003). Bitirme aşamasının 0,017×0,025 veya 0,019×0,025 inç TMA teller ile tamamlanması önerilmektedir. Ayrıca CuNiTi telinin kendine has geniş ark formu ile sagittal, vertikal ve horizontal düzlemde daha hızlı diş hareketi sağlandığı rapor edilmiştir (Birnie, 2008).

Damon braketleri, braket ile 45 derece konumlandırılan bir pens ya da 90 derece konumlandırılan bir "twezeer" ile açılıp kapatılmaktadır (Voudouris 1997). Daha güncel braket sistemlerinde (Damon 3MX) ise braket açılırken el aleti kullanılırken, braket kapatılırken parmak basıncı yeterli olmaktadır (Birnie, 2008).

Ortodontik tedavinin önemli basamaklarından biri de dişlerin doğru inklinasyonlarını sağlamaktır. Edgewise sisteminde her zaman çözülmesi gereken bu sorun, Damon sisteminde braketlere değişik tork sistemleri yüklenerek çözülmeye çalışılmıştır (Damon, 2003).

3. Tork Değerlerine Göre Damon Braketler

3.1. Standard Torklu Damon Braketler

Tedavi öncesinde üst keser dişlerin inklinasyonunun normal olduğu ve tedavi mekaniklerinin dişin inklinasyonuna etkisinin negatif yönde olmayacağı durumlarda kullanılır (Karataş ve Toy, 2013). Damon braketlerde standart tork değerleri dışında yüksek ve düşük tork şeçenekleri de mevcuttur. Tedavinin daha kısa sürede bitirilebilmesi için özellikle kesici ve kaninlerin tork kontrolüne dikkat edilmelidir (Damon, 2003).

3.2. Yüksek Torklu Damon Braketler

Üst keserlerde yüksek torklu braketlerin sınıf II divizyon 2 maloklüzyonlarda**,** tedavi mekanikleriyle üst kesicilerin aşırı retrakte edileceği çekimli vakalarda ve tedavi mekanikleriyle üst kesicilerin aşırı retrakte olacağı sınıf II divizyon 1 maloklüzyonların tedavisinde kullanılması tavsiye edilmektedir (Damon, 2003). Ayrıca üst kaninlerde yüksek torklu braketlerin premolar çekimli vakalarda ve kronun palatinale eğimlendiği vakalarda kullanılması tavsiye edilmektedir (Damon, 2003).

3.3. Düşük Torklu Damon Braketler

Üst keserlerde düşük torklu braketler aşırı protrüze üst keserlerde, lateral dişler palatinalde konumlandıysa ve üst keserlerin kökleri palatinalde konumlandıysa, tedavi mekanikleriyle dişlerin proklinasyonunun

artabileceği özellikle anterior openbite vakalarında ve moderate veya şiddetli üst ark çapraşıklığında kullanılır (Damon, 2003).

Alt keserlerde düşük torklu braketler şiddetli anterior keser çapraşıklığında, proklinasyonu da kontrol etmenin gerekli olduğu vakalarda ve lingualde konumlanan alt keserlerin olduğu vakalarda kullanılır (Damon, 2003).

4. Sistemin Avantajları ve Dezavantajları

Damon braket sisteminin avantajları maddeler halinde aşağıdaki şekilde sıralanmıştır:

- Konvansiyonel braketlere nazaran daha az sürtünme göstermektedir (Sims vd., 1993).
- Ark telinin uyguladığı kuvvet braketler tarafından absorbe edilmediğinden ark ekspansiyonu için intraoral ekspansiyon apareylerine gerek duyulmaz. Ark ekspansiyonu ark tellerinin uyguladığı kuvvet ile gerçekleşmektedir (Damon, 2003).
- Geleneksel ligatürlemenin göstermiş olduğu sürtünme direncinin daha fazla olması sebebiyle ankraj tedbirlerine daha az oranda ihtiyaç duyulmaktadır (Srinivas vd., 2012).
- Hafif düzeyde kuvvetler uygulandığından dişlerin seviyelenmesi sırasında periodonsiyumda görülen iatrojenik hasar miktarı azalmaktadır (Damon, 2003).
- Ark teli çıkarılması ve bağlanması, konvansiyonel braketlerdeki ark teli ligatürleme süresinden daha kısa sürede tamamlanmaktadır (Harradine, 2001)
- Braket slotunda sürgü ya da kapak sayesinde rijit bir kapanma sağlanmaktadır.
- Tedavinin süresi ve randevu sayısı azalmaktadır (Harradine vd., 2006).
- Çekimsiz tedavi edilen vakalarda daha az labial protruzyon ve daha az keser proklinasyonu görülmektedir.
- Özellikle mandibular çapraşıklık vakalarında eğer çapraşıklık miktarı 5 mm'den fazla değilse, interkanin mesafeden ziyade intermolar mesafenin arttığı ve posteriordaki ekspansiyonun molarların paralel hareketinden kaynaklandığı savunulmaktadır. Konvansiyonel braketlerde intermolar mesafe yaklaşık 0,5 mm artarken, Damon braketlerle yaklaşık 2 mm'lik artış gözlenmektedir (Pandis vd., 2007).
- Başlangıç seviyesinde ve yuvarlak tellerde daha az ağrı ve hassasiyet bildirilmektedir (Miles, 2005).

- Özel hook yuvaları sayesinde elastik uygulama olanağı bulunmaktadır.

Damon braket sisteminin dezavantajları ise maddeler halinde aşağıdaki şekilde sıralanmıştır:

- Çapraşıklık miktarının 5 mm'den fazla olduğu durumlarda herhangi bir seviyeleme üstünlüğü bulunmamıştır (Scott vd., 2008, Noguiera vd., 2018).
- Dişlerde oluşturduğu devrilme ile konvansiyonel braketlerin oluşturduğu devrilme arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu durum arkların posterior ekspansiyon görüşüne tezat oluşturmaktadır (Jackson 2008, Atik vd., 2016).
- Dişlerde oluşturduğu rotasyon kontrolü iyi değildir. Rotasyon hareketi kalın ve köşeli tellere geçildiğinde mümkün olmaktadır (Birnie, 2008).
- Konvansiyonel braketlere göre daha pahalı bir sistemdir.

5. Damon Braket Sistemi ile Yapılan Çalışmalar

5.1. Damon Sistem ve Sürtünme

Kapaklı braketlerin sürtünme kuvvetlerinin incelendiği bir çalışmada, kapaklı braketlerin statik sürtünme değerlerinin konvansiyonel braketlere göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (Read-Ward vd., 1997). Diğer bir çalışmada ise kapaklı braketler arasında en düşük sürtünme kuvvetinin Damon braket sisteminde meydana geldiği ve konvansiyonel braketlere nazaran hemen her zaman daha düşük sürtünme kuvvetine sahip olduğu belirtilmiştir (Pizzoni vd., 1998).

Damon 2 braketlerin nikel titanyum, beta titanyum ve paslanmaz çelikten beş farklı çapta ark teli kullanılarak sürtünme değerleri incelendiğinde, özellikle köşeli ark tellerinde sürtünme en düşük değerleri göstermiştir (Tecco vd., 2005). Yapılan diğer bir çalışmada ise Damon 2 braketlerin özellikle ince yuvarlak tellerde konvansiyonel braketlere göre daha düşük sürtünme değerleri gösterdiği görülmüştür (Tecco vd., 2007).

Heo ve Baekin (2011) tarafından gerçekleştirilen çalışmada dişlerin horizontal düzensizliğinin düzeltilmesinde en düşük sürtünme değerini Damon Q ve Damon 3MX braketlerinin gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca farklı düzeneklerde kapaklı braketlerin farklı sürtünme değerleri gösterdiği bulunmuştur.

Kendinden bağlamalı estetik ve yarı estetik braketlerin sürtünme kuvveti açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada, Damon 3 braketlerin diğer kapaklı braketlere göre daha az sürtünme kuvveti oluşturduğu sonucuna varılmıştır (Kannan vd., 2015).

5.2. Toplam Tedavi Süresi ve Randevu Sayısı

Kendisine özgü dizaynı ve bağlama mekanizmasına bağlı olarak ark teli kolay yerleştirilip çıkarılabildiği için kapaklı braketlerin klinik çalışma süresini azaltacağı bildirilmiştir (Turnbull ve Birnie, 2007). Damon 2 braketler elastik ligatürle bağlanan konvansiyonel braketlerle kıyaslanandığında, ark telinin yerleştirilme ve uzaklaştırılma süresinin iki kat daha hızlı yapıldığı tespit edilmiştir (Turnbull ve Birnie, 2007). Diğer bir çalışmada ise Damon ile geleneksel ligatürle bağlanan braketlerin ark teli çıkarma ve yerleştirme süresi kıyaslanmış ve iki sistem arasında istatistiksel olarak anlamlı fakat klinik olarak anlamlı olmayan bir fark (ortalama 24 sn) bulunmuştur (Harradine, 2001).

Araştırmacılar 2001 yılında yaptıkları çalışmada, Damon braketler ile tedavi edilen hastaların konvansiyonel braketlerle tedavi edilen hastalara nazaran muayene sıklığının ve toplam tedavi sürelerinin daha kısa olduğunu tespit etmişlerdir (Eberting vd., 2001). Ayrıca Beceti tez çalışmasında (2007) Damon 2 braketlerle konvansiyonel braketleri kıyaslamış ve toplam tedavi süresinin ortalama 6 ay kısaldığını belirtmiştir. Başka bir çalışmada çekimli tedavi protolokü uygulanan iki grupta Damon 3 braketler ile konvansiyonel braketlerin toplam tedavi süresine etkisi araştırılmıştır. Çalışma sonucunda iki grupta da aynı ark telleri ve sıralaması kullanılmış, sonuçta toplam tedavi süresinin iki grupta da benzer ve Damon braketlerle yapılan tedavinin süreyi kısaltmadığı belirtilmiştir (DiBiase vd., 2011).

5.3. Seviyeleme ve Hizalama Etkinliği

Miles (2005) tarafından kapaklı braketler ile konvansiyonel braketlerin seviyeleme etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışma sonucunda kapaklı braketlerin seviyeleme etkinliğinin daha iyi olduğu, ancak farklılığın klinik olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir (Miles, 2005). Daha sonrasında gerçekleştirilen diğer bir çalışma sonucunda başlangıç seviyeleme aşamasında kapaklı braketlerin konvansiyonel braketlerden daha etkin olmadığı sonucuna varılmıştır (Miles vd., 2006).

Pandis ve arkadaşları (2007) ise Damon braketler ile seviyelemenin anlamlı derecede daha hızlı olduğunu bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar çekimsiz tedavi protokolünde In-Ovation R ve Damon braket sistemlerinin başlangıç seviyelenmeye etkisini 70 olgu üzerinde araştırmış ve her iki braket sistemi arasında başlangıç seviyelenme etkinliği açısından fark bulamamışlardır. Bununla birlikte tedavi başlangıcındaki çapraşıklık şiddetinin seviyelemede gecikmeye sebep olabileceği bildirilmiştir (Pandis vd., 2010). Ayrıca Damon braketlerin seviyelemede daha etkin veya hızlı olduğuna dair güvenilir bir kanıt olmadığı da yayınlanmıştır (Wright vd., 2011). Benzer şekilde Noguiera ve arkadaşları (2018), Damon ve konvansiyonel braketlerin kesici dişlerdeki seviyeleme etkinliğini

inceledikleri çalışmada, her iki braket sistemi arasında seviyeleme etkinliği açısından farklılık olmadığı sonucuna varmışlardır.

5.4. Boşluk Kapatma Hızı ve Etkinliği

Burrow (2010), kanin distalizasyon hızı bakımından Damon 3 ve konvansiyonel braketleri karşılaştırmıştır. Konvansiyonel braketlerin kullanıldığı tarafta hareketin daha hızlı olduğu bildirilmiştir. Bu durum konvansiyonel braketlerin, kapaklı braketlere oranla daha geniş olması ve braketin ark teline daha az kilitlenmesi ile açıklanmıştır. Ancak klinik olarak braketler arasındaki bu farklılığın anlamlı olmadığı belirtilmiştir. Wong ve arkadaşları (2013), konvansiyonel braketlerle Damon 3MX braketlerin boşluk kapatma hızını karşılaştırdıkları randomize klinik çalışma sonucunda iki grup arasında önemli bir fark olmadığını bulmuşlardır. Bir başka randomize klinik çalışmada ise toplam 92 hasta üç gruba ayrılmış, konvansiyonel, aktif ve pasif self-ligating braketler kullanılarak boşluk kapatma hızları değerlendirilmiştir. Gruplar arasında boşluk kapatma hızı açısından önemli bir klinik fark gözlenmemiştir (Songra vd., 2014).

5.5. Dental Ark Ekspansiyonu

Damon (2005), braket sisteminin dizaynı sonucu meydana gelen lip bumper etkisi sayesinde hafif kuvvetler ve düşük sürtünme kuvveti ile yapılan ortodontik tedavilerde posterior ekspansiyonun gerçekleştiğini ve çapraşıklığın çözüldüğünü iddia etmiştir. Ortodontik tedavi başlangıcı ve sonunda aldığı dental volümetrik tomografi sonuçlarını karşılaştırdığında dişlerin paralel hareketi ile birlikte alveoler ekspansiyon da oluştuğunu gözlemlemiştir.

Yu ve arkadaşları (2008) orta seviyede çapraşıklığa sahip çekimsiz tedavi protokolü ile tedavi edilen vakalarda gerek hızlı üst çene genişletmesinin gerekse de Damon sisteminin uygulanabileceğini belirtmişlerdir. Ancak Damon sistem kullanılan vakalarda çapraşıklığın tedavisinin, posterior dişlerin bukkale devrilmesi ve keser dişlerin proklinasyonu ile gerçekleştiği rapor edilmiştir.

Paventy (2010) tarafından çekimsiz tedavi protokolüyle Damon braketler kullanılarak ortodontik tedavisi gerçekleştirilen hastaların tomografik değerlendirmesi sonucunda tüm diş seviyelerinde bukkal alveoler kemik yüksekliğinde ve genişliğinde önemli azalma tespit edilmiştir. Dental arkların genişlediği, ancak alveoler kemiğin bu duruma adapte olamadığı bildirilmiştir.

Vajaria ve arkadaşları (2011), Damon sistem ile maksiller ve mandibuler kanin, premolar ve molarlar arası mesafenin arttığını ve mandibular keserlerin prokline olduğunu, ancak lip bumper etkisinin görülmediğini belirtmişlerdir.

Farklı braket tiplerinin (konvansiyonel, aktif kapaklı ve pasif kapaklı) maksiller ark genişliği ve molar inklinasyonu üzerine etkilerinin incelendiği çalışmanın sonuçlarına göre tüm braket tiplerinde maksiller arkta genişleme tespit edilmiştir. Ayrıca braket tipleri arasında ekspansiyon ve molar inklinasyonu açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Atik vd., 2016).

Hye ve arkadaşları (2019), farklı braket sistemlerinin maksiller intermolar, interpremolar ve interkanin mesafe üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında, Damon braketleri ve diğer braketlerle gerçekleştirilen ortodontik tedaviden sonra maksiller interkanin, interpremolar ve intermolar uzaklıklarda bir artış saptamamışlardır. Ayrıca transversal genişlemenin posteriorda dental hareket ile sağlandığını belirtmişlerdir. Daha sonrasında gerçekleştirilen bir diğer çalışmada araştırmacılar, RME apareyi uyguladıkları bir grup hasta ile Damon braketi uygulanan bir grup hastayı dijital volumetrik görüntüleme yöntemi ile takip ederek dental ve iskeletsel değişiklikleri incelemişlerdir. Bu klinik çalışmanın sonucunda ise RME kullanılan hastalarda bukkal tipping ile birlikte daha fazla transversal genişleme olduğu görülmüştür (Hye vd., 2020).

5.6. Tork Kontrolü

Fansa ve arkadaşları (2009), aktif ve pasif kapaklı braketlerin tork değerlerini karşılaştırıldıkları çalışmanın sonucunda iki braket sistemi arasında braketlerin tork kontrolü açısından farklılık olmadığını bulmuşlardır. Archambault ve arkadaşları, (2010) üç farklı kapaklı braket sistemi (Damon 3MX, In-Ovation R, Speed) ile CuNiTi, paslanmaz çelik ve TMA ark telleri arasındaki tork kontrolünü incelemişlerdir. Çalışma sonucunda braketler arasında tork kontrolü açısından fark olmadığını tespit etmişlerdir. Tork aktarımının en fazla paslanmaz çelik tellerde gözlendiği, paslanmaz çeliği, TMA ve CuNiTi tellerin izlediğini bildirmişlerdir.

Zhang ve arkadaşları (2017), üst çenede şiddetli çapraşıklık vakalarının çekimsiz sabit tedavileri esnasında Damon braketlerin maksiller anterior dişlerde tork kontrolü bakımından avantajlı olduğunu belirtmişlerdir.

Sfodrini ve arkadaşları (2018) konvansiyonel braketler, Damon braketler ve şeffaf plaklar uygulayarak üst santral dişlerin inklinasyonlarını inceledikleri klinik çalışma sonucunda kullanılan tedavi prosedürleri arasında tork kontrolü bakımından önemli bir farklılık görülmediğini bildirmişlerdir.

Martelli ve arkadaşları (2019) seramik ve konvansiyonel Damon braketleri ile konvansiyonel seramik braketleri tork değerleri açısından karşılaştırdıkları çalışma sonucunda, Damon Clear braketlerin en yüksek

tork değeri gösterdiğini, bunu sırasıyla Clarity ve Damon MX braketlerin takip ettiğini bulmuşlardır.

5.7. Periodontal Sağlık ve Plak Retansiyonu

Kapaklı braketlerin ligatür kullanımını elimine etmesi nedeniyle ağız hijyeninin daha kolay sağlandığı rapor edilmiştir (Beceti, 2007). Pandis ve arkadaşları (2008) konvansiyonel braketler ile kapaklı braketlerin ağız sağlığına etkilerini araştırdıkları klinik çalışmada gingival indeks, plak indeksi, sondlama indeksi ve kalkulus indeksini incelemişlerdir. Çalışmanın sonucunda kapaklı braketlerin konvansiyonel bağlanan braketlere göre periodontal sağlık açısından üstünlük göstermediği bildirilmiştir.

Nalçacı ve arkadaşları (2014), randomize klinik çalışmalarında konvansiyonel ve Damon Q kapaklı braketlerin kullanıldığı iki hasta grubunda halitozis, periodontal durum ve mikrobiyal kolonizasyonu incelemişlerdir. Halitozis ve periodontal parametreler konvansiyonel braketler kullanılan hastalarda daha yüksek değer gösterirken, mikrobiyal koloni değerleri her iki braket sisteminde benzer bulunmuştur (Nalçacı vd., 2014).

Farklı braket tiplerinde plak birikimine bağlı mine demineralizasyonu ölçümlerinin yapıldığı bir laboratuvar çalışmasının sonuçlarına göre demineralizasyonun braket tipinden ziyade ligatürleme yönteminden etkilendiği tespit edilmiştir (Park vd., 2014).

5.8. Hasta Konforu ve Ağrı

Pringle ve arkadaşları (2009), Damon 3 braketler ile konvansiyonel braketlerin başlangıç seviyeleme aşamasında hastalarda oluşturduğu ağrıyı bir hafta boyunca öznel ağrı değerlendirme skalası kullanılarak değerlendirmişlerdir. Çalışmanın sonucunda Damon 3 braketlerin kullanıldığı hastalarda daha düşük ağrı değerleri rapor edilmiştir.

Miles ve arkadaşları (2006) tarafından gerçekleştirilen çalışmada Damon 2 kapaklı braket ve elastik ligatürle bağlanan konvansiyonel braketlerin, ilk ark teli uygulamasından birkaç gün sonra ve 10. haftada ilk ark teli değişiminde hastaların dudaklarında hissettikleri rahatsızlık ve dişlerinde hissettikleri ağrı değerlendirilmiştir. Sonuç olarak Damon 2 braketlerin ilk ark teli uygulamasında daha çok, ark teli değişiminde ise daha az ağrıya sebep olduğu ve dudaklar üzerinde rahatsızlık hissi açısından belirgin farklılık olmadığı belirlenmiştir.

Atik ve Ciger (2014), Damon 3MX braketler ve geleneksel edgewise braketlerle tedavi edilen hastaların hissettikleri ağrıyı değerlendirdikleri çalışmalarında benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Ayrıca hissedilen ağrının değerlendirilmesinde bireysel farklılıkların göz önünde bulundurulması gerektiği belirtilmiştir.

5.9. Braket Kopma Oranı

Miles ve arkadaşları (2006), braket kopma oranı açısından Damon 2 braketlerle konvansiyonel braketleri karşılaştırdıkları çalışma sonucunda, Damon 2 braketlerde daha fazla braket kopması rapor etmişlerdir. Araştırmacılar bu durumu hekimlerin Damon 2 braketi uygulamadaki yetersiz tecrübesine ve braket slotuna ark teli yerleştirilip çıkarırken uyguladıkları kontrolsüz kuvvetlere bağlamışlardır.

5.10. Kök Rezorpsiyonu

Pandis ve arkadaşları (2008), pasif kapaklı braketlerin kök rezorbsiyonuna sebep olup olmadığını inceledikleri çalışmalarında, Damon 2 ve Microarch braketlerini kullanmışlardır. Panoramik radyografiler alınarak yapılan incelemelerde, her iki braket tipinin kök rezorbsiyonu üzerine etkileri benzer olarak bulunmuştur.

Scott ve arkadaşları (2008), kapaklı braketlerin kök rezorbsiyonu üzerine etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında, mandibular kesici dişler seviyelendikten sonra bölgeden periapikal radyografiler alarak kök uzunluk ölçümleri yapmışlardır. Çalışmanın sonucunda Damon 3 braketlerin uygulandığı dişlerde daha fazla kök rezorbsiyonuna rastlansa da farklılık istatiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

5.11. Stabilite

Kapaklı braket uygulaması ile dişlere uygulanan düşük kuvvetlerin, fizyolojik diş hareketini taklit ederek daha stabil sonuçlar sağlayacağına dair görüşler olsa da henüz literatürde bu konuda yeterli çalışma ve somut kanıt bulunmadığı bildirilmiştir (Chen vd. 2010, DiBiase vd., 2011).

Başçiftci ve arkadaşları (2014), Damon 3 braket sistemi ile tedavi edilen hastalardan alınan ortodontik modeller ve lateral sefalometrik filmleri (tedavi öncesi, tedavi bitimi, tedavi bitiminden altı ay ve iki yıl sonra) değerlendirdikleri çalışma sonucunda dental arklarda oluşan transversal değişikliklerin stabil olduğunu belirtmişlerdir.

6. Damon Sistemde Pekiştirme Tedavisi

Damon (2003), hastaların tedavi sonuçlarını koruyabilmek adına alt ve üst diş kavsine lingual retainer uygulanmasını ve gece splintinin kullanılmasını tavsiye etmektedir. Gece splinti özellikle ciddi kas disfonksiyonu, lateral dil emme, Herbst apareyi kullanımı, şiddetli posterior crossbite ve bazı uyku apnesi durumu gibi çözümü daha zor olan vakalarda tavsiye edilmektedir. Splint, dişlerin ve dental arkların seviye ve hizasını korumakta, aynı zamanda oklüzyonun korunmasına da yardımcı olmaktadır. Hastaların uyku düzenine olumlu katkısı olduğu belirlenen splintlere hastaların çoğunlukla iyi uyum sağladıkları belirtilmiştir.

Lingual retainer uygulamasının orta düzeyde çapraşıklık gözlenen vakalarda sadece kaninlere, şiddetli çapraşıklıklarda ise kanin-kanin arası tüm dişlere yapılması önerilmektedir. Maksimum retansiyon için braket sökümü sonrası maksillada üst lateral-lateral arası 0,016x0,025 inçlik sarmal tel, mandibulada ise kanin-kanin arası 0,026 inçlik paslanmaz çelik telden lingual retainer yapımı önerilmektedir. Ayrıca Damon (2003) retansiyon süresini vakanın şiddetine göre üst çene için 2-3 yıl, alt çene için ise daimi yapılması gerektiğini belirtmektedir.

KAYNAKLAR

Archambault, A., Major, T.W., Carey, J.P., Heo, G., Badawi, H. & Major, P. W. (2010). A comparison of torque expression between stainless steel, titanium molybdenum alloy, and copper nickel titanium wires in metallic self-ligating brackets. The Angle orthodontist. 80, 884-889.

Atik, E., Güven, B. & Kocadereli İ. (2016). Evaluation of maxillary arch dimensional and inclination changes with self-ligating and conventional brackets using broad archwires. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics. 149, 830-837.

Atik, E. & Ciger, S. (2014). An assessment of conventional and self-ligating brackets in Class I maxillary constriction patients. The Angle Orthodontist. 98, 258-269.

Basciftci, F.A., Akin, M., Ileri, Z. & Bayram, S. (2014). Long-term stability of dentoalveolar, skeletal, and soft tissue changes after non-extraction treatment with a self-ligating system. The Korean Journal of Orthodontics. 44, 119-127.

Beceti, M. (2007). Sınıf I çapraşıklıklarda Damon2 braketlerin klinik etkinliğinin incelenmesi. Doktora Tezi, 112-136. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

Birnie, D. (2008). The Damon passive self-ligating appliance system. Seminars in Orthodontics, Elsevier, 19-35.

Burrow, S.J. (2010) Canine retraction rate with self-ligating brackets vs conventional edgewise brackets. The Angle Orthodontist, 80, 626-633.

Chen, S.H., Greenlee, G.M., Kim, J.E., Smith, C.L. & Huang, G.J. (2010). Systematic review of self-ligating brackets. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics. 137, 1-18.

Damon, D. (2003). Damon System. The Workbook, 6-138.

Damon, D. (2005). Treatment of the face with biocompatible orthodontics. Orthodontics: Current Principles and Techniques. Saint Louis, MO, Elsevier, 753-831.

Dibiase, A.T., Nasr, I.H., Scott, P. & Cobourne, M. T. (2011). Duration of treatment and occlusal outcome using Damon3 self-ligated and conventional orthodontic bracket systems in extraction patients: a prospective randomized clinical trial. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics. 139, 111-116.

Eberting, J., Straja, S.R. & Tuncay, O.C. (2001) Treatment time, outcome, and patient satisfaction comparisons of Damon and conventional brackets. Journal of Clinical Orthodontics. 4, 228-234.

https://ormco.com/products/damon-clear (02.05.2021 tarihli erişimi).

Fansa, M., Keilig, L., Reimann, S. & Jäger, A. (2009). The leveling effectiveness of self-ligating and conventional brackets for complex tooth malalignments. Journal of Orofacial Orthopedics/Fortschritte der Kieferorthopädie. 70, 285-296.

Harradine, N.W. & Birnie, D. (2006). Self ligating brackets: Theory and Practice, Excellence in orthodontics, Chapter 11, 197-222.

Harradine, NW. (2001). Self-ligating brackets and treatment efficiency. Journal of Clinical Orthodontics. 4, 220-227.

Harradine, N. (2003). Self-ligating brackets: where are we now? Journal of Clinical Orthodontics. 30, 262- 273.

Harradine, N. (2008). The history and development of self-ligating brackets. Seminars in Orthodontics, Elsevier, 5-18.

Heo, W. & Baek, S.H. (2011). Friction properties according to vertical and horizontal tooth displacement and bracket type during initial leveling and alignment. The Angle Orthodontist. 81, 653-661.

Hye, J.N., Carlos, F., Paul, W., Giseon, H., Justin, K. & Manuel, O. L. (2019). Dental and skeletal changes associated with the Damon system philosophical approach. A systematic review. International Orthodontics. 17, 621-633.

Hye, J.N., Silvia, G.C., Paul, W., Giseon, H. & Manuel, O.L. (2020). Comparison of skeletal and dental changes obtained from a tooth-borne maxillary expansion appliance compared to the Damon system assessed through a digital volumetric imaging: A randomized clinical trial. Journal of Clinical Orthodontics. 9, 3167.

Jackson, A.M. (2008). The effects of crowding on buccal tipping comparing the damon bracket system and a straight-wire orthodontic appliance. Thesis (MS), Saint Louis University, 22-34.

Kannan, M.S., Murali, R.V., Kishorekumar, S, Gnanashanmugam, K. & Jayanth, V. (2015). Comparison of frictional resistance of esthetic and semi-esthetic self-ligating brackets. Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences. 7, 116-120.

Karataş, O.H. & Toy, E. (2013) Damon Braketleri: Literatür Derlemesi. İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2, 49-56.

Kusy, R.P. (1997). A review of contemporary archwires: their properties and characteristics. The Angle Ortodontics. 67, 197-207.

Martelli, K., Freitas K.M.S., Paricia-de O.N., Janson G., Cançado R.H., Vanarelli F.P. & Freitas M.R. (2019). Comparison of torque expression in esthetic brackets. Journal Clinical Experimental Dentistry. 11(9): 783-789.

Miles, P.G., Weyant, R.J. & Rustveld, L. (2006). A clinical trial of Damon 2 vs conventional twin brackets during initial alignment. The Angle Orthodontist 76, 480-485.

Miles, P.G. (2005). SmartClip versus conventional twin brackets for initial alignment: is there a difference? Australian Orthodontic Journal, 21, 123-127.

Nalçacı, R., Özat Y., Çokakoğlu S., Türkkahraman H., Önal S. & Kaya H. (2014). Effect of bracket type on halitosis, periodontal status, and microbial colonization. The Angle Orthodontics. 84, 479-485.

Noguiera, A.C.A., Freitas, K.M.S., Lima, D.V., Valarelli, F.P., &Cançado, R.H. (2018). Comparison of changes in ıncisors position in cases treated with damon self-ligating and conventional fixed appliances. The Open Dental Journal. 12, 275–282.

Pandis, N., Polychronopoulou A. & Eliades T. (2007). Selfligating vs conventional brackets in the treatment of mandibular crowding: a prospective clinical trial of treatment duration and dental effects. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics. 132, 208-215.

Pandis, N., Nasika, M., Polychronopoulou, A. & Eliades, T. (2008). External apical root resorption in patients treated with conventional and self-ligating brackets. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 134, 646-651.

Pandis, N., Polychronopoulou, A. & Eliades, T. (2010). Active or passive selfligating brackets? A randomized controlled trial of comparative efficiency in resolving maxillary anterior crowding in adolescents. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics. 137, 12: 1-12.

Park, J. H., Gakunga, P. T., Vishwanat, L. & Amaechi, B. T. (2014). Influence of Ligation Methods on Plaque Accumulation and White Spots Formation around Orthodontic Brackets. Journal of Dental health and Oral Disorder Therapy. 2, 6.

Paventy, J.L. (2010). A CBCT evaluation of posterior facial alveolar bone in nonextraction treatment using the Damon system. University of Oklahoma. 2-47-49.

Pizzoni, L., Ravnholt, G. & Melsen, B. (1998). Frictional forces related to self-ligating brackets. European Journal of Orthodontics. 20, 283-291.

Pringle, A.M., Petrie, A., Cunningham, S.J. & Mcknight, M. (2009). Prospective randomized clinical trial to compare pain levels associated with two orthodontic fixed bracket systems. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 36, 160-167.

Read-Ward, G., Jones, S. & Davies, E. (1997). A comparison of self-ligating and conventional orthodontic bracket systems. Journal of Clinical Orthodontics. 24, 309-317.

Santoro, M., Nicolay, O.F., & Cangialosi, T.J., (2001). Pseudoelasticity and thermoelasticity of nickel-titanium alloys: a clinically oriented review. Part I: Temparature transitional ranges. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics. 119, 587-593.

Scott, P., DiBiase, A. T., Sherriff, M., & Cobourne, M.T. (2008). Alignment efficiency of Damon3 self-ligating and conventional orthodontic bracket systems: a randomized clinical trial. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics. 134, 471-478.

Sfodrini, M.F., Gandini, P., Castroflorino, T., Garino, F., Mergati, L., D'Anca, K., Trovati, F. & Scribante, A. (2018). Buccolingual ınclination control of upper central ıncisors of aligners: A Comparison with conventional and self-ligating brackets. Biomedical Research International. 93; 418-421.

Sims, A.P., Waters, N.E., Birnie, D.J. &Pethybridge, R.J. (1993). A comparison of the forces required to produce tooth movement in vitro using two self-ligating brackets and a pre-adjusted bracket employing two types of ligation. European Journal of Orthodontics. 15, 377-385.

Songra, G., Clover, M., Atack N.E., Ewings, P., Sheriff, M., Sandry, J. R. & İreland A. J. (2014). Comparative assessment of alignment efficiency and space closure of active and passive self-ligating vs conventional appliances in adolescents: a single-center randomized controlled trial. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics. 145, 569-578.

Srivinas, B., Niveditha, S. & Jeetender, S. (2012). Self-ligating brackets-a review. Annals and Essences of Dentistry, 4, 65-71.

Tecco, S., Lorio, D.D., Cordasco, G., Verrocchi, I. &Festa, F. (2007). An in vitro investigation of the influence of selfligating brackets, low friction ligatures, and archwire on frictional resistance. European Journal of Orthodontics. 29: 390–397.

Tecco, S., Festa, F., Caputi, S., Traini, T., Di Iorio, D. & D'attilio, M. (2005). Friction of conventional and self-ligating brackets using a 10 bracket model. The Angle Orthodontist. 75, 1041-1045.

Turnbull, N.R. & Birnie, D.J. (2007). Treatment efficiency of conventional vs selfligating brackets: effects of archwire size and material. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 131, 395-399.

Vajaria, R., Begole, E., Kusnoto, B., Galang, M.T. & Obrez, A. (2011). Evaluation of incisor position and dental transverse dimensional changes using the Damon system. The Angle Orthodontist. 81, 647-652.

Wong, H., Collins, J., Tingsley, D., Sandler, J. & Benson, P. (2013). Does the bracket-ligature combination affect the amount of orthodontic space closure over three months? A randomized controlled trial. Journal of Clinical Orthodontics. 40, 155-162.

Wright, N., Modarai, F., Cobourne, M.T. &DiBiase, A.T. (2011). Do you do Damon®? What is the current evidence base underlying the philosophy of this appliance system? Journal of Clinical Orthodontics. 38, 222-230.

Yu, Y., Tang, G., Gong, F., Chen, L. & Qian, Y.A. (2008). Comparison of rapid palatal expansion and Damon appliance on non-extraction correction of dental crowding. Shanghai Journal of Stomatology. 17, 237-242.

Zhang, W., Yan, C. J. & Li, L. (2017). Clinical research for non-extraction treatment of maxillary mild-to-moderate crowding with Damon technology. Shanghai Journal of Stomatology. 26, 610-614.

Bölüm 33

POLİETERETERKETON'UN REZİN MATERYALLER İLE OLAN BAĞLANTISINI ARTTIRMAK İÇİN KULLANILAN YÖNTEMLER

Ayetullah DİREK[1]
Samet TEKİN[2]

1 Araştırma Görevlisi, Fırat Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, Elazığ / Türkiye, E-mail: ayetullahdirek@gmail.com
ORCID ID: 0000-0001-7273-0983
2 Dr. Öğr. Üyesi, Fırat Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, Elazığ / Türkiye, E-mail: s.tekin@firat.edu.tr
ORCID ID: 0000-0001-8883-8307

GİRİŞ

Yarı kristalli, yüksek performanslı ve termoplastik yapıda olan polietereterketon (PEEK); biyouyumluluğu, başka materyallerle kompozisyonu sonucu kemiğe benzer elastik modülü, dayanıklılığı, kimyasal ve boyutsal stabilitesi ile diş hekimliği alanında ilgi çeken bir materyaldir. Yüksek performanslı polimerler, fonksiyonel eter veya keton grupları ile bağlanan aromatik benzen moleküllerinin farklı kombinasyonları ile oluşmaktadır. Diş hekimliği uygulamalarında yaygın olarak kullanılan bu materyallerden biri olan PEEK günümüzde sabit bölümlü protezlerde, hareketli protezlerde ve geçici protezler gibi birçok alanda kullanılmaktadır (Tsuka ve ark., 2018).

PEEK yüksek mukavemet, aşınma ve yorulma direnci gibi özelliklerinden dolayı biyomedikal uygulamalar için ilgi gören bir polimerdir. PEEK birçok takviye dolgu materyali ile uyumludur ve bu durum farklı biyolojik dokuların elastik modülüne uyabilmesini sağlamaktadır (Henriques ve ark. 2018). Bunun yanında PEEK materyali biyouyumluluğu, ısıya ve çözünmeye karşı direncinden dolayı metal içermeyen diş restorasyonları için talepleri karşılayabilmektedir. PEEK materyali abutmentler, implantlar, kroşeler, hareketli protezlerin alt yapıları ve sabit protezler dâhil birçok dental uygulamada alternatif materyal olarak kullanımı gün geçtikçe artmaktadır (Tekin ve ark., 2018).

PEEK çoğu dental uygulama için yeterli olan düşük bir yarı saydamlığa sahip olmasına rağmen diş hekimliğinde estetik gereklilikler için rezin materyaller ile kombine kullanılması önerilmektedir (Rosentritt ve ark., 2015). Bununla birlikte, grimsi veya beyazımsı renk ve PEEK'in, monolitik ve anatomik konturlu restorasyon materyali olarak kullanımını sınırlandırmaktadır (Stawarczyk, Beuer ve ark., 2013). PEEK ile beraber hem rezin simanların hem de kompozit rezinlerin diş hekimliğinde kullanılması için aralarındaki bağlanmanın biyomekanik kuvvetlere karşı dayanıklı olması gerekmektedir (Henriques ve ark. 2018). Bağlantı tipi kimyasal, (mikro) mekanik tutunma veya bunların bir birleşimi ile oluşturulabilir. Bu durum kullanılan malzemelerin bileşimine ve etkileşimine göre değişmektedir (Piwowarczyk ve ark., 2004).

PEEK'in yüzey enerjisini değiştirmek ve hem rezin simanlar hem de kompozit rezinler ile olan bağlantısını geliştirmek için birçok teknik ve yüzey işlemleri üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Araştırmalar herhangi bir yüzey işlemi yapılmayan inert PEEK yüzeyi ile rezin materyaller arasında bağlanmanın gerçekleşmediğini ortaya koymuştur. Islanabilirliğin arttırılması, yüzey alanının pürüzlendirilerek arttırılması bağlantının geliştirilmesi için kullanılan yöntemlerdir. Asitle aşındırma, lazer, plazma teknikleri bunlardan bazılarıdır (Henriques ve ark. 2018).

Bu çalışmamızın amacı rezin siman ve kompozit rezinler ile PEEK arasındaki bağlantının güçlendirilmesi için yapıştırıcı ajanlar ile kombine veya yalnız kullanılabilen yüzey işlemleri hakkında genel bilgi sunmaktır.

Kumlama ve Silika Kaplama

Kumlama işlemi diş hekimliğinde sıklıkla kullanılan bir yüzey geliştirme yöntemidir. PEEK yüzey pürüzlülüğünün sağlanmasında kumlamanın önemli yeri vardır (Silthampitag ve ark., 2016). Kumlama yüzey değiştirme yöntemleri arasında en kolay yöntem olarak kabul edilir. Kumlama işlemi, diş hekimliği uygulamalarında; dental implantların yüzey hazırlığı, simantasyon öncesi metal ve porselen restorasyonların hazırlığı, ortodontide ve daha birçok alanda sıklıkla kullanılmaktadır (Silthampitag ve ark., 2016).

Kumlama için genellikle 30-250 μm'lik alümina (Al_2O_3) partikülleri tercih edilmektedir. Al_2O_3 partikülleri ile bağlantı yüzeylerindeki organik kontaminasyon alanları da elimine edilir, zayıf bağlanmaya sebep olan tabaka uzaklaştırılır ve yüzey pürüzlülüğü artırılır (Valandro ve ark., 2006). Yüzey pürüzlülüğünün artmasıyla yüzey alanı, yüzey enerjisi ve ıslanabilirlik artar, yüzey gerilimi azalır (Amaral) ve ark., 2006). Böylece adeziv rezinin yayılabilirliği sağlanarak daha geniş alanın kaplandığı kuvvetli bir bağlantı elde edilmiş olur (Valandro ve ark., 2006).

Literatürde PEEK'in Al_2O_3 ile pürüzlendirilmesinde farklı parametreler denenmiştir. Stawarczyk ve ark. 50 ve 110 μm gren büyüklüğündeki Al_2O_3 partiküllerini 0.5 ve 3.5 bar basınç ile PEEK yüzeyine uygulayarak kompozit rezinler ile çekme bağlanım testi gerçekleştirmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre bağlantı partikül büyüklüğünden etkilenmemiştir. Fakat 3.5 bar basınç ile uygulanan Al_2O_3 partiküllerinin 0.5 bar basınca göre daha iyi bağlanma değerleri sergilediği gözlenmiştir (Stawarczyk ve ark., 2018).

Asitle pürüzlendirilmiş PEEK yüzeyleri daha yüksek bağlanma dayanımı sonuçları gösterse de tehlikeli olmasından dolayı hem klinikte hem de laboratuvarda Al_2O_3 partikülleri ile kumlama tekniği daha çok tercih edilir (Stawarczyk ve ark., 2013). Bundan dolayı PEEK materyali ile adeziv rezin siman arasındaki yeterli bağlantıyı sağlamak için yapılacak başlangıç yüzey işlemi olarak kumlama önerilmektedir. Bunun yanında farklı büyüklükteki kum tanelerinin farklı materyaller üzerinde farklı sonuçlar ortaya çıkardığı gösterilmiştir (Bağkur ve ark., 2020).

Ourahmoune ve ark. kumlamanın PEEK üzerindeki yüzey değişikliklerini araştırdıkları bir çalışmada kumlamanın yüzey ıslanabilirliğini ve pürüzlülük derecesini arttırdığını ve fiber destekli PEEK polimerinin fiber içermeyen PEEK polimerine göre daha fazla pürüzlü bir yüzey oluşturduğunu açıklamışlardır (Ourahmoune ve ark.,

2014). Uhrenbacher ve ark. PEEK yüzeyine asit uygulaması ve kumlama yaparak bağlanma dayanımını ölçtükleri bir çalışmada asit uygulamasının bağlanma dayanımını artırdığını ancak kumlamanın bağlantıyı sağlamada daha etkili olduğunu bunun sebebinin de kumlamanın yüzey alanını arttırarak bağlantı yüzeyinin genişlemesiyle olduğunu söylemişlerdir (Uhrenbacher ve ark., 2014).

Stawarczyk ve ark. asitle pürüzlendirme, kumlama ve silika kaplama (Rocatec; 3M ESPE, Seefeld, Germany) gibi farklı yüzey geliştirme yöntemlerinin kullanıldığı bir çalışmalarında Rocatec ve 110 μm kumlamanın en düşük yüzey ıslanma açısı ve en yüksek pürüzlülüğü sağladığı ancak kompozit rezinle en kuvvetli bağlantının asit uygulaması ile oluştuğunu bildirmişlerdir (Stawarczyk ve ark., 2013).

Kumlama ile beraber bir diğer hava ile partiküllü aşındırma yöntemine dayanan tribokimyasal silika kaplama yöntemi, PEEK yüzeyini silika ile kaplamak için silika partiküllerinin materyal yüzeyine püskürtülmesi ile materyal yüzeyinin pürüzlendirilmesini sağlamaktadır (Rosentritt ve ark., 2015).

Tribokimyasal silika kaplama yöntemi için PEEK yüzeyinin pürüzlendirilmesinde Cojet System (3 M ESPE, Seefeld, Almanya) klinik olarak kullanılabilmektedir. Cojet ile 30 μm silika partikülleri farklı basınç, süre ve mesafeden kullanılabilmektedir. Laboratuvarda uygulanabilen silika kaplama yöntemi olan Rocatec sisteminde (3M ESPE); 110 μm silika partikülleri aynı prokolle PEEK yüzeyinin geliştirilmesinde farklı parametreler ile başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (Gama ve ark., 2020).

Çulhaoğlu ve ark. çalışmalarında silika kaplanmış PEEK yüzeyinde; kumlanmış, asitlenmiş veya lazer uygulanmış yüzeylere göre daha fazla ıslanabilirlik sergilemesine rağmen, bağlanma kuvvetinin daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (Çulhaoğlu ve ark., 2020).

Hallmann ve ark. yaptıkları çalışmada, tribokimyasal silika kaplanmış PEEK yüzeylerin kompozit veneer materyaline adezyon kuvvetinin düşük olduğunu bildirmişlerdir. Bu durumu, silis parçacıklarının PEEK yüzeyine gevşek bir şekilde tutunmasına ve PEEK yüzeyi ile silika parçacıkları arasında kimyasal bir bağ oluşmamasına bağlamışlardır (Hallmann ve ark., 2012).

Asit Uygulaması

Mekanik pürüzlendirme yöntemlerinin aksine asit uygulaması kimyasal bir pürüzlendirme yöntemidir ve kumlama silika ile kaplama gibi hem basit hem de ekonomik yüzey işlemleri arasındadır (Gama ve ark., 2020). Kumlama gibi yüzey kaplama işlemlerinde mikropürüzülülük esasına göre bağlantı sağlanmaya çalışılırken, asit muamelesi karbon-oksijen bileşiklerinin ortaya çıkmasına yol açarak, yüzeylerin birbirine

bağlanabileceği daha işlevsel gruplar sağlamaktadır. Ek olarak, asit uygulaması ile materyalin eter ve keton bağlantıları arasında hidroliz gerçekleşmektedir (Stawarczyk ve ark., 2014). Yüzey kutuplaşmasındaki artış, adeziv sistemin PEEK polimerine yayılımını arttırmakta, bu da güçlü bir bağlanma kuvvetini sağlamaktadır (Weiss ve ark., 2002).

Kimyasal maddelere karşı yüksek direnci nedeniyle zayıf asitler ya da düşük konsantrasyondaki sülfürik asit (H_2SO_4) gibi güçlü asitler PEEK'in yüzey yapısını değiştirmek adına yetersiz kalmaktadır. Hidroflorik asit, nitrik asit, formik asit ve klorosülfonik asit gibi ajanlar PEEK materyalinin pürüzlendirilmesinde rutinde kullanılmamaktadır (Rocha ve ark., 2016).

H_2SO_4, PEEK polimer zincirinde benzen halkasının sülfonasyonunu sağlayarak oluşturduğu sülfonat ($-SO3^-$) grubunun, metil metakrilat dental adezivleri ile kimyasal çapraz bağlanma gösterdiği bildirilmiştir. Bu durum, diğer zayıf asitlere göre H_2SO_4 uygulamasının, PEEK ile kompozit veneer materyali arasında yüksek adezyon kuvvet değerlerinin ortaya çıkarmasını doğrulamaktadır (Chaijareenont ve ark., 2016). Bunun aksine 60 saniye boyunca % 98 H_2SO_4 ile aşındırma sonrasında PEEK üzerinde kimyasal fonksiyonel gruplar bulunmadığını, ancak rezin tagların PEEK'in çukur ve gözenekli yüzeyine nüfuz etmesinden dolayı mikromekanik bağlanmayı gerçekleştiğini idaa eden araştırmacılar da mevcuttur (Silthampitag ve ark., 2016).

Rezin simanlar ile PEEK arasındaki bağlantı için H_2SO_4 ile aşındırmanın hidroflorik asit, argon plazması, kumlama (50-110 μm) ve silika kaplamadan daha fazla makaslama mukavemeti sergilediği bildirilmiştir. Çoğu çalışma, bağlanmayı iyileştirmek için PEEK'in kimyasal ve fiziksel yüzeyini değiştirmek için% 98 sülfürik asit kullanımını önermiştir (Chaijareenont ve ark., 2018). Sproesser ve ark. çalışmalarında farklı sürelerde uygulanan %98'lik H_2SO_4'in PEEK yüzeyi ile rezin siman arasındaki kayma bağlanma dayanımına baktıkları çalışmalarında 120 saniyeye kadar olan asit uygulamasında yeterli bağlantı sağlanabildiği ancak bu süreyi aştıktan sonra bağlantının zayıfladığı bazı örneklerde hiç bağlantı olmadığını göstermişlerdir (Sproesser ve ark., 2014). Bir başka çalışmada, 60 saniye uygulandıktan sonra yüzeyde kimyasal fonksiyonel gruplar bulunamamıştır, fakat %98 H_2SO_4'in güçlü oksitleyici etkisinden dolayı PEEK'teki gözenekli yüzeye rezin tagların nüfuz etmesi sayesinde oluşan mikromekanik bağlanma doğrulanmıştır. Derin gözenekler, primerin nüfuz etmesini olumsuz yönde etkileyerek, zayıf bağlanma noktaları oluşturmasından dolayı daha düşük konsantrasyonlu H_2SO_4 kullanımı önerilmiştir (Chaijareenont ve ark., 2018).

H_2SO_4 dışında çalışmalar da piranha solüsyonu da çok defa PEEK yüzeyinin pürüzlendirilmesinde kullanılmıştır. Piranha solüsyonu 10: 3

oranında bir sülfürik asit ve hidrojen peroksit karışımıdır (Stawarczyk ve ark., 2014). H_2SO_4 benzen halkaları arasındaki fonksiyonel eter ve karbonil gruplarına saldırırken, piranha solüsyonu içindeki atomik oksijen doğrudan PEEK'in benzen halkası ile reaksiyona girer (Hallmann ve ark., 2012). Çulhaoğlu ve ark. yaptığı bir çalışmada %98 H_2SO_4 ile pürüzlendirme; 15 sn boyunca 3 bar basınç altında silika kaplama (CoJet system; 3M ESPE, Seefeld, Germany), kumlama (110 μm Al_2O_3) ve lazer (Yb:PL laser) uygulaması gibi yüzey işlemlerine göre daha az yüzey pürüzlülüğü sağlamasına rağmen tüm gruplar arasında kompozit rezinler ile en yüksek bağlanma sağladığını gözlemlemiştir (Çulhaoğlu ve ark., 2020).

Schmidlin ve ark.'na göre H_2SO_4, PEEK'in karbonil ve eter grupları üzerinde etkilidir. Piranha çözeltisi ise PEEK'i oksitlemesi sonrası aromatik halkaları açarak yüzey polaritesini arttırılması ile etki gösterir. Böylece bağlantıda kolayca reaksiyona girebilen ek fonksiyonel gruplar oluşturulur (Schmidlin ve ark., 2010).

Güçlü oksitleme özelliğinden dolayı %98 H_2SO_4'in klinik koşullarda kullanılması tartışmalı bir konudur. Çünkü PEEK üzerinde %98 konsantrasyonda H_2SO_4 aşındırma ile oluşan yüksek gözenekler ve pürüzlü yüzeylerin yapıştırıcıların penetrasyonunu olumsuz etkileyebileceği ve bağlanma arayüzlerinin zayıflamasına neden olabileceği düşünülmüştür (Sproesser ve ark., 2014). Bu teoriyle düşük konsantrasyonlu (%70-98) H_2SO_4 kullanımı denenmiştir ve PEEK rezin kompozitler arası H_2SO_4'ün %90 konsantrasyonuna kadar başarılı makaslama değerleri elde edilmiştir (Chaijareenont ve ark., 2018).

Lazer Uygulaması

Lazer ışığının tek renkten oluşması, sapmadan hedefine yönelmesi ve fotonlarının aynı frekansta olması diğer ışık kaynaklarından farklı değerlendirilmesini sağlar. Bu özelliklerinden dolayı lazer ışığı güçlü ve manipüle edilebilen bir ışık olarak kabul edilir. Tek renkten oluştuğu için hedef dokulara tesir ederken komşu dokulara zararı minimumda kalabilmektedir. Bu avantajları lazerin tıpta ve diş hekimliğinde kullanılabilmesini mümkün kılmaktadır. Buna lazerin doku seçiciliği denmektedir (Asar ve ark., 2013).

Lazer tedavisi ana malzemenin orijinal yapısını bozmadan yüzey yapısını yeniden şekillendirerek hızlı bir yöntemle ve düşük bir maliyetle uygulanabilen alternatif bir yöntemdir (Tsuka ve ark., 2018). Geçmişte lazer uygulaması birçok düşük enerjili biyomateryalin yüzeyini işlevselleştirmek için kullanılmıştır. PEEK materyali de termoplastik bir madde olduğu için lazer uygulamasından etkilenebilmektedir (Jahandideh ve ark., 2020).

Yapılan araştırmalar UV (Ultraviyole) lazer (355 nm) uygulamasının PEEK in yüzey bağlanma direncini önemli ölçüde arttırdığını göstermiştir.

Excimer (193 nm) lazer de ayrıca PEEK in bağlanma dayanımını artırmak için kullanılmıştır. Ytterbium Laser (Yb:PL)'ler 1µ gibi küçük bir alanda etki gösterip radyoaktiviteye sebep olmadan yüksek verimliliğe sahip olduğu için PEEK yüzeyini ıslanabilirliğini artırmak için kullanılabilmektedir. (Çulhaoğlu ve ark., 2020).

UV lazerin kontamiansyonun giderilmesi yoluyla yüzey temizliği sağlar. Ayrıca yüzey kimyasının değiştirilmesi ve yüzey pürüzlülüğünün sağlanması ile de PEEK'in bağlanma özellikleri geliştirilebilmektedir (Rotel et ark., 2000).

Ayrıca Nd:YAG lazer ve karbondioksit (CO_2) lazerler de PEEK yüzeyini değiştirmek için kullanılabilmektedir. Zhang ve ark. tarafından yapılan alev işlemi görmüş PEEK ve polimer kaplamaların yoğunlaştırılması üzerine yapılan bir çalışmada CO_2 lazerin Nd:YAG lazere göre daha fazla emildiği saptanmıştır (Zhang ve ark., 2009).

Lazerin PEEK'in rezin simana bağlanma dayanımı üzerindeki etkisini araştıran çalışmalar farklı sonuçlar elde etmişlerdir. Er:YAG lazer uygulamasının PEEK'in rezin simana bağlanma mukavemeti üzerindeki etkisi ile ilgili yapılan literatür taramasında Er:YAG lazerin kumlama ve silika kaplama ile birlikte uygulandığında başarılı ve kalıcı sonuçlar bulunmuş ancak Er:YAG lazer ışınının tek başına uygulandığı çalışmalarda istenen sonuç elde edilememiştir. Bu nedenle PEEK ile rezin materyaller arasında yeterli bağlantıyı sağlamak için lazer işlemine ek farklı yüzey işlemleri gerekebilmektedir (Jahandideh ve ark., 2020).

Tsuka ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada Nd:YVO4 (Neodimyum katkılı itriyum ortovanadat) laser aracılığıyla PEEK yüzeyleri üzerinde 3 farklı derinlikte (100 µm, 150 µm, 200 µm) oluklar oluşturulan örneklerin kumlama ve hiç yüzey işlemi görmeyen örneklere göre rezin simana olan kayma bağlanma değerleri incelenmiş; lazer uygulanan örneklerin diğer gruplara göre daha kuvvetli bağlanma gösterdiği ancak farklı derinlikte oluşturulan lazer olukların kayma bağlanma dayanımı üzerinde istatistiksel olarak önemli bir farklılık oluşturmadığı belirtilmiştir (Tsuka ve ark., 2018).

2012 yılında yapılan bir diğer çalışmada Nd:YVO4 lazer kullanılarak oluşturulan 1064, 532 ve 355 nm uzunluğundaki 3 farklı dalga boyundaki lazer tedavisinin PEEK'in yüzey ıslanma derecesi üzerindeki etkisi incelenmiş 355 nm dalga boyundaki UV lazer ışınının yüzey ıslanabilirliği üzerinde en etkili olduğu bildirilmiştir (Riveiro ve ark., 2012).

Plazma Uygulaması

Plazma aşındırma yönteminde elektrik akımıyla yüksek hızlara ulaşan plazma gaz iyonları çarptığı materyal yüzeyindeki atomları uzaklaştırarak yüzey kontaminasyonunu kaldırıp artıkların uzaklaştırılmasını sağlar. Bu

işlemde genellikle argon, neon gibi inert gazlar kullanılır. Yararlanılan enerji çok yüksek olmadığı için iyonlar malzeme yüzeyinin derinlerine inemezler. Yöntem sayesinde üst tabakadaki atomlar uzaklaşmaya başlayınca alt tabakadakiler açığa çıkarak yüzey dağlanması sağlanmaktadır. Plazma aşındırma yöntemi aynı zamanda diğer yüzey işlemler öncesinde hazırlık olarak da kullanılabilir (Chu ve ark., 2002).

Son yıllarda plazma teknolojisi kumlamanın kimyasal aşındırmanın dezavantajlarının üstesinden geldiği için alternatif bir yöntem olarak sunulmuştur. Kum püskürtmenin potansiyel etkisi uygulama mesafesi, basınç, tane büyüklüğü ve işlem süresi gibi parametrelerle değişebilmektedir (Stawarczyk ve ark., 2018). Bu nedenle bu tedavinin büyük ölçüde uygulayıcıya bağlı olduğundan tutarsız sonuçlar elde edilebilmektedir. PEEK kimyasal yapısı gereği aşınmaya karşı dirençli olduğundan daha tutarlı yüzey işlemleri H_2SO_4 ve piranha çözeltisi gibi kimyasal aşındırıcılara ihtiyaç duyar. Kimyasal aşındırıcılar da yaralanmalara neden olabileceği için diş klinikleri ve laboratuvarlar için güvenli olmadığı kabul edilmektedir. Buna karşılık plazma işlemi güvenlidir ve etkilerini işlenen malzemenin yığın özelliklerini değiştirmeden yüzeyel (10 nm) bir katmanla sınırlayabilir. Bunun etkisiyle yüzey enerjisi ve ıslanabilirliği arttırarark rezin simanlarla bağlanmayı iyileştirebileceği düşünülmüştür. PEEK yüzeyinin bağlantısını artırmak için plazma tedavisi birçok çalışmada konu olmuş ve farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır. (Younis ve ark., 2019)

Stawarczyk ve ark. seramik destekli PEEK'in self adeziv rezin simanla olan kesme ve gerilme bağlantısını artırmak için kullandıkları helyum plazma uygulamasında pozitif bir sonuç bulamamışlardır (Stawarczyk ve ark., 2014). Öte yandan Zhou ve ark. argon plazmayı kullanarak PEEK'in rezin simana ve kompozit rezine olan bağlantısını arttırmışlardır (Zhou ve ark., 2014). Bötel ve ark. ise oksijen ve argon karışımı plazmanın farklı PEEK çeşitlerinin kompozit veneerlerle olan bağlantısını artırdığını rapor etmişlerdir (Bötel ve ark., 2018).

Schwitalla ve ark. argon ve oksijen gazlarının soğuk ve düşük basınçlı karışımından oluşan plazma tedavisini uyguladıktan sonra kumlama yaptıkları üç farklı PEEK materyalinin kompozit rezine olan kayma bağlanma dayanımını ölçtükleri çalışmalarında önemli bir gelişme gözlemleyememişlerdir (Schwitalla ve ark., 2017).

Tek başına plazma uygulamasının, PEEK ve kaplamalı kompozit rezin arasında optimum bağlanma mukavemeti sağlamak için geçerli bir yüzey işleme yöntemidir. Fakat nitrojen, oksijen, argon ve hava gazlarının seçimi bu bağlanmayı önemli derecede değiştirmemektedir (Younis ve ark., 2019).

SONUÇ

PEEK'in kompozit rezinlere ve rezin simanlara bağlantısının geliştirilmesi materyalin diş hekimliğinde kullanım alanlarının artmasını ve daha güvenli kullanımını sağlayacaktır. Bağlantının ayrılmalara karşı dayanımının artmasında; yüzey alanını büyütülmesi, yüzey enerjisinin ve ıslanabilirliğinin arttırılması önem arz etmektedir. PEEK materyalinin rezin materyalleri ile arasındaki bağlantı başarısı mevcut teknikler ile in vitro şartlarda kabul edilebilir seviyelere ulaşmış olsa da, uzun dönem klinik takipler ile desteklenmelidir.

REFERANSLAR

Amaral, R., Ozcan, M., Bottino, M. A., & Valandro, L. F. (2006). Microtensile bond strength of a resin cement to glass infiltrated zirconia-reinforced ceramic: the effect of surface conditioning. *Dental materials : official publication of the Academy of Dental Materials*, *22*(3), 283–290. https://doi.org/10.1016/j.dental.2005.04.021

Asar, N. V., & ÇAKIRBAY, M. (2013). Zirkonya-rezin siman bağlantısını güçlendirmede kullanılan yüzey işlemleri. *Acta Odontologica Turcica*, *30*(3), 162-8.

Bağkur, M., Nadirov, M., & Akçaboy, C. (2020). Kumlamanın Polietereterketon ve Rezin Siman Bağlantı Dayanımına Etkisi. *Sağlık Akademisi Kastamonu*, *5*(3), 5-6. https://doi.org/10.25279/sak.630863

Bötel, F., Zimmermann, T., Sütel, M., Müller, W. D., & Schwitalla, A. D. (2018). Influence of different low-pressure plasma process parameters on shear bond strength between veneering composites and PEEK materials. *Dental materials : official publication of the Academy of Dental Materials*, *34*(9), e246–e254. https://doi.org/10.1016/j.dental.2018.06.004

Chaijareenont, P., Prakhamsai, S., Silthampitag, P., Takahashi, H., & Arksornnukit, M. (2018). Effects of different sulfuric acid etching concentrations on PEEK surface bonding to resin composite. *Dental materials journal*, *37*(3), 385–392. https://doi.org/10.4012/dmj.2017-141

Chu, P. K., Chen, J. Y., Wang, L. P., & Huang, N. (2002). Plasma-surface modification of biomaterials. *Materials Science and Engineering: R: Reports*, *36*(5-6), 143-206. https://doi.org/10.1016/S0927-796X(02)00004-9

Çulhaoğlu, A. K., Özkır, S. E., Şahin, V., Yılmaz, B., & Kılıçarslan, M. A. (2020). Effect of Various Treatment Modalities on Surface Characteristics and Shear Bond Strengths of Polyetheretherketone-Based Core Materials. *Journal of prosthodontics : official journal of the American College of Prosthodontists*, *29*(2), 136–141. https://doi.org/10.1111/jopr.12702

Gama, L. T., Duque, T. M., Özcan, M., Philippi, A. G., Mezzomo, L., & Gonçalves, T. (2020). Adhesion to high-performance polymers applied in dentistry: A systematic review. *Dental materials : official publication of the Academy of Dental Materials*, *36*(4), e93–e108. https://doi.org/10.1016/j.dental.2020.01.002

Hallmann, L., Mehl, A., Sereno, N., & Hämmerle, C. H. (2012). The improvement of adhesive properties of PEEK through different pre-treatments. *Applied Surface Science*, *258*(18), 7213-7218. https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2012.04.040

Henriques, B., Fabris, D., Mesquita-Guimarães, J., Sousa, A. C., Hammes, N., Souza, J., Silva, F. S., & Fredel, M. C. (2018). Influence of laser structuring of PEEK, PEEK-GF30 and PEEK-CF30 surfaces on the shear bond strength

to a resin cement. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, *84*, 225–234. https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2018.05.008

Jahandideh, Y., Falahchai, M., & Pourkhalili, H. (2020). Effect of Surface Treatment With Er:YAG and CO2 Lasers on Shear Bond Strength of Polyether Ether Ketone to Composite Resin Veneers. *Journal of lasers in medical sciences*, *11*(2), 153–159. https://doi.org/10.34172/jlms.2020.26

Ourahmoune, R., Salvia, M., Mathia, T. G., & Mesrati, N. (2014). Surface morphology and wettability of sandblasted PEEK and its composites. *Scanning*, *36*(1), 64–75. https://doi.org/10.1002/sca.21089

Ouyang, L., Zhao, Y., Jin, G., Lu, T., Li, J., Qiao, Y., Ning, C., Zhang, X., Chu, P. K., & Liu, X. (2016). Influence of sulfur content on bone formation and antibacterial ability of sulfonated PEEK. *Biomaterials*, *83*, 115–126. https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.01.017

Piwowarczyk, A., Lauer, H. C., & Sorensen, J. A. (2004). In vitro shear bond strength of cementing agents to fixed prosthodontic restorative materials. *The Journal of prosthetic dentistry*, *92*(3), 265–273. https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2004.06.027

Riveiro, A., Soto, R., Comesana, R., Boutinguiza, M. D., Del Val, J., Quintero, F., ... & Pou, J. (2012). Laser surface modification of PEEK. *Applied Surface Science*, *258*(23), 9437-9442. https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2012.01.154

Rocha, R. F., Anami, L. C., Campos, T. M., Melo, R. M., Souza, R. O., & Bottino, M. A. (2016). Bonding of the Polymer Polyetheretherketone (PEEK) to Human Dentin: Effect of Surface Treatments. *Brazilian dental journal*, *27*(6), 693–699. https://doi.org/10.1590/0103-6440201600796

Rosentritt, M., Preis, V., Behr, M., Sereno, N., & Kolbeck, C. (2015). Shear bond strength between veneering composite and PEEK after different surface modifications. *Clinical oral investigations*, *19*(3), 739–744. https://doi.org/10.1007/s00784-014-1294-2

Rotel, M., Zahavi, J., Tamir, S., Buchman, A., & Dodiuk, H. (2000). Pre-bonding technology based on excimer laser surface treatment. *Applied Surface Science*, *154*, 610-616.

Schmidlin, P. R., Stawarczyk, B., Wieland, M., Attin, T., Hämmerle, C. H., & Fischer, J. (2010). Effect of different surface pre-treatments and luting materials on shear bond strength to PEEK. *Dental materials : official publication of the Academy of Dental Materials*, *26*(6), 553–559. https://doi.org/10.1016/j.dental.2010.02.003

Schwitalla, A. D., Bötel, F., Zimmermann, T., Sütel, M., & Müller, W. D. (2017). The impact of argon/oxygen low-pressure plasma on shear bond strength between a veneering composite and different PEEK materials. *Dental materials : official publication of the Academy of Dental Materials*, *33*(9), 990–994. https://doi.org/10.1016/j.dental.2017.06.003

Silthampitag, P., Chaijareenont, P., Tattakorn, K., Banjongprasert, C., Takahashi, H., & Arksornnukit, M. (2016). Effect of surface pretreatments on resin composite bonding to PEEK. *Dental materials journal*, *35*(4), 668–674. https://doi.org/10.4012/dmj.2015-349

Sproesser, O., Schmidlin, P. R., Uhrenbacher, J., Roos, M., Gernet, W., & Stawarczyk, B. (2014). Effect of sulfuric acid etching of polyetheretherketone on the shear bond strength to resin cements. *The journal of adhesive dentistry*, *16*(5), 465–472. https://doi.org/10.3290/j.jad.a32806

Stawarczyk, B., Bähr, N., Beuer, F., Wimmer, T., Eichberger, M., Gernet, W., Jahn, D., & Schmidlin, P. R. (2014). Influence of plasma pretreatment on shear bond strength of self-adhesive resin cements to polyetheretherketone. *Clinical oral investigations*, *18*(1), 163–170. https://doi.org/10.1007/s00784-013-0966-7

Stawarczyk, B., Beuer, F., Wimmer, T., Jahn, D., Sener, B., Roos, M., & Schmidlin, P. R. (2013). Polyetheretherketone-a suitable material for fixed dental prostheses?. *Journal of biomedical materials research. Part B, Applied biomaterials*, *101*(7), 1209–1216. https://doi.org/10.1002/jbm.b.32932

Stawarczyk, B., Jordan, P., Schmidlin, P. R., Roos, M., Eichberger, M., Gernet, W., & Keul, C. (2014). PEEK surface treatment effects on tensile bond strength to veneering resins. *The Journal of prosthetic dentistry*, *112*(5), 1278–1288. https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2014.05.014

Stawarczyk, B., Keul, C., Beuer, F., Roos, M., & Schmidlin, P. R. (2013). Tensile bond strength of veneering resins to PEEK: impact of different adhesives. *Dental materials journal*, *32*(3), 441–448. https://doi.org/10.4012/dmj.2013-011

Stawarczyk, B., Taufall, S., Roos, M., Schmidlin, P. R., & Lümkemann, N. (2018). Bonding of composite resins to PEEK: the influence of adhesive systems and air-abrasion parameters. *Clinical oral investigations*, *22*(2), 763–771. https://doi.org/10.1007/s00784-017-2151-x

Tekin, S., Cangül, S., Adıgüzel, Ö., & Değer, Y. (2018). Areas for use of PEEK material in dentistry. *International Dental Research*, *8*(2), 84-92. https://doi.org/10.5577/intdentres.2018.vol8.no2.6

Tsuka, H., Morita, K., Kato, K., Kimura, H., Abekura, H., Hirata, I., Kato, K., & Tsuga, K. (2019). Effect of laser groove treatment on shear bond strength of resin-based luting agent to polyetheretherketone (PEEK). *Journal of prosthodontic research*, *63*(1), 52–57. https://doi.org/10.1016/j.jpor.2018.08.001

Uhrenbacher, J., Schmidlin, P. R., Keul, C., Eichberger, M., Roos, M., Gernet, W., & Stawarczyk, B. (2014). The effect of surface modification on the retention strength of polyetheretherketone crowns adhesively bonded to dentin abutments. *The Journal of prosthetic dentistry*, *112*(6), 1489–1497. https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2014.05.010

Valandro, L. F., Ozcan, M., Bottino, M. C., Bottino, M. A., Scotti, R., & Bona, A. D. (2006). Bond strength of a resin cement to high-alumina and zirconia-reinforced ceramics: the effect of surface conditioning. *The journal of adhesive dentistry*, *8*(3), 175–181.

Weiss, C., & Muenstedt, H. (2002). Surface modification of polyether ether ketone (peek) films for flexible printed circuit boards. *The Journal of adhesion*, *78*(6), 507-519. https://doi.org/10.1080/00218460213733

Younis, M., Unkovskiy, A., ElAyouti, A., Geis-Gerstorfer, J., & Spintzyk, S. (2019). The Effect of Various Plasma Gases on the Shear Bond Strength between Unfilled Polyetheretherketone (PEEK) and Veneering Composite Following Artificial Aging. *Materials (Basel, Switzerland)*, *12*(9), 1447. https://doi.org/10.3390/ma12091447

Zhang, C., Zhang, G., Vincent, J. I., Liao, H., Costil, S., & Coddet, C. (2009). Microstructure and mechanical properties of flame-sprayed PEEK coating remelted by laser process. *Progress in Organic Coatings*, *66*(3), 248-253.

Zhou, L., Qian, Y., Zhu, Y., Liu, H., Gan, K., & Guo, J. (2014). The effect of different surface treatments on the bond strength of PEEK composite materials. *Dental materials : official publication of the Academy of Dental Materials*, *30*(8), e209–e215. https://doi.org/10.1016/j.dental.2014.03.011

Bölüm 34

DENS INVAGINATUS: TEŞHİSİ, ETİYOLOJİSİ, SINIFLANDIRMASI, PREVELANSI VE TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Eren ORHAN[1]

1 Eren ORHAN, Arş.Gör.Dt, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye. ORCID ID: 0000-0002-7805-4688

Genel Bilgiler

Dens invaginatus, diş dokularının kalsifikasyonu tamamlanmadan önce, mine organının dental papillaya invajinasyonunun olduğu (katlanma yaptığı) gelişimsel bir diş anomalisidir (Hülsmann, 1997). İnvajinasyon, kronda başlar ve kök içine uzanabilir. Sonuç olarak, mine yüzeyinin dentin içine nüfuz etmesi, mine yüzeyinin altında bir organik malzeme cebi oluşturmaktadır. Bu lezyonlar, ağız boşluğundaki bakterilerin bu malformasyonları kontamine etmesi ve bakterilerin çoğalarak erken çürük ve buna bağlı pulpa nekrozuna yol açabilecek olması nedeniyle klinik olarak önemlidir (Gallacher, Ali, & Bhakta, 2016).

Bu lezyonlar genellikle palatal pit veya tüberkülün altında oluşmasına rağmen, geniş olabilir ve kök kanal sisteminin anatomisini büyük ölçüde bozabilir. Değişmiş diş morfolojisi ve eşzamanlı pulpal nekroz (immatür bir dişte) kök gelişimini durdurabilir. Bu nedenle, invajinasyonlu dişler, geniş, açık veya "blunderbuss tipi " açık apekslerle ortaya çıkabilir ve bu durum endodontik tedaviyi daha da karmaşık hale getirir. Bu nedenle, eğer pulpa canlılığı korunacaksa bu lezyonların erken teşhisi ve profilaktik tedavisi önemlidir.

Dens invaginatus lezyonları ilk kez 1794 yılında Ploquet tarafından bir balinanın dişinde keşfedildikten sonra tanımlanmıştır (Hülsmann, 1997). Bu anomaliyi tanımlamak için bir dizi başka terim de kullanılmıştır. Dens in dente, dentoid in dente, invaginated odontome, dilated gestant odontome, dilated composite odontome dâhil olmak üzere, bir dizi farklı terim kullanılmıştır (Alani & Bishop, 2008). Örneğin, 1897'de Busch ilk olarak, bir dişin içindeki dişin radyografik görünümünü ifade eden 'dens in dente' kullanımını önermiştir (Šutalo, Knežević, & Negovetić-Mandić, 2004). Bununla birlikte Hunter, diş papillasının anormal dilatasyonuna neden olan dilate kompozit odontom terimini önerirken, Colby gestant anomali isminin kullanılmasını önermiştir (Alani & Bishop, 2008).

Dens invaginatus yaygın olmasına rağmen, anomalinin herhangi bir önemli klinik belirtisinin olmaması nedeniyle kolayca gözden kaçabilmektedir. Bir invajinasyonun varlığının çürük, pulpal hastalık ve periodontal inflamasyon riskini artırdığı düşünülmektedir. Ayrıca sorunun doğası, çoğu zaman gerekli olan endodontik tedavinin daha karmaşık ve zor olmasına neden olmaktadır (Rotstein, Stabholz, Heling, & Friedman, 1987).

Etiyolojisi

Dens invaginatus etiyolojisi ile ilgili bir dizi teori öne sürülmüştür. Bunlar arasında enfeksiyon, travma ve iç mine epitelinin alttaki diş papillasının içine doğru hızla proliferasyonu yer alır. Bununla birlikte, lezyonların kesin nedeni belirsizliğini korumaktadır (Gallacher et al., 2016).

Araştırmacılar, dens invaginatustan sorumlu olabilecek genetik faktörleri incelemişlerdir. Diş gelişimi sırasında, büyüme moleküllerinin mine organının katlanmasını ve gelişimini düzenlediği gösterilmiştir (Kettunen et al., 2000). Genetik olarak belirlenen bu büyüme faktörlerinin eksikliği ya da değişime uğraması, gelişmekte olan dişlerin morfolojisinde bozulmalara neden olmaktadır (Hosey & Bedi, 1996). Bu teori, dens invaginatus görülen bireylerin ebeveynleri ve kardeşlerinin de benzer lezyonlardan etkilenmesiyle birlikte dens invaginatusun ailesel bir eğilime sahip olabileceği ve bu lezyonların diğer genetik olarak belirlenmiş anomalilerle ilişkili olduğu gerçeğiyle desteklenmektedir (Peck, Peck, & Kataja, 1996).

Diş gelişimi sırasında, diş papillası ile iç mine epitelyumu arasında oluşan ektomesenkimal sinyaller, diş morfogenezini etkiler (Ohazama, Courtney, & Sharpe, 2004). Bu sinyaller, büyümenin düzenlenmesi ve mine organının katlanması gibi belirli rollere sahiptir (Kettunen et al., 2000). Belirli moleküllerin yokluğu, anormal şekilli dişlerin yanı sıra gelişen diş germinde kusurlara neden olabilir (Dassule, Lewis, Bei, Maas, & Mcmahon, 2000). Bu nedenle, genetik faktörlerin dens invaginatusun nedeni olabileceği düşünülmektedir (Aas, 1980).

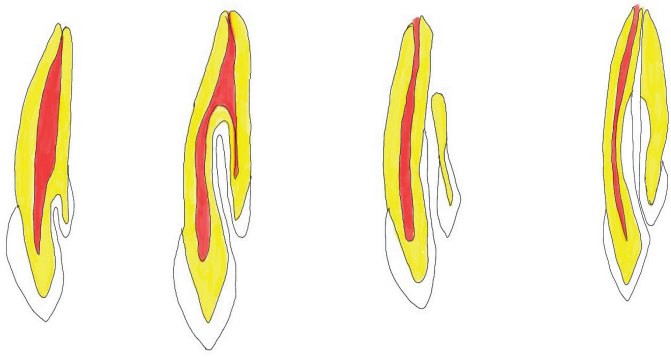
Sınıflandırılması

Dens invaginatusu sınıflandırmaya yönelik ilk çalışma, hem klinik hem de radyografik kriterlere dayalı olarak dört tür invajinasyonun varlığını gösteren Hallet (1953) tarafından yapılmıştır. Çeşitli kriterleri ve standartları içeren başka sınıflandırmalar da açıklanmıştır (Ulmansky & Hermel, 1964). Bununla birlikte, Oehlers (Oehlers, 1957) tarafından açıklanan sınıflandırma, muhtemelen basit adlandırması ve uygulama kolaylığı nedeniyle en yaygın kullanılan sınıflama gibi görünmektedir. Bu sınıflama, invajinasyonları, radyografik olarak krondan köke doğru ne kadar uzandıklarına göre üç sınıfa ayırır.

- **Tip I:** İnvajinasyon minimaldir ve mine ile kaplıdır, kron ile sınırlıdır. Bu lezyonlar dentin ve mineyi içerir ancak mine-sement sınırını geçmez.
- **Tip II:** İnvajinasyon mine ile kaplıdır, mine-sement sınırını geçer ve pulpa odasına uzanabilir. Ancak periodontal ligament ile hiçbir iletişim olmadan kök kanalı içinde kalır.
- **Tip IIIA:** İnvajinasyon, kök boyunca uzanır ve bir pseudo-foramen yoluyla periodontal ligament boşluğu ile lateral olarak iletişim kurar. Pulpa ile genellikle iletişim yoktur.
- **Tip IIIB:** İnvajinasyon kök boyunca uzanır ve apikal foramende periodontal ligament ile iletişim kurar. Pulpa ile genellikle iletişim yoktur.

Tip III lezyonlarda, invajinasyon içindeki herhangi bir enfeksiyon, periodontal dokularda "peri-invajinasyon periodontitis" olarak adlandırılan enflamatuar tepkiye yol açabilir (Oehlers, 1957).

Oehlers Sınıflandırması kullanılarak yaptıkları çalışmada, Ridell ve ark. Tip I, Tip II ve Tip III invajinasyonların görülme sıklığını sırasıyla % 79, % 15 ve % 5 olarak bulmuştur (Ridell, Mejàre, & Matsson, 2001). Oehlers'in sistemi iki boyutlu bir radyografik görüntüye dayanmaktadır ve bu invajinasyonun tam olarak değerlendirilmesinde engel oluşturmaktadır.



Tip I *Tip II* *Tip IIIA* *Tip IIIB*

Şekil 1: Oehlers Sınıflandırması

(Görseller Eren ORHAN'a aittir)

Prevelans

Dens invaginatus, daimi dişlerde sık görülen bir anomalidir ve genellikle diğer gelişimsel anomalilerden daha yaygın olarak görülmektedir. Dens invaginatus lezyonlarının popülasyonun % 0.3 ila % 10'unu etkilediği bildirilmiştir (Hülsmann, 1997). Backman ve Wahlin 739 kişiden oluşan bir grubu incelemiş ve bireylerin % 6.8'inde dens invaginatus görüldüğünü bildirmiştir. Peg şeklindeki lateral kesici dişlerin % 0.8, geminasyonun % 0.3 ve taurodontizmin % 0.3 oranında görüldüğünü rapor etmişlerdir (Bäckman & Wahlin, 2001)

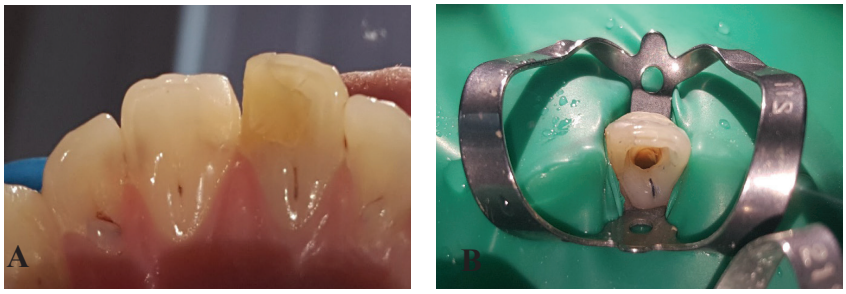
Dens invaginatustan en çok etkilenen dişler, lateral kesici dişlerdir. Bunu maksiller santral kesici dişler ve daha nadiren premolarlar ve kaninler takip eder. Hamasha ve Al-Omari tarafından 14090 diş incelenerek yapılan çalışmada dens invaginatus görülen dişlerin % 90'ı lateral kesici dişlerden oluşurken sadece % 6.5'i posterior dişlerden oluşmaktadır. İlginç bir şekilde, dens invaginatustan hiçbir mandibular dişin etkilenmediği bildirilmiştir (Hamasha & Alomari, 2004). Nadir olmasına rağmen, olgu sunumlarında mandibular dişlerde (E. Canger, Kayipmaz, & Celenk, 2009) ve süt dişlerinde de (Holan, 1998) dens invaginatus anomalisi bildirilmiştir.

Anomalinin simetrik olabileceğine dair kanıtlar da bulunmaktadır. 3020 lateral kesici diş üzerinde yapılan bir çalışmada, incelenen hastaların % 43'ünde bilateral olarak dens invaginatus görüldüğü bildirilmiştir. Bu nedenle, dens invaginatus varlığında, klinisyenler kontralateral dişi daima kontrol etmelidir (Gallacher et al., 2016).

Klinik Görünüm

Daimi kesici dişler ve diğer ön dişlerde, defektin girişi her zaman palatinal olarak başlamaktadır. İnvajinasyonların kalıcı dentisyondaki lokalizasyonlarında tutarlılık görülse de, diğer klinik özelliklerde büyük farklılıklar olabilir. Oluk içindeki mine hipoplastik olarak tanımlanmıştır, ancak bu gözlem herhangi bir histolojik kanıt ile desteklenmemiştir (De Sousa & Bramante, 1998).

Genellikle invajinasyonun girişini tespit etmek zordur ve bu nedenle büyütme araçlarının kullanımı invajinasyonun tespit edilmesinde yararlı olacaktır (Girsch & McClammy, 2002). Metilen mavisinin dişin palatinal kısmına uygulanması, radyoopak işaretleyiciler kadar faydalı olabilir. Ayrıca metilen mavisi ile boyama invajinasyonun sınırlarını ve şeklini göstermeye de yardımcı olabilir.



Şekil 2: (A) *Çift taraflı dens invaginatus görülen maksiller lateral dişlerin ağız içi görünümü.* **(B)** *Metilen mavisi ile boyanan invajinasyon alanı. (Görseller Eren ORHAN'a aittir)*

Dişin morfolojisi normal görünse de (Gonçalves, Gonçalves, Oliveira, & Gonçalves, 2002), dens invaginatustan etkilenen bir dişte aşağıdaki değişiklikler de bildirilmiştir:

- Artan labio-lingual veya mesio-distal çap (De Sousa & Bramante, 1998),
- Labial oluk ile birlikte insizal çentik (Khabbaz, Konstantaki, & Sykaras, 1995),
- Peg veya konik morfoloji (Oehlers, 1957),
- Fazla büyük palatinal singulum veya 'talon cusp' varlığı (Oehlers, 1957).

Ridell ve ark. dens invaginatuslu 91 hastada, etkilenen dişlerin % 16'sının peg veya konik şekilli olduğunu ve % 9'unun talon tüberkülüne sahip olduğunu bildirmiştir (Ridell et al., 2001). Ek olarak, dens invaginatusa sahip olan hastalarda başka diş anomalileri, malformasyonlar ve sendromlar da olabilir. Bunlar;

- Mikrodonti (Aas, 1980),
- Makrodonti (Ekman, Westborg & Julin, 1974),
- Taurodontizm (Johnson & Chavarria, 1991),
- Geminasyon ve füzyon (E. M. Canger, Çelenk, & Sezgin, 2007),
- Süpernümerer dişler (De Sousa & Bramante, 1998),
- Dentinogenezis imperfekta (Kerebel, Kerebel, Daculsi, & Doury, 1983),
- Talon tüberkülü (De Sousa, Tavano, & Bramante, 1999),
- Dilaserasyon (Gound & Maixner, 2004),
- Ekman–Westborg–Julin sendromu (Mann, Dahlberg, & Stewart, 1990)
- Mesiodens (Sannomiya, Asaumi, Kishi, & da Silva Dalben, 2007) olarak sıralanabilir.

Anormal diş morfolojisi gözlemlendiğinde olası bir invajinasyon varlığının göz önüne alınması yararlı olacaktır. Benzer şekilde, simetrik vakalar da bildirildiği gibi, kontra lateral dişin hem klinik hem de radyografik muayenesi, bir taraftaki dens invaginatus tanımlandığında gereklidir (Alani & Bishop, 2008).

Etkilenen diş ayrıca geleneksel olarak pulpal hastalıklarla ilişkili belirti ve semptomların hikayesini gösterebilir (Rotstein et al., 1987). Bu nedenle, geri dönüşümsüz pulpitis veya apikal periodontitis semptomları olup, belirgin bir travma veya çürük öyküsü olmadığı durumlarda, özellikle de lateral kesici dişler iki taraflı etkilenmişse dens invaginatus varlığı düşünülmelidir (Gallacher et al., 2016).

Tanı koyulamazsa, etkilenen dişlerde çürük ve peri-radiküler patoloji gelişme olasılığı yüksektir. Klinisyenler, lateral kesici dişlerin en çok etkilenen dişler olduğuna dikkat etmelidir. Bu dişlerin herhangi bir klinik özelliği (belirgin talon kaspı veya insizal çentik gibi) varsa, altta yatan invajinasyon olasılığı düşünülerek ek radyografik inceleme yapılmalıdır (Bishop & Alani, 2008).

Radyografik Görünüm

Radyografilerin dens invaginatus tanısında yardımcı olmak için kullanımı birçok faktörden etkilenir. Bunlar arasında radyografinin kalitesi, klinisyenin bilgisi, deneyimi ve sorunun nasıl ortaya çıkabileceği

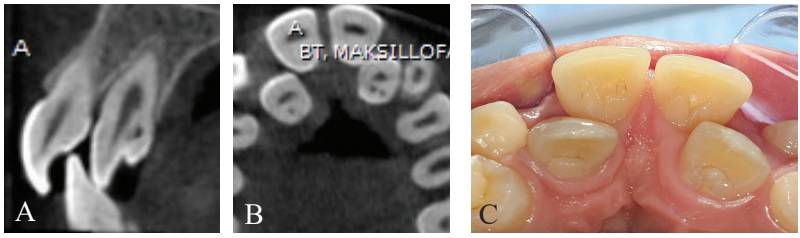
konusundaki üç boyutlu farkındalığı bulunmaktadır (Tagger, 1977). Filmin açılaması özellikle önemlidir, çünkü invajinasyonlar standart paralel radyografilerde görünmeyebilir. Bu nedenle, bir invajinasyondan şüphelenildiği zaman, kon ve tüpün yatay açılamasında 15 derecelik bir değişiklik ile ikinci bir radyografi elde edilmesi tavsiye edilmektedir.

Periapikal radyografiler genellikle dens invaginatus lezyonlarını teşhis etmek için tercih edilen radyografi yöntemidir, ancak lezyonun daha net görüntülenmesini sağlamak için farklı yatay açılamalar ile iki görüntü gerekmektedir (Bishop & Alani, 2008). Konik ışınlı bilgisayarlı tomografi (CBCT) kullanımı, tedaviden önce dens invaginatus lezyonlarının değerlendirilmesinde önerilmiştir. CBCT, dens invaginatus malformasyonlarında görülen kompleks anatomik varyasyonların daha ayrıntılı 3 boyutlu görünümünü sağlamaktadır (Patel, 2010). Klinisyenin, dens invaginatusu sınıflamasına yardımcı olabilir, endodontik tedavinin uygulanabilirliğini, özellikle apikal cerrahi planlanıyorsa bitişik anatomik yapıların yakınlığını değerlendirmesine izin verebilir.

Radyografik görüntü şunları içerebilir:

1. İnvajinasyonun şekli, dar ve dilate olmayan bir fissürden, pulpaya doğru uzanan gözyaşı şeklinde bir görüntüye kadar değişmektedir (Gotoh, Kawahara, Imai, Kishi, & Fujiki, 1979).
2. İnvajinasyon, radyoopak bir mine sınırıyla çevrili radyoopak cep şeklinde ortaya çıkabilir. Cep, insizal kenardan uzaklık ve pulpaya yakınlık açısından farklılık gösterebilir ve bu radyoopak sınırın varlığı her zaman belirgin olmayabilir (White, 2000).
3. Pulpa morfolojisi normalden daha karmaşık görünebilir ve kök kanalından ayrılması zorlaşabilir.
4. İnvajinasyon pulpadan tamamen bağımsızdır ve periodontal ligamente kendi forameni ile birlikte mine kaplı bir yüzey olarak açılır. Bu aynı zamanda "pseudo kanal" olarak tanımlanmıştır (Gonçalves et al., 2002).
5. İlişkili lezyon anormal genişlikte, form ve şekilde olabilir.
6. İnvajinasyon pulpaya yakın olduğunda pulpa konturunda bir değişiklik olabilir. Örneğin, pulpa odasının sınırında ani bir değişiklik veya anterior dişlerde pulpa boynuzlarının körelmesi meydana gelebilir.

Vitalite kaybı, erüpsiyondan kısa bir süre sonra meydana gelirse, zamanla radyografide belirgin olarak kök gelişimi durmuş olabilir. Bununla birlikte, gelişmekte olan bir dişte dens invaginatusun radyografik olarak erken teşhisi zor olabilir ve immatür bir dişte pulpa hastalığına bağlı etkiler kaçınılmaz olabilir (Morfis & Lentzari, 1989)



Şekil 3: (A) *Dens invaginatus görülen maksiller lateral dişin sagittal CBCT görüntüsü.* **(B)** *Çift taraflı dens invaginatus görülen maksiller lateral dişlerin aksiyal CBCT görüntüsü.* **(C)** *Çift taraflı dens invaginatus görülen maksiller lateral dişlerin klinik görünümü. (Görseller Eren ORHAN'a aittir)*

Tedavi Seçenekleri

1970'lere kadar dens invaginatustan etkilenen dişlerin kötü bir prognoza sahip olduğu kabul edilmiş ve çekim tercih edilen tedavi olarak savunulmuştur (Dechaume 1966). Bu, bazı vakalarda, özellikle de şiddetli invajinasyonları olan dişlerde hala doğru seçenek olabilir (Rotstein et al., 1987). Bununla birlikte, invajinasyonun morfolojisinin ve pulpal hastalıklar ile ilişkisinin daha iyi anlaşılmasıyla, hafif şiddetteki invajinasyonlar için önleyici prosedürler önerilmiştir. Bunlar çeşitli derecelerde müdahaleleri içermektedir (Hosey & Bedi, 1996).

Örneğin, bazı yazarlar, Oehler tip II lezyonlarının tedavisinde invaziv profilaktik bir yaklaşımı savunmaktadır. Bu, invajinasyonun koronal enstrümantasyonunu ve daha sonra amalgam ile dolgu yapılmasını içermektedir (De Sousa & Bramante, 1998). Ridell ve ark. ise kalsiyum hidroksit ve çinko oksit öjenol ile birlikte cam iyonomer siman, kompozit veya amalgam ile dolguyu alternatif bir teknik olarak sunmuştur (Ridell et al., 2001). Ancak bu çalışmada tedavi edilen dişlerin % 11.3'ünde kök kanal tedavisi veya çekim gerektiren geri dönüşümsüz pulpal komplikasyonlar gelişmiştir. Bu sonuç, anormal anatomiye sahip invajinasyonun tedavisinin zor olabileceğini göstermektedir.

Eğer invajinasyonlu bir dişte pulpal hastalıklar meydana gelirse veya meydana gelme ihtimali yüksek ise, çekimin bir seçenek olmadığı durumlarda kök kanal tedavisi ihtiyacı kaçınılmazdır. Grossman ve Creaven (Creaven, 1975), konvansiyonel endodontik tekniklerin ve materyallerin invajinasyon içeren dişlerin tedavisinde kullanılmasını tanımlayan ilk kişilerdir.

Tagger (Tagger, 1977) ve Holtzman & Lezion'un (Holtzman, 1996) tanımladığı zorlukları içeren tip III invajinasyonları olan dişlerde tedavi basit değildir. Her iki yazar da, kök kanal sisteminin ve invajinasyonun yeterli kemomekanik debridmanı, çalışma boyu kontrolü ve başarılı bir dolum ile ilgili zorluklara dikkat çekmiştir. İnvajinasyondaki mine varlığı, değişen anormal anatomi ve invajinasyonun periodontal ligament ile ilişkili olması, gerçek bir apikal daralmanın olmaması, başarılı bir temizlik, şekillendirme ve dolum işleminin zorlaşmasına neden olmaktadır. Ayrıca, apikal açıklık

rezorbe ya da immatür dişlerde olduğu gibi blunderbuss şeklinde ya da huni şeklinde olabilir.

Bu sınırlayıcı faktörlere rağmen, bazı yazarlar el eğeleri ve sodyum hipoklorit irrigasyonu kullanılarak tip III invajinasyonların tedavisinin başarılı olacağını göstermişlerdir (Khabbaz et al., 1995). Bu dişlerin tedavisinde pasif ultrasonik enerji kullanımı da savunulmuştur (Skoner & Wallace, 1994). Gutta-perka kullanılarak invajinasyonun başarıyla dolumu da sağlanmıştır (Gonçalves et al., 2002).

Enfekte olmuş bir invajinasyonun tedavisi mümkün görünse de, tedavinin bir parçası olarak invajinasyona bitişik olan sağlıklı bir pulpayı devitalize etmenin her zaman gerekli olup olmadığı sorusu önemlidir. Hem kök kanalı hem de invajinasyonun tedavisi gerekiyorsa, invajinasyonun kök kanal sistemine dâhil edip edilmeyeceği kararının verilmesi gerekir. Pulpanın sağlıklı kaldığı, ancak invajinasyonun bir periodontitis ile ilişkili olduğu tip III lezyonları tedavi etmek için birkaç teknik tanımlanmıştır.

Birinci seçenek, geleneksel endodontik teknikler kullanarak tedaviyi invajinasyonla sınırlandırmaktır (Gonçalves et al., 2002). Bununla birlikte, bu seçenek, invajinasyonun preparasyondan sonra kök kanalından açıkça bağımsız olduğu olgularda uygulanabilmektedir. Nallapati benzer bir yaklaşım tanımlamıştır, ancak bu durumda, invajinasyonun periodontal ligamente açıldığı yere kök ucu dolgusu yerleştirilerek cerrahi bir tedavi benimsenmiştir (Nallapati, 2004). Erişimin ve görüşün sağlanması için invajinasyonun bir bölümünün rezeksiyonu da yapılmıştır. Bu durumda, pulpa sağlığı korunmuş ve invajinasyonun ortograd tedavisi de gerçekleştirilmiştir. Yazarlar sadece 4 aylık bir takip süresi bildirmişlerdir, ancak pulpa vitalite testine olumlu yanıt vermiştir ve periodontal iyileşme ile ilgili radyografik kanıtlar bulunduğunu bildirmişlerdir. Aksine, Chen ve ark. (1998), yalnızca enfekte olmuş invajinasyonun tedavisinin yeterli olmadığını düşünmüşlerdir. Sağlıklı olsa bile pulpa tedavisinin gerekli olduğunu bildirmişlerdir. Radyografik olarak ayrı görünseler bile, ciddi invajinasyonlar ve ana kök kanal sistemi arasındaki ilişki ve olası iletişim nedeniyle bu yöntemi benimsemişlerdir (Chen, Tseng, & Harn, 1998). Bu nedenle, enfekte bir invajinasyonu sağlıklı bir pulpadan izole olarak tedavi etmek mümkün görünebilir ancak yakın takip ve izleme önemlidir.

Hem invajinasyon hem de kök kanalı tedavi gerektirdiğinde, ayrı olarak mı tedavi edileceklerine veya anatomilerinin bir araya getirilip getirilmeyeceğine dikkat etmek gerekmektedir. Hovland ve Block (Hovland & Block, 1977), hem enfekte olmuş invajinasyonu hem de nekrotik pulpayı ayrı ayrı tedavi etmek için konvansiyonel endodontik yöntemlerin kullanımını tanımlayan ilk kişilerdir. Bu yaklaşım daha sonra; tedavinin üzerinden minimum 6 ay geçmiş vakalarda radyografik olarak periodontal iyileşmenin gerçekleştiği görülmüş ve bu yöntem diğer yazarlar tarafından desteklenmiştir (Pai, Yang, & Lin, 2004).

Buna karşılık, daha yeni olan iki çalışmada, birincil amaç olarak, tip III invajinasyonlarda büyük bir kanal alanı oluşturmak için invajinasyonun tamamen kaldırılması gerektiğini belirtilmiştir. Bu çalışmalara göre, ultrasonik enstrümantasyon ve büyütme kullanılarak, temizlik ve dolum için daha öngörülebilir bir kök kanalı oluşturulmaktadır. Büyük miktarda diş dokusu kaldırılmasına rağmen vakaların iyileştiği rapor edilmiştir (Girsch & McClammy, 2002)(Silberman, Cohenca, & Simon, 2006). Buna karşılık, benzer lezyonlar, geleneksel endodontik teknikler kullanılarak ancak internal anatomide büyük bir değişiklik yapılmadan başarıyla tedavi edilmiştir (Pai et al., 2004)(Kremeier, Pontius, Klaiber, & Hülsmann, 2007). Bu çalışmalar, tedavi sırasında kök kanalının ve invajinasyonun birleştirilmesinin gerekmeyebileceğini göstermektedir. Bu sayede daha fazla diş dokusunu korunmaktadır.

Tip III lezyonlarda, çekim, kasıtlı reimplantasyonla birlikte endodontik tedavi gibi tedavi seçenekleri ile de başarılı kısa dönem sonuçlar bildirilmiştir (Lindner, Messer, & Tyas, 1995). Geleneksel tedavi başarısız olduktan sonra veya ortograd kök dolgusu ile kombine şekilde, kök kanalını ve invajinasyonu tek başına tedavi etmek için cerrahi bir yaklaşım da savunulmuştur (Xavier et al., 2006)(Kulild & Weller, 1989).

Endodontideki güncel yaklaşımlar ve invajinasyonlu dişlerin konvansiyonel tedavi ile başarılı şekilde tedavi edilmesi göz önünde bulundurularak, geleneksel yöntemler ile başarısız olan tedavilerden sonra cerrahi bir yaklaşımın düşünülmesi uygun görünmektedir.

İmmatür ve invajinasyonlu dişlerde nekrotik pulpa varlığında, kalsiyum hidroksit kullanılan geleneksel apeksifikasyon teknikleri tanımlanmıştır (Holtzman, 1996). Apikal bir bariyer elde etmek için mineral trioksit agregatının (MTA) kullanımı da bildirilmiştir (Sathorn & Parashos, 2007).

İnvajinasyonlu, immatür nekrotik pulpalı dişlerin cerrahi tedavisi de önerilmiştir (Rotstein et al., 1987). Bu gibi durumlarda, invajinasyon ya kök kanalına dâhil edilmelidir ya da ayrı ayrı temizlenip doldurulmalıdır.

Dens invaginatustan etkilenen bir dişi tedavi etmek için kullanılabilecek çeşitli seçenekler vardır. Mikroskop kullanımı, ultrasonik enstrümantasyon ve MTA gibi modern tekniklerin ve malzemelerin potansiyel faydası göz önüne alındığında seçenekler daha da artmaktadır (Skoner & Wallace, 1994) (Gaitonde & Bishop, 2007).

Bununla birlikte, pulpası sağlıklı olan invajinasyonlu dişlerin tedavisinde birincil amaç pulpal sorunların gelişmesinin önlenmesi ve diş dokusunun korunmasıdır. Bu nedenle, başlangıçta dişler klinik olarak incelenmeli, pulpa vitalitesi değerlendirilmeli ve pulpal durumuna, radyografik kök gelişiminin derecesine ve invajinasyonun derecesine bağlı olarak, uygun bir tedavi protokolü uygulanmalıdır.

Minimal İnvajinasyonun (Oehlers Tip I) Tedavisi

İnvajinasyonun dişin kronuyla sınırlı olduğu ve pulpal hastalığa dair bir belirti bulunmadığı durumlarda, nem kontrolüne ulaşılabilir ulaşılmaz profilaktik tedaviye başlanmalıdır. Bu özellikle kök gelişimi tamamlanmamış dişlerde önemlidir, çünkü bu dişlerde pulpa ile ilgili sorunların tedavisi zor olmaktadır (Gaitonde & Bishop, 2007).

Asit-etching sonrasında fissür sealent veya akışkan kompozit invajinasyona girişi kapatmak için kullanılabilir. Girişin klinik olarak tespit edilemediği, ancak radyografik olarak minimal bir invajinasyonun mevcut olduğu durumlarda da, aynı rejim izlenmelidir çünkü bu defekt bakteriyel kontaminasyon için bir giriş yolu olabilir. Olası pulpal sorunlar veya restorasyonun bozulup bozulmadığını kontrol etmek için dişler düzenli olarak takip edilmelidir.

Pulpal hastalık varsa veya daha sonra gelişirse, kök kanal tedavisi seçenekler arasındadır. İnflamasyonun sınırlı olduğu düşünülen durumlarda, özellikle immatür dişlerde, vital pulpatomi düşünülebilir. Hastalık daha yaygınsa daha geleneksel bir tedavi yaklaşımı düşünülmelidir. Yeterli miktarda debride edilmeli ve invajinasyonun temizlenmesi sağlanmalıdır. Bunu başarmak için, kök kanal sistemi enstrümante edilerek lezyon kaviteye dâhil edilmelidir. Gates Glidden frezler ve uygun boyuttaki ultrasonik alaşımlı uçların hafif bir fırçalama hareketi ile kullanılması yararlı olacaktır. İlgili bölge, invajinasyonun tamamen temizlendiğinden ve giriş kavitesine dâhil olduğundan emin olmak için tercihen büyütme altında doğrudan ve dikkatli bir şekilde incelenmelidir. Kanal dolgusu en iyi şekilde termoplastik gutta-perka yöntemi kullanılarak elde edilir ve giriş kavitesi asitlendirilmiş geleneksel bir kompozit, cam iyonomer siman veya akışkan kompozit bir malzeme kullanılarak restore edilir.

Orta Seviyeli İnvajinasyonun (Oehlers Tip II) Tedavisi

İnvajinasyonun büyüklüğünün artması nedeniyle, pulpal sorunu olmayan dişlerde invajinasyonun girişinin profilaktik olarak kapatılması, ciddi bir boşluk veya ölü boşluk ile sonuçlanabilir. Ek olarak, bütün invajinasyonların doğrudan görünür hale gelmesi mümkün olamayacağından, çürüğün tespit edilememesi olasılığı da vardır. Bu nedenle, invajinasyonu başarılı bir şekilde incelemek, hazırlamak, doldurmak ve kapatmak için koronal bir giriş hazırlamak daha uygun olabilir.

Tungsten karbit bir frez kullanılarak ve büyütme altında erişim sağlanabilir. Çürük varsa, uzun boyunlu yuvarlak frezler veya ultrasonik uçlar kullanılarak çürük kaldırılabilir. Erişim sağlandıktan sonra, invajinasyonun debridmanına yardımcı olmak için ultrasonik alaşım uçlarının kullanılması yararlı olabilir. İnvajinasyon doldurulmadan ve kapatılmadan önce klorheksidin veya % 1 sodyum hipoklorit ile temizlenmeli ve irrige edilmelidir. Ultrasoniklerin kullanımı ayrıca invajinasyonun kimyasal dekontaminasyonuna da fayda sağlayacaktır.

Bir pulpal iletişim olasılığını dışlamak imkânsız olduğundan, tüm bu invajinasyonları doğrudan pulpa ile ilişkili olarak ele almak gerekmektedir. Bu nedenle, temizlikten sonraki oluşan boşluk doğrudan pulpanın açığa çıktığı durumlardaki tedavi ile aynı şekilde olmalıdır. MTA'nın özellikleri göz önüne alındığında, bu gibi durumlarda tercih edilebilecek bir ürün olduğu belirtilmelidir. Uygun boyuttaki standart endodontik pluggerlar kullanılarak, MTA'nın lümen içine vertikal olarak kompaksiyonu, fazla nemin giderilmesinin ardından elde edilebilir. Koronal tıkama daha sonra asit-etching kompozit restorasyonun giriş kavitesine yerleştirilmesiyle sağlanır.

Eğer pulpa ile belirgin bir iletişim varsa veya çürüğün boyutu büyükse tedavi, Oehler tip I lezyonlu nekrotik pulpalı dişlerin tedavisine benzer şekilde pulpatomi veya endodontik tedavi yapılarak gerçekleştirilebilir. Aradaki tek fark, tip II invajinasyonların daha geniş olması ve apikal olarak daha da genişletilmesi gerektiğidir. Sonuç olarak, lezyonun erişim sağlanırken tamamen açığa çıkmasına ve lezyonun preparasyon sırasında kök kanal sistemine tam olarak dâhil edilmesine dikkat edilmelidir.

Şiddetli İnvajinasyonun (Oehlers Tip III) Tedavisi

Bu daha karmaşık ve geniş lezyonlarda, eğer pulpa hastalığına dair bir belirti yoksa veya invajinasyon çürüklerden etkilenmiyorsa veya plak tutulumu yoksa o zaman başlangıçta daha önce tip I lezyonlarda tarif edilene benzer basit bir profilaktik yaklaşım benimsenmelidir. Pulpa sağlığı daha sonra hem klinik hem de radyografik olarak yakından izlenmelidir.

Bu tür invajinasyonun tedavisinde daha agresif bir profilaktik yaklaşım net bir pulpal maruziyete yol açabilir veya bunun bir sonucu olarak lezyonun yeterince temizlenememesine neden olabilir. Ayrıca, bu tip lezyonla ilişkili karmaşık kök kanalı morfolojisi nedeniyle, tedavi sonrası hastalık riski artabilir.

Bir 'peri-invagination periodontitis' olduğu ve pulpa sağlıklı kaldığında, tüm çabalar pulpa sağlığının korunmasına yönelik olmalıdır. Bu nedenle amaç, invajinasyonu kök kanalından izole olarak ele almak olmalıdır. Pratik açıdan, bu, potansiyel olarak invajinasyona apikal yakınlık nedeniyle tip III B invajinasyonlarda mümkün değilken sadece Oehlers tip III A lezyonlarında olasıdır.

Mikroskop ve metilen mavisi boyası kullanımı, invajinasyonun sınırlarının belirlenmesine ve enstrümantasyona yardımcı olabilir. Giriş sağlandıktan sonra, lezyonun içine bir gutta-perka veya endodontik eğe gibi bir radyografik işaret yerleştirilebilir.

İnvajinasyon daha sonra tip II lezyonlar için tarif edildiği gibi temizlenebilir ve şekillendirilebilir, ancak lezyon içinde döner aletlerin kullanılması önerilmemektedir. Bu, yüzeyin ağırlıklı olarak mine ile kaplanmış olması ve alet kırılma olasılığını artırabilecek düzensiz bir şekle sahip olması nedeniyledir. Bu nedenle, ultrasonik alaşım uçları, paslanmaz çelik veya nikel titanyum endodontik aletlerden daha faydalı olabilir.

Pulpanın nekrotik olduğu durumlarda, kanalın ve invajinasyonun ayrı ayrı tedavi edilmesi mümkün olabilir. Bununla birlikte, pratikte, kök kanalının invajinasyona yakınlığı ve bunlar arasındaki karmaşık ve ara bağlantılar, bunların birleştirilmesi gerektiği anlamına gelmektedir. Bu, ultrasonik aletlerin kullanılması veya kök kanalı ile invajinasyon arasındaki bölmenin kök kanalı tarafında çalışan uzun rond frezlerin kullanılmasıyla gerçekleştirilebilir.

Kök kanalının apikal bölgesi, geleneksel endodontik teknikler kullanılarak hazırlanabilir. Bu alanda dikkatli olunmalıdır, çünkü kök kanalına invajinasyonun katılması apikal yapının zarar görmesine neden olabilir. Bu bölgede, invajinasyon ve kök kanalının ayrı tutulması daha iyi olacaktır. Preparasyon tamamlandığında, gutta-perka ile dolum yapılabilir. Bununla birlikte, kök kanalının apikal anatomisi geleneksel doluma elverişli değilse, MTA tercih edilebilir. Apikal bölgedeki invajinasyon sonucu apikal bölgenin huni şeklinde sonlandığı durumlarda MTA'nın kullanımı fayda sağlayacaktır. Geri kalan kısım gütaperka ile doldurulabilir ve koronal dolgu daha önce tip II lezyonlarda tarif edildiği gibi yapılabilir.

Kök kanal tedavisi bittikten sonra, bu dişlerin takibi, diğer kök kanal tedavisi görmüş dişlerle aynı şekildedir. Normal dişlerle karşılaştırıldığında iyileşmeyi değerlendirirken dikkate alınması gereken farklılıklar apikal yapıdaki farklılıktır. Apikal lezyonlar çok geniş ve anormal şekil ve formda olabilir.

Nekrotik Pulpalı İmmatür Dişlerin Tedavisi

Dens invaginatuslu nekrotik pulpalı immatür dişlerin tedavisi, ince kök duvarları ve bu dişlerle ilişkili açık apekslerle daha da karmaşıklaşmaktadır. Mevcut diş dokusu miktarı göz önüne alındığında, kök kanalı ve invajinasyonun kök kanalı tedavisi sırasında ayrı tutulması veya korunması mümkün değildir. Bu nedenle, bu tür dişlerin uzun süreli başarısı, ilk tedavi başarılı olsa bile kötü olarak kabul edilmelidir. Genç hastalarda bu dişler için tedavi planlaması bir ortodontist ile birlikte yapılmalıdır, böylece genel oklüzal gereksinimler göz önünde bulundurulabilir. Amaç, oklüzyon tam olarak sağlanıncaya kadar dişi bir 'boşluk koruyucu' olarak tutmaktır.

Dişi tutmak için bir girişimde bulunulursa, o zaman tip II ve III lezyonları için tarif edildiği gibi bir tedavi rejimi muhtemelen uygundur, ancak invajinasyonu olmayan dişler için tarif edilene benzer bir yöntemle MTA kullanılarak da doldurulabilir (Gaitonde & Bishop, 2007).

KAYNAKÇA

Aas, I. H. (1980). Dens invaginatus. *Den Norske Tannlaegeforenings Tidende*, *90*(3), 79–84.

Alani, A., & Bishop, K. (2008). Dens invaginatus. Part 1: Classification, prevalence and aetiology. *International Endodontic Journal*, *41*(12), 1123–1136. https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.2008.01468.x

Bäckman, B., & Wahlin, Y. B. (2001). Variations in number and morphology of permanent teeth in 7-year-old Swedish children. *International Journal of Paediatric Dentistry*, *11*(1), 11–17. https://doi.org/10.1046/j.1365-263x.2001.00205.x

Bishop, K., & Alani, A. (2008). Dens invaginatus. Part 2: Clinical, radiographic features and management options. *International Endodontic Journal*, *41*(12), 1137–1154. https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.2008.01469.x

Canger, E. M., Çelenk, P., & Sezgin, Ö. S. (2007). Dens invaginatus on a geminated tooth: A case report. *Journal of Contemporary Dental Practice*, *8*(5), 099–105. https://doi.org/10.5005/jcdp-8-5-99

Canger, E., Kayipmaz, S., & Celenk, P. (2009). Bilateral dens invaginatus in the mandibular premolar region. *Indian Journal of Dental Research*, *20*(2), 238–240. https://doi.org/10.4103/0970-9290.52887

Chen, Y. H. M., Tseng, C. C., & Harn, W. M. (1998). Dens invaginatus: Review of formation and morphology with 2 case reports. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, *86*(3), 347–352. https://doi.org/10.1016/S1079-2104(98)90184-6

Creaven, J. (1975). Dens invaginatus-type malformation without pulpal involvement. *Journal of Endodontics*, *1*(2), 79–80. https://doi.org/10.1016/S0099-2399(75)80087-2

Dassule, H. R., Lewis, P., Bei, M., Maas, R., & Mcmahon, A. P. (2000). *4775. Full*. *4785*, 1–11. Retrieved from papers://bb9f3203-30b2-49d4-9b50-723cf4825b93/Paper/p893

De Sousa, S. M. G., & Bramante, C. M. (1998). Dens invaginatus: Treatment choices. *Endodontics and Dental Traumatology*, *14*(4), 152–158.

De Sousa, S. M. G., Tavano, S. M. R., & Bramante, C. M. (1999). Unusual case of bilateral talon cusp associated with dens invaginatus. *International Endodontic Journal*, *32*(6), 494–498. https://doi.org/10.1046/j.1365-2591.1999.00243.x

Gaitonde, P., & Bishop, K. (2007). Apexification with mineral trioxide aggregate: an overview of the material and technique. *The European Journal of Prosthodontics and Restorative Dentistry*, *15*(1), 41–45.

Gallacher, A., Ali, R., & Bhakta, S. (2016). Dens invaginatus: Diagnosis and management strategies. *British Dental Journal*, *221*(7), 383–387. https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2016.724

Girsch, W. J., & McClammy, T. V. (2002). Microscopic removal of dens invaginatus. *Journal of Endodontics*, *28*(4), 336–339. https://doi.org/10.1097/00004770-200204000-00020

Gonçalves, A., Gonçalves, M., Oliveira, D. P., & Gonçalves, N. (2002). Dens invaginatus type III: Report of a case and 10-year radiographic follow-up. *International Endodontic Journal*, *35*(10), 873–879. https://doi.org/10.1046/j.1365-2591.2002.00575.x

Gotoh, T., Kawahara, K., Imai, K., Kishi, K., & Fujiki, Y. (1979). Clinical and radiographic study of dens invaginatus. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, *48*(1), 88–91. https://doi.org/10.1016/0030-4220(79)90243-3

Gound, T. G., & Maixner, D. (2004). Nonsurgical management of a dilacerated maxillary lateral incisor with type III dens invaginatus: A case report. *Journal of Endodontics*, *30*(6), 448–451. https://doi.org/10.1097/00004770-200406000-00018

Hamasha, A. A., & Alomari, Q. D. (2004). Prevalence of dens invaginatus in Jordanian adults. *International Endodontic Journal*, *37*(5), 307–310. https://doi.org/10.1111/j.0143-2885.2004.00797.x

Holan, G. (1998). Dens invaginatus in a primary canine: A case report. *International Journal of Paediatric Dentistry*, *8*(1), 61–64. https://doi.org/10.1046/j.1365-263x.1998.00064.x

Holtzman, L. (1996). Endodontic treatment of maxillary canine with dens invaginatus and immature root. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, *82*(4), 452–455. https://doi.org/10.1016/S1079-2104(96)80314-3

Hosey, M. T., & Bedi, R. (1996). Multiple dens invaginatus in two brothers. *Endodontics and Dental Traumatology*, *12*(1), 44–47. https://doi.org/10.1111/j.1600-9657.1996.tb00094.x

Hovland, E. J., & Block, R. M. (1977). Nonrecognition and subsequent endodontic treatment of dens invaginatus. *Journal of Endodontics*, *3*(9), 360–362. https://doi.org/10.1016/S0099-2399(77)80067-8

Hülsmann, M. (1997). Dens invaginatus: Aetiology, classification, prevalence, diagnosis, and treatment considerations. *International Endodontic Journal*, *30*(2), 79–90. https://doi.org/10.1046/j.1365-2591.1997.00065.x

Johnson, J. V., & Chavarria, L. (1991). Radiology forum. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, *71*(6), 775. https://doi.org/10.1016/0030-4220(91)90291-j

Kerebel, B., Kerebel, L. M., Daculsi, G., & Doury, J. (1983). Dentinogenesis imperfecta with dens in dente. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, *55*(3), 279–285. https://doi.org/10.1016/0030-4220(83)90328-6

Kettunen, P., Laurikkala, J., Itäranta, P., Vainio, S., Itoh, N., & Thesleff, I. (2000). Associations of FGF-3 and FGF-10 with signaling networks regulating tooth morphogenesis. *Developmental Dynamics*, *219*(3), 322–332. https://doi.org/10.1002/1097-0177(2000)9999:9999<::AID-DVDY1062>3.0.CO;2-J

Khabbaz, M. G., Konstantaki, M. N., & Sykaras, S. N. (1995). Dens invaginatus in a mandibular lateral incisor. *International Endodontic Journal*, *28*(6), 303–305. https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.1995.tb00320.x

Kremeier, K., Pontius, O., Klaiber, B., & Hülsmann, M. (2007). Nonsurgical endodontic management of a double tooth: A case report. *International Endodontic Journal*, *40*(11), 908–915. https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.2007.01300.x

Kulild, J. C., & Weller, R. N. (1989). Treatment considerations in dens invaginatus. *Journal of Endodontics*, *15*(8), 381–384. https://doi.org/10.1016/S0099-2399(89)80078-0

Lindner, C., Messer, H. H., & Tyas, M. J. (1995). A complex treatment of dens invaginatus. *Dental Traumatology*, *11*(3), 153–155. https://doi.org/10.1111/j.1600-9657.1995.tb00478.x

Mann, R. W., Dahlberg, A. A., & Stewart, T. D. (1990). Anomalous morphologic formation of deciduous and permanent teeth in a 5-year-old 15th century child: A variant of the Ekman-Westborg-Julin syndrome. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, *70*(1), 90–94. https://doi.org/10.1016/0030-4220(90)90185-U

Morfis, A. S., & Lentzari, A. (1989). Dens invaginatus with an open apex: a case report. *International Endodontic Journal*, *22*(4), 190–192. https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.1989.tb00923.x

Morris, L. (n.d.). *Multiple anomalies in dental morphology :*

Nallapati, S. (2004). Clinical management of a maxillary lateral incisor with vital pulp and type 3 dens invaginatus: A case report. *Journal of Endodontics*, *30*(10), 726–731. https://doi.org/10.1097/01.DON.0000125879.11248.12

Oehlers, F. A. C. (1957). Dens invaginatus (Dilated composite odontome). *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, *10*(12), 1302–1316. https://doi.org/10.1016/s0030-4220(57)80030-9

Ohazama, A., Courtney, J. M., & Sharpe, P. T. (2004). Opg, Rank, and Rankl in tooth development: Co-ordination of odontogenesis and osteogenesis. *Journal of Dental Research*, *83*(3), 241–244. https://doi.org/10.1177/154405910408300311

Pai, S. F., Yang, S. F., & Lin, L. M. (2004). Nonsurgical endodontic treatment of dens invaginatus with large periradicular lesion: A case report. *Journal of Endodontics*, *30*(8), 597–600. https://doi.org/10.1097/00004770-200408000-00009

Patel, S. (2010). The use of cone beam computed tomography in the conservative management of dens invaginatus: A case report. *International Endodontic Journal*, *43*(8), 707–713. https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.2010.01734.x

Peck, S., Peck, L., & Kataja, M. (1996). Prevalence of tooth agenesis and peg-shaped maxillary lateral incisor associated with palatally displaced canine (PDC) anomaly. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial*

Orthopedics : Official Publication of the American Association of Orthodontists, Its Constituent Societies, and the American Board of Orthodontics, *110*(4), 441–443. https://doi.org/10.1016/S0889-5406(96)70048-3

Ridell, K., Mejàre, I., & Matsson, L. (2001). Dens invaginatus: A retrospective study of prophylactic invagination treatment. *International Journal of Paediatric Dentistry*, *11*(2), 92–97. https://doi.org/10.1046/j.1365-263x.2001.00234.x

Rotstein, I., Stabholz, A., Heling, I., & Friedman, S. (1987). Clinical considerations in the treatment of dens invaginatus. *Dental Traumatology*, *3*(5), 249–254. https://doi.org/10.1111/j.1600-9657.1987.tb00632.x

Sannomiya, E. K., Asaumi, J. I., Kishi, K., & da Silva Dalben, G. (2007). Rare associations of dens invaginatus and mesiodens. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, *104*(2), 41–44. https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2007.01.005

Sathorn, C., & Parashos, P. (2007). Contemporary treatment of class II dens invaginatus. *International Endodontic Journal*, *40*(4), 308–316. https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.2007.01205.x

Silberman, A., Cohenca, N., & Simon, J. H. (2006). Anatomical redesign for the treatment of dens invaginatus type III with open apexes: A literature review and case presentation. *Journal of the American Dental Association*, *137*(2), 180–185. https://doi.org/10.14219/jada.archive.2006.0142

Skoner, J. R., & Wallace, J. A. (1994). Dens invaginatus: Another use for the ultrasonic. *Journal of Endodontics*, *20*(3), 138–140. https://doi.org/10.1016/S0099-2399(06)80060-9

Šutalo, J., Knežević, A., & Negovetić-Mandić, V. (2004). Endodontic Treatment of Dens Invaginatus – Case Report. *Acta Stomatologica Croatica*, *38*(2), 215–218.

Tagger, M. (1977). Nonsurgical endodontic therapy of tooth invagination. Report of a case. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, *43*(1), 124–129. https://doi.org/10.1016/0030-4220(77)90362-0

Ulmansky, M., & Hermel, J. (1964). Double dens in dente in a single tooth. Report of a case and radiologic study of the incidence of small dens in dente. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, *17*(1), 92–97. https://doi.org/10.1016/0030-4220(64)90320-2

White SC, P. M. (2000). *Oral Radiology: Principles and Interpretation, 2nd edn*. St Louis: MO: Mosby.

Xavier, U., Hidemitsu, V., Hirai, G., Papalexiou, V., Gonçalves, S. B., Portela, V., … Martins, W. D. (2006). *Combined Endodontic Therapy and Surgery*. (January 2016).

Bölüm 35

BİYOMALZEMELER VE KONTROLLÜ İLAÇ SALIMI

Melike IŞIK[1]

1 Melike Işık, 0000-0003-4429-9289, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü İleri Teknolojiler A.D.

1. BİYOMALZEMELER

İnsanoğlu ilk doğduğu andan itibaren güvenli, sağlıklı ve rahat yaşamak için birçok keşif içine girmiştir. Teknolojik ilerlemeler sonucunda tıp alanında yapılan araştırmalar artmıştır. Tıp alanındaki bu çalışmalar tanı teşhis ve sonrasında tedavi için özellikle son 30 yılda hızlanmıştır. Biyomalzemeler bazen insan vücudunda hiç olmayan organ için yapay organ görevi görürken bazen de vücutla birlikte çalışan yani vücudu destekleyen metal, plastik, seramik, çelik gibi malzemeler olabilir. Vücut içi biyomalzemelere örnek olarak diş implantları, stentler, kalp kapakçıkları, damar protezleri, platinler verilirken vücut içerisine olmayan biyomalzemelere ameliyat iplikleri, diyaliz makineleri örnek gösterilebilir. Her geçen gün kullanılan biyomalzeme çeşidi ise artmaktadır [1].

Biyomalzemelerin kullanımı çok daha eski tarihlere dayanmaktadır. Mısır'da mumyalama faaliyetleri buna güzel bir örnektir. Yapay organlar konusunda da biyomalzeme kullanımı oldukça yaygındır. Yine altının diş hekimliğinde kullanımı da yaklaşık 2000 yıl öncesine kadar bronz ve bakır kemik protezlerinin kullanımı, milattan önceye kadar gitmektedir [3].

İnsan vücudunda kullanılan ilk metal biyomalzeme "Vanadyum Çeliği", 1938 yılında üretilmiş ve kemik kırıklarında plaka ve vida olarak kullanılmıştır [2]. Bu protezler daha sonra anlaşıldı ki, korozyona uğradığında ciddi tehlikeler oluşturmuştur. 1972'de alumina ve zirkonya, biyouyumlu olduğu için protezlerde kullanılmaya başlanmış, ancak inert yapıdaki bu seramiklerin dokuya bağlanmaları zayıf olduğundan daha sonra bir takım sorunlarla karşılaşılmıştır. Tarihte ilk başarılı sentetik protezler ise iskeletteki kırıkların tedavisinde kullanılan kemik plakalarıdır. Bunu 1950'lerde kan damarlarının değişimi ve yapay kalp vanalarının geliştirilmesi, 1960'larda da kalça protezleri izlemiştir. Kalp ile ilgili cihazlarda esnek yapılı sentetik polimer poliüretan kullanılırken, kalça protezlerinde paslanmaz çelikler tercih edilmiştir. Bunun yanı sıra, ilk olarak 1937'de diş hekimliğinde kullanılmaya başlanan polimetilmetakrilat ve yüksek molekül ağırlıklı polietilen kalça protezi olarak kullanılmıştır. 1970'lerde ilk sentetik, bozunur yapıdaki ameliyat ipliği, poliglikolikasit'den üretilmiştir [3].

Biyomalzemeler, sadece protez olarak değil, vücut dışına yerleştirilen ve vücutla etkileşim halindeki cihazlar olarak da karşımıza çıkmaktadır. Biyomalzemeler, çeşitli eczacılık ürünlerinde ve teşhis kitlerinde de yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak, günümüzde hala biyomalzemelerde aşılamamış sorunlar karşımıza çıkmaktadır. Doku mühendisliği ve gen tedavisi, nanoteknoloji, bilişim teknolojileri ve imalat yöntemleri gibi alanlardaki gelişmelerle bu sorunların gelecekte aşılması hedeflenmektedir [3].

1.1 Metalik Biyomalzemeler

Sert doku uygulamaları ve bazı özel yumuşak doku ihtiyaçları için, metalik biyomalzemeler gelecek için muhtemel standart olacaktır. Seçilmiş metal ve metal alaşımlı biyomalzemeler, bir dizi tıbbi implant, fonksiyonel protez, alet ve geçici ve çıkarılabilir cihazlarda monolitler olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Partikül formunda bile, manyetik nanoparçacıkların özel formları ve diğer hibrit, katmanlı yapılar, gelişmiş fonksiyonel teşhislerde faydalı olabilir. Kendimizi ayakta tutmak için eser miktarda çinko selenyum, bakır ve magnezyuma ihtiyacımız olduğu da yaygın olarak anlaşılmaktadır. Konsolide metalik monolitler, ortopedi, diş ve kraniofasiyal (baş ve yüz) cerrahide ve kardiyovasküler cihazlarda komponent olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Dikkate alınması gereken birkaç tür ikili alaşım veya iki metal içeren basit sistemler vardır. Bakır ve nikelin alaşımı böyle bir kombinasyondur. Bakır ve çinko alaşımlarına pirinç, bakır ve kalay alaşımlarına ise bronz denir. Metal alaşımları, işleme koşullarına ve bileşimine bağlı olarak, bir numunede bir veya birden fazla bölgede kristalleşebilir. İki elementli bir alaşımla (bakır çinko veya bakır nikel), bir elementi kristalize etmek için itici güç diğerinden daha yüksektir. Sonuç olarak, başlangıçta katılaşan ürün tercihen bir element içerebilir, hepsi termodinamik tarafından düzenlenir [4].

1.1.1 Çelik

Diğer aletler gibi, o günün çelikleri de dokuyu gerektiği gibi şekillendirmek, kesmek ve tüketmek için zor olacak şekilde tasarlandı. Cerrahi aletler ve aletler geliştikçe, hem aletlerde hem de implant malzemeleri olarak kullanılan çelik çeşitleri de gelişti. Paslanmaz çelikler, alaşım elementleri olarak sıkı bileşim aralıklarında nikel, krom ve molibden eklendiğinden, karbon çeliklerinden bileşimsel olarak daha karmaşık alaşımlardır. Aletler ve implantlarda kullanılan en yaygın tıbbi çelik sınıfları (örneğin: kırılma sabitleme plakaları, çubuklar ve vidalar), çoğu 316, 316 ve 304 L formunda olan östenitik paslanmaz çeliklerdir. Günümüzde dahili biyomalzeme kullanım için paslanmaz çelik için en yaygın alanlar, kırık tespit plakalarına, femoral intramedüller stabilizasyon çubuklarına, vidalara ve birincil olarak ortopedik yapılara bağlanan diğer entegre fikstürlere odaklanmıştır. Çıkarılabilir cihazlar açısından, büyük abdominal kesilerin (karın germe, sezaryen doğumlar) ve ortodontik dişlere bağlanma aparatlarının kapatılmasında kullanılan dikişler ve zımbalar olarak paslanmaz çeliğin uygun bir kullanımı da vardır. Cerrahi zımbalama prosedürleri, hızlı yara kapanmasına izin verdikleri ve doğuştan yara mukavemeti oluşturmak için yeterli bir süre boyunca yara bölgelerinin etkili bir şekilde bağlanmasını sağladıkları için çekicidir [4].

1.1.2 Ti- Ti Alaşımları

Kemik entegrasyonunun, titanyum ve alaşımlarının kemik infiltrasyonuna izin veren gözenekli formlara işlenebildiği göz önüne alındığında daha uygun olduğu bulunmuştur. Hem düşük kristal yoğunluğu hem de gözeneklilik içerme potansiyeli, titanyum bazlı implantların uyumluluğunu artırarak doğal dokuya daha fazla yük aktarımı ve daha fazla kemik büyümesi sağlar. Tüm bu özellikler, Ti bazlı implantlarla arayüz oluşturan doğal dokuların canlılığını artırır. Titanyumun kendisini iyonik salımdan pasifleştirme ve mühürleme kapasitesi, kalp damar hastalıkları için kapakçıklar ve kapaklar, kalp destek cihazları ve stentler olarak potansiyelini artırmaktadır. Ti, tam kurulum için iki ameliyat gerektiren dental implantlarla bağlantılı kemik alt yapıları için de geliştirilmiştir. Müdahalenin boyutuna bağlı olarak, spektrumun bir ucunda bir Ti direkleri topluluğu için tek postlar mandibula ve maksillaya yerleştirilir ve doğal kemik yapısına entegre olup iyileşmesine izin verilir [4].

1.1.3 Altın, Altın Alaşımları ve Diğer Değerli Metal Alaşımları

Daha sert ve daha güçlü olan ve diş kaybı ve replasmanı için kalıcı yapılara entegre edilebilen altın alaşımları geliştirilmiştir. Diş hekimliğinde köprüler için kullanılan altın alaşımları, orijinal diş yapısını daha uygun şekilde çoğaltmak için genellikle önceki ölçülerden dökülür veya sinterlenir. Gözenekli altın, cihaz üreticileri tarafından hem sensörler hem de aktüatörler için elektrotları daha da küçültmek için kullanılan bir şemadır. Bu gözenekli cihazları yapma işlemi, Cu veya Au gibi ekstrakte edilebilir metallerle birlikte alaşımı yapmak ve daha sonra daha aşındırıcı alaşım elementini seçici olarak çıkarmak için alaşımı asitlere daldırmaktır. Ortaya çıkan bu gözenekli Au bölgeleri, gelişmiş sensörlerde geliştirilmiş S / N oranının önemli bir özelliği olan, çok daha yüksek bir yüzey / hacim oranına sahip kaplanmış Au'dan çok daha fazla yüzey alanına sahiptir. Bu cihazları yapma süreci ve herhangi bir termal son işlem, son elektrotun genel gözenek yoğunluğunu etkileyeceği açıktır. Bu nedenle, herhangi bir tasarımın yeniden üretilebilirliği, daha öngörülebilir performansın anahtarıdır [4].

1.1.4 Diğer Değerli Metaller: Platin / Rodyum / Paladyum

Altın dahil olmak üzere diğer değerli metaller, kalp pili uçları ve diğer duyusal problar için elektrot olarak da kullanılabilir. Platin yaygın olarak, kateterlerle biriktirilen anevrizmalarda ve yakınında emboli oluşturucu olarak kullanılır. Rodyum ve Palladyum bunlarla birlikte kullanılabilir, ancak hammadde maliyetleri yeterince engelleyicidir ki bu malzemeler, sensörler gibi niş alanlar haricinde diğer metallerin kullanımının yerini almak için herhangi bir büyük ölçekli çabanın parçası olmayacaktır [4].

1.1.5 Amalgam

Dental amalgam yüzlerce yıldır kullanılmaktadır ve civa işlemeyle ilgili hem hasta hem de klinik personelinin potansiyel endişelerine rağmen bugün bile yaygın olarak kullanılmaktadır. Amalgamasyon, herhangi bir reaktif metal ile sıvı cıva ile reaksiyonu oluşturur. Cıva, metal yüzeyleri açığa çıkarmak için öğütülmüş (havan ve tokmak kullanılarak) bir dizi metal tozuyla reaksiyona girer. Malzemenin bileşimsel ve işleyici varyasyonlarına göre işleme kolaylığı ve sağlamlığı, bunu boşluklar için ideal bir dolgu malzemesi yapar ve günümüzde düzenli olarak kullanılmaktadır. Uygulanabilir bir doldurma yaklaşımı olarak amalgamasyonun genel algısı hala olumludur. Alternatif dolgu malzemeleri, amalgam kadar sağlam ve yorulmaya karşı dirençli olmasalar da estetik açıdan daha hoş olan reçine bazlı kompozitlerdir [4].

Metalik biyomalzemeler hem şimdi hem de öngörülebilir gelecekte yaygın olarak kullanılmaktadır. Metalik biyomalzemeler sert doku uygulamaları ve bazı özel yumuşak doku ihtiyaçları için, metalik biyomateryaller gelecek için muhtemel standart olmaya devam edecektir. Geleceği göz önünde bulundurarak, bazı ortopedi problemleri için doku mühendisliği çözümleri büyük olasılıkla bazı ihtiyaçların yerini alacaktır ve Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) yol haritası, durum yeterince kronik olmadığından, daha sert bir onarıma ihtiyaç duyulmadan önce erken müdahaleye bir eğilim göstermektedir. Bu eğilimlerin her ikisi de, toplu metalik biyomalzemeler için geniş kapsamlı seçenekler için yukarı yönlü potansiyeli düşürme eğiliminde olacaktır [4].

1.2 Seramik Biyomalzemeler

Biyomalzeme endüstrisi bir süredir bir dizi farklı seramik kullanmıştır. Bu biyomalzemelerin nasıl bölündüğünü sınıflandırmak için bazı terimler gereklidir. Öncelikle, kalsiyum bazlı seramikler ile diğer sentetik seramik yapılar arasında bazıları çözünür, bazıları ise çözünmez olduğu için farklılıklar vardır. Kalsiyum bazlı malzemeler, nihayetinde dahil edilmeden veya çözülmeden ve büyüyen kemik stoğuna yeniden çökeltilmeden önce tipik olarak çözünür veya iyonize edilebilir. İyonların varlığının, bu komşu hücrelerin fizyolojisini etkilemesi mümkündür ve bunlar, osteoindüktif malzemeler olarak kabul edilecektir. İmplant yüzeyine komşu hücresel tepkileri değiştirmeyecek kadar çözünmez olan kalsiyum bazlı malzemeler de vardır [5].

1.2.1 Seramik Biyomalzeme Türleri

CaHAP, birim hücre boyutları a = 59.41 angstrom ve c = 56.88 angstrom olan altıgen paketli bir yapıdır. Mekanik tepki c ekseni yönü boyunca değerlendirilmiştir ve elastisite modülü yaklaşık 35 GPa'dır. CaHAP, daha basit kübik yapılar gibi homojen değildir. Elbette, fosfat,

karbonat ve sülfat formaları birçok farklı kalsiyum bazlı seramik tuzları ve bunların örnekleri mevcuttur [6],[7],[8].

Alüminyum oksit (Al_2O_3), çıkarılmış ve kontrollü partikül boyutu ve bileşimi olarak rafine edilmiş, seramik implantlar ve diğer ilgili yapılar elde etmek için cilalanabilen ve bitirilebilen konsolide yapılar üretmek için yaygın olarak sinterlenir. Al_2O_3, yüksek bir erime noktasına (2072 ^{O}C) sahiptir ve en yaygın olarak α- Al_2O_3 formu olan korundumda bulunur. Biyomateryal yapılara işlenen Al_2O_3 genellikle, silika (ağırlıkça% 0.1-0.2) ve demir oksit (ağırlıkça% 0.03) dahil olmak üzere diğer metal oksitlerin izlerine sahiptir. Ortopedide alümina, diğer toplam eklem rekonstrüksiyonlarında benzer bir taşıyıcı yüzey olarak kullanılır. Alümina ayrıca ortodontide, dişlere göçlerini sürerken yanal kuvvetler uygulamak için ark telleri ile arayüz oluşturan braketler olarak kullanılır. Görünüşe göre, alümina, ışık içinden geçerken taneler arasındaki ışık saçılımından dolayı beyaz görünen polikristalin yapılar olarak üretilebilir [5].

Zirkonya, alüminadan (5680 kg / m^3) daha yoğundur ve erime sıcaklığı daha yüksek seramiktir (T_m= 2715 ^{o}C). Benzer bileşenler zirkonyadan üretilmiştir, öncelikle modüler total kalça replasmanlarında uyluk başlarına odaklanmıştır. Zirkonyum uyluk başı gelişiminin güzel bir incelemesi var, karışık sonuçların altını çiziyor çünkü hem öğrenme eğrisi bu bileşenleri üretirken hem de bunları uygun şekilde kullanırken yükseliyor [9].

Porselenler, seramiğin kuronlar, köprüler ve takma dişler dahil olmak üzere en yaygın kullanıma sahip olan biyomalzemelerden biridir. Porselen aslında silikon dioksit ve Al_2O_3 kombinasyonlarından oluşan çok fazlı bir seramik yapıdır. Sinterleme sıcaklığı ile ilişkili olan, porselenin mukavemeti, yoğunluğu ve bir dereceye kadar, üretilen kompakt üzerindeki büzülme gerilimi miktarıdır, özellikle de metal bir taban üzerine sinterlenmiştir. Bu porselen yapıların nereye yerleştirildiğine bağlı olarak farklı tasarım gereksinimleri vardır ve bireysel kalite kontrolle ilgili ara sıra sorunlar yaşanırken, bu yapısal seramik alanı rutin olarak mükemmel detaylarda ve daha karmaşık tasarımlarda yapılan diş yapılarına yol açmıştır [5].

1.2.2 Mekanik Ve Fiziksel Özellikler

Seramik parçacıklı kompozitlerin teorik yoğunluğu ile mukavemeti arasında genel bir eğilim vardır. Monolitler olarak yayınlanmış tablolar, magnezyum ile zirkonya (Mg-PSZ) ve tetragonal zirkonya polikristalleri (TZP'ler) [10] dahil olmak üzere konsolide seramiklerin genel özelliklerini vurgulamaktadır. Genel mesaj, konsolide seramiklerin doğal dokulardan daha yoğun olduğu ve diğer metalik implant malzemeleriyle karşılaştırılabilir güç ve modüller olduğudur. Seramikler için mekanik açıdan en büyük dezavantaj, doğaları gereği düşük kırılma tokluğudur.

1.2.3 Partikül Biyoseramikler

Parçacıklar, hidroksiapatit, diğer kalsiyum fosfatlar ve silika dolgu maddesi olarak daha geniş kullanım alanı bulmaktadır. Büyüyen kemik yapılarına eklenen çözünür kalsiyum fosfatlardan, kemik dokusu mühendisliği için simanlar ve iskele yapıları içindeki osteokondutif yüzeylere, iyi huylu, ilaçla kapsüllenmiş içi boş kürelere ve diğer biyoaktif cam, macun, bulamaç ve çimento türlerine kadar enjekte edilebilir [5].

1.2.4 Fonksiyonel Kullanım

Konsolide seramikler mekanik performans açısından metallerle karşılaştırılabilir olduğundan, sert doku replasmanları olarak seramik biyomalzemelerin geniş araştırma ve klinik değerlendirmelerini bulmak şaşırtıcı değildir. Ortopedide, dayanma yüzeyleri konsolide alümina ve zirkonya cihazlarıyla bol miktarda bulunur. Dizler, kalçalar ve omuzlar için implantlar için dejeneratif eklem hastalıkları ile ilişkili taleple birlikte, düşük aşınma ve düşük sürtünmeli değiştirme cihazlarına çok fazla talep vardır [5].

Diş hekimliğinde, konsolide yapılar genellikle protez ve genel diş hekimliğinde kronlar, köprüler ve kaplamalar için kullanılır. Seramik konsolidasyonundaki amaç, çevreleyen dişlerin renk tonuna uymaktır. Azı dişleri ve köprüler için yapısal kullanımlar için, diş porselenleri genellikle altın veya altın / nikel alaşımlarından bir tür metalik baz üzerinde konsolide edilir. Malzeme işlemedeki temel özellik, sinterleme sıcaklığının, tabanın erimemesini sağlayacak kadar düşük olması gerektiğidir [5].

Gözenekli yapılar, ortopedide çevreleyen kemiğin infiltre olduğu iskeleler olarak yararlıdır. Gözenekli biyoinert seramikler, iki diskin, aralarında gözenekli bir iskele tapasının yerleştirilmesiyle sonuçta tek diske birleştirildiği spinal füzyon cerrahisi için çok yararlıdır. Gözenekli iskele yapıları kullanılarak yapılan kemik infiltrasyonu, kanser rezeksiyonundan kaynaklanabilecek çeşitli kemik aralığı sunumlarında, özellikle ağız kanserlerinde ve travma bakımında kırık fiksasyonu ile ilgili bazı ihtiyaçlarla çözülebilir [5].

1.3 Polimerik Biyomalzemeler

Potansiyel biyomalzemeler olarak birçok farklı polimerik yapı sentezlenebilir. Bir polimerin herhangi bir genel temsili, monomer olarak adlandırılan tekrar eden yapıların veya birimlerin bir zinciri veya bağlantısı gibidir. İsimlendirme açısından, tekrar eden kimyayı tekrar birimi olarak ve her zincirde polimerizasyon derecesi, n olarak tanımlanan tekrar eden bağlantıların sayısı olarak düşünüyoruz. Tekrar eden birimin molar kütlesi biliniyorsa, o polimer zincirinin molar kütlesi ile aynı uzunluktaki zincirlere sahip bir molün moleküler kütlesi, zincirdeki bağlantıların sayısının ve moleküler kütlesinin çarpımı olarak tanımlanabilir.

Polimerler, hem daha düşük işlenebilirlik hem de daha yüksek eriyik viskozitesi ile ilişkili olduğundan moleküler ağırlık ile de ayırt edilebilir [11].

1.3.1 Polimerizasyon Türleri

Radikal polimerizasyon, doymamış alken kimyası içeren bir dizi poliolefin, polistiren, akrilat ve diğer vinil polimerlerin polimerizasyonunda etkilidir. Radikal kimya, radikal oluşturmak için ısıya, ışığa, pH değişikliklerine veya diğer kimyaya maruz bırakılarak ayrışan radikal bir başlatıcı gerektirir [11].

Step polimerizasyonu aşamalı bir polimerizasyondur. Aşamalı veya yoğunlaşma polimerizasyonu ile üretilen polimerlerin örnekleri arasında polyesterler, poliamidler, poliüretanlar ve polieterler yer alır. Aşamalı polimerizasyonda, her reaktantın geri kalanı kadar bir reaksiyona girme olasılığı vardır, Brownian hareketiyle deneyimlediği komşu çevresinde polimerizasyonu artıracak bir radikal gibi aktive edilmiş bir form yoktur. Örnek olarak, valvüler greft yapılarının bir parçası olan Dacron kumaşlarının yapımında kullanılan yaygın bir polyester olan polietilen tereftalatın (PET) polimerizasyonunu ele alalım. PET, tereftalik asit ve etilen glikol üretmek için, her ikisi de iki asit fonksiyonuna veya her iki uçta iki ol fonksiyonuna sahip iki fonksiyonlu monomer olmak üzere iki reaktan gereklidir. Polyesterler, diğer yoğunlaşma polimerleri gibi, genellikle omurga boyunca diğer karbon atomlarını içerir; bu, genellikle tamamen karbon olan radikal polimerlerden farklıdır [11].

Kopolimerizasyon, iki veya daha fazla monomerin birleşimiyle olur. Polimerize edilen tek bir monomerle (homopolimerizasyon) yalnızca birinin sınırlı olmasının hiçbir nedeni yoktur. Poliamidler ve polyesterler gibi yoğunlaşma polimerlerinin kopolimerizasyonunu karşılaştırırken, ilgili tek kimya, uç gruplarda meydana gelen reaksiyonlara bağlıdır [11].

1.3.2 Yaygın Biyomedikal Polimer Sınıfları

Poliolefinler gaz ve sıvı bazlı hidrokarbonlardan türetilen polimerler olarak adlandırılır ve bu reçineler, hem fiber hem de sütür üretimine bağlı on yıllardır kullanılmaktadır, birçok ortopedik yatak yüzeyi ve ameliyathane ve hasta bakım odalarında bulunan klipsler, fikstürler, tepsiler ve ambalajlarla bağlantılı donanım, PE'nin ultra yüksek moleküler ağırlıklı formundan, gaz geçirgen membranlardan türetilmiştir [11].

Akrilatlar tipik olarak ekleme şemaları ile polimerize edilir ve reçine viskozitesi ön polimerizasyonunu yükselten ve ayrıca bu kristalin olmayan amorf reçinelerde optik saçılmayı artıran dolgu maddelerinin varlığında oluşturulabilir [11].

Poliamidler, bir amid bağı oluşumunu sağlayan, asitler ve aminler arasındaki reaksiyonlardan oluşan yoğunlaşma polimerleridir. Doğa, ortam

sıcaklığında protein sentezi gerçekleştirebilirken, çoğu sentetik poliamid üretimi çok daha yüksek sıcaklıklarda gerçekleşir [11].

Polyesterler, esterleri oluşturmak üzere asitlerin ve ollerin uç grup reaksiyonları ile benzer yoğunlaşma polimerleri ile elde edilebilir ve oluşur. Polyester biyomalzemeler çok yaygın olarak kullanılmıştır ve PET'ten(Polietilen tereftalat) oluşturulan dacron polyester polimerize edilmiş ve dikişler, damar greftlerinin dikilmesi için kullanılan kumaşlar, kalp kapakçıkları şeklinde işlenmiştir [11].

Polieterler, PEO(polietilenoksit) ve PPO'nun (poliprofilenoksit) genel biyouyumluluğu literatürde 10 kDa kadar yüksek PEO moleküler kütleleri için hayvan çalışmaları yoluyla iyi bir şekilde gösterilmiştir [12].

Kolonoskopiye ihtiyaç duyan herhangi biri, kolonoskopi için net bir yol bırakarak diğer her şeyi zorlayan, açık, esasen biyoinert, şişmiş bir jel olan düşük moleküler ağırlıklı PEO'nun bir bağırsak preparatı olarak kullanılmasını anlayacaktır. PEO biyouyumlu olmasaydı, kurum içi klinisyenler kolonoskopi için bağırsak hazırlığı sırasında bir galon sıvı PEO jeli tüketmemizi tavsiye etmezlerdi [13].

Silikonlar da çok esnektir ve yumuşaktır ve cam geçiş sıcaklıklarının üzerindeki malzemeler olarak daha büyük moleküler hareket kabiliyetine sahiptir. Si-O silikonun omurga yapısı, örneğin ek polimerlerde bulunan normal bir tüm karbon omurgasından çok daha düşük sıcaklıklarda bir cam geçiş sıcaklığına sahiptir. Aynı zamanda, doğal silikon esnekliğinin, oftalmolojide esnek lensler için ve daha esnek tüplerde kullanılan yerleştirme gerilmeleri ve gerilmeleri açısından nasıl avantajlar sunduğunun bir örneğidir. Silikon kullanımının ana alanları, oküler implantlar, vasküler greftler ve hidrofobik kaplamalar ve yara bakımı ile bağlantılı yüzeyler ile ilgilidir [11].

1.3.3 Polimerik Sütürler

Yaraları kapatma ihtiyacı, acil servisten nakillere, iç hastalıkları, plastik cerrahiye ve diğer birçok klinik alt disipline kadar cerrahide yer alan herkesi ilgilendirmektedir. Dokuları birbirine bağlamayla bağlantılı uygulama, uygulayıcılar arasında öğrenilen önemli bir beceridir [11].

1.3.4 İlaç Salımı: Araç Olarak Hidrofilik Ve Amfifilik Polimerler

Tıpta düzenleyici ortam olarak polimerlerin birleşmesinin geliştiği etki açısından muhtemelen en geniş alan, hem oral terapi hem de enjekte edilebilir maddeler olarak kontrollü salımlı ilaç verme sistemlerinde olmuştur [11].

2. KONTROLLÜ İLAÇ SALIMI

Kontrollü ilaç verme sistemleri, ilaç seviyelerinin istenen bir aralıkta muhafaza edilmesini, daha az uygulama ihtiyacını, söz konusu ilacın optimal kullanımını ve artan hasta uyumluluğunu içerebilir [14].

Kontrollü İlaç İletiminin Avantajları [15],[16],[17],[18];

- İlaç seviyelerinin istenen aralıkta tutulması
- "Zor" ilaçların teslimi: suda çözünen ilaçların yavaş salımı, düşük çözünürlüğe sahip ilaçların hızla salınması
- Daha az doz ve daha fazla hasta uyumu
- Fazla veya az dozu ortadan kaldırılması
- Yan etkilerin önlenmesi
- Sağlık hizmetleri maliyetinde azalma
- Tedavide iyileştirilmiş etkinlik
- Olumsuz yan etkilerde azalma ve tolerabilitede iyileşme

Bu avantajlar önemliyken, kullanılan materyallerin olası toksisitesi veya biyolojik uyumsuzluğu, istenmeyen bozunma yan ürünleri, sistemi yerleştirmek veya çıkarmak için gereken herhangi bir ameliyat, hastanın rahatsızlık ihtimali gibi potansiyel dezavantajlar göz ardı edilemez. İdeal ilaç salım sistemi hiçbir madde ile reaksiyon göstermemeli, biyouyumlu yani vücuda uyumlu olmalı, hasta için rahat, yüksek doz ilaç yüklemesi sağlayabilen, kazara salıma karşı güvenli, uygulanması, çıkarılması, üretilmesi ve sterilize edilmesi kolay olmalıdır. Geleneksel salım sistemlerinde, kandaki ilaç seviyesi, ilacın her uygulamasından sonra seviyenin yükseldiği ve daha sonra bir sonraki uygulamaya kadar düştüğü seviyeyi takip eder [14].

2.1 Kontrol İlaçlarında Kullanılan Polimer Teslimat Sistemi

Polimerler, ilaç teslimi alanında giderek daha önemli hale gelmektedir. Polimerlerin eczacılık alanındaki uygulamaları, tabletlerde bağlayıcı olarak kullanımlarından sıvılarda, süspansiyonlarda ve emülsiyonlarda viskozite ve akış kontrol edici maddelere kadar çeşitlilik gösterir. Polimerler, bir ilacın kötü tadını gizlemek, ilaç kararlığını arttırmak ve ilaç salım özelliklerini değiştirmek için film kaplamaları olarak kullanılabilir. Kontrollü İlaç Salımı (CDD), ister doğal ister sentetik olsun, bir polimer, bir ilaç veya başka bir aktif ajan ile, malzemeden önceden tasarlanmış bir şekilde serbest bırakılır. Her durumda, ilaç salımını kontrol etmedeki amaç hem yetersiz hem de aşırı doz potansiyelini ortadan kaldırırken daha etkili sonuç vermektir. [14].

2.2 Kontrol Salımı Dozaj Formu

Amerika Birleşik Devletleri Farmakopesi (USP), modifiye salımlı (MR) dozaj formunu "zaman akışı ve / veya lokasyonunun ilaç salım özelliklerinin, aşağıdaki gibi geleneksel dozaj formları tarafından

sunulmayan terapötik veya uygunluk amaçlarına ulaşmak için seçildiği form" olarak tanımlar [14].

Kontrol Salımı Dozaj Formlarının Avantajları ve Sınırlamaları Klinik Avantajları[14]

- İlaç uygulama sıklığında azalma
- İyileştirilmiş hasta uyumu
- Kandaki ilaç seviyesi dalgalanmasında azalma
- Geleneksel tedaviye kıyasla toplam ilaç kullanımında azalma
- Kronik tedavi ile ilaç birikiminde azalma
- İlaç toksisitesinde azalma (yerel / sistemik)
- Tıbbi durumun stabilizasyonu (daha tekdüze ilaç seviyeleri nedeniyle)
- Mekansal kontrol nedeniyle bazı ilaçların biyoyararlanımındaki iyileşme
- Sağlık hizmeti sunucuları ve hasta için ekonomiktir

Ticari / Endüstriyel Avantajlar

- Yenilikçi / teknolojik liderliğin örneği
- Ürün yaşam döngüsü uzatması
- Ürün farklılaştırması
- Pazar genişlemesi
- Patent uzatma

Potansiyel Sınırlamalar

- İlaç etkisinin başlamasında gecikme
- Zayıf bir formülasyon stratejisi durumunda doz boşaltma olasılığı
- İlk geçiş metabolizması için artan potansiyel
- Dozaj formunun GI kalma süresine daha fazla bağımlılık
- Bazı durumlarda daha az hassas doz ayarlaması olasılığı
- Geleneksel dozlarla karşılaştırıldığında birim doz başına maliyet daha yüksektir.
- Tüm ilaçlar ER dozaj formunda formüle edilmeye uygun değildir.

Bir İlacı Kontrol Salımına Uygun Olmayan Yapabilecek Özellikler Dozaj Formu[14]

- Kısa eliminasyon yarı ömrü
- Uzun eliminasyon yarı ömrü
- Dar terapötik indeks
- Zayıf emilim
- Aktif emilim
- Düşük veya yavaş emilim
- Kapsamlı ilk geçiş etkisi
- Kapsülleme Çözünme kontrolü
- Tohum veya granül kaplı
- Mikro kapsülleme
- Matris Çözünme kontrolü

2.3 Oral İlaç Teslim Sistemleri Başına Kontrollü Yayılım Tasarımında Biyofarmasötik Ve Farmakokinetik Yönler

2.3.1 Biyolojik yarı ömür ($t_{½}$)

Bir ilacın t ‘değeri ne kadar kısa olursa, tekrarlayan dozlama üzerine maksimum kararlı durum konsantrasyonu ile maksimum kararlı durum konsantrasyonu arasındaki dalgalanmalar o kadar büyük olacaktır. Bu nedenle ilaç ürününün daha sık uygulanması gerekmektedir [14].

2.3.2 Minimum etkili konsantrasyon (MEC)

Minimum etkili konsantrasyonda, MEC gerekliyse ya geleneksel bir ilaç ürününün sık sık dozlanması gerekir ya da kontrollü salımlı bir preparat seçilebilir [14].

2.3.3 Doz boyutu ve sürenin kapsamı

Süre ne kadar uzun olursa, birim uygulama sistemi başına toplam dozun o kadar büyük olması gerekir. 12 ile 72 saat arasında t değerine sahip bir ilaç, her iki ila üç günde bir uygulamaya izin veren bir CRDDS için tasarlanabilir. 20 ila 100 saat arasında $t_{1/2}$’ye sahip olan ve uzun süreli kullanım için tasarlanan bazı ilaçlar için, sabit hızda zirveler ve çukurlar arasında küçük dalgalanmalar istenebilir [14].

2.4 Teslim Sistemleri İçin Biyomalzeme Olarak Kullanılan Polimerler

- Esneklik için poliüretanlar
- Yalıtım yeteneği için polisiloksanlar veya silikonlar

- Fiziksel güç ve şeffaflık için polimetilmetakrilat
- Hidrofillik ve dayanıklılık için polivinilalkol
- Sertlik ve şişme olmaması için polietilen
- Süspansiyon yetenekleri için polivinilpirolidon

Şu anda kontrollü salım için kullanılmakta olan malzemelerden bazıları şunlardır:

- Polimetilmetakrilat
- Polivinil alkol
- Poliakrilik asit
- Poliakrilamid.
- Polietilen glikol
- Polimetakrilik asit
- Polilaktitler (PLA).
- Poliglikolidler (PGA).
- Poli (laktit-ko-glikolidler) (PLGA).
- Polianhidritler.
- Poliortoesterler

2.5 Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinin Mekanizması [19],[20]

2.5.1 Difüzyon Kontrollü Sistem

Temel olarak difüzyon süreci, ilaç moleküllerinin yoğun bölgeden daha az yoğun bölgeye hareketini gösterir. Bu sistemle sıfır sipariş teslimatı mümkündür, serbest bırakma oranları polimer tipine göre değişir. Sistem implant yerlerinden fiziksel olarak çıkarılmalıdır. Yüksek moleküler ağırlıklı bileşiğin verilmesi zordur, genellikle dozaj birimi başına maliyet artar.

2.5.2 Çözünme Kontrollü Sistemler

Çözünme kontrollü salım, bir ilacın GI ortamında çözünme hızının yavaşlatılması, ilacın çözünmez bir polimer içine dahil edilmesi ve ilaç partiküllerinin veya granüllerin farklı kalınlıktaki polimerik malzemelerle kaplanmasıyla elde edilebilir.

2.5.3 Çözünme ve Difüzyon Kontrollü Salım Sistemler [21],[22],[23]

İlaç çekirdeği, kısmen çözünür bir zar içine alınır. Bu nedenle, gözenekler, sulu ortamın çekirdeğe girmesine izin veren zar parçalarının çözünmesi ve dolayısıyla, çözünmüş ilacın sistemden ayrılması ve difüzyonuna izin vermesi nedeniyle yaratılır. Böyle bir kaplamanın elde edilmesinin bir örneği, etil selülozun poli vinilpirrolidien veya metilselüloz ile bir karışımının kullanılmasıdır.

2.5.4 Su Penetrasyon Kontrollü Sistemler [24]

Su penetrasyonu kontrollü dağıtım sistemlerinde, suyun sisteme nüfuz etmesi ile hız kontrolü sağlanır.

2.5.5 İyon Değişimi kullanan yöntemler [25],[26],[27]:

Bu sistem, iyonik veya iyonlaşabilir bir ilacın kontrollü salımını sağlamak için tasarlanmıştır.

2.5.6 Kimyasal Kontrollü Salım Sistemleri [28]

Bu sistemde, bir işlem geçirildiğinde kimyasal yapılar değişir. Çoğunlukla biyolojik olarak parçalanabilen polimerler, polimer zincirlerinin biyolojik açıdan güvenli ve giderek daha küçük parçalara hidrolizinin bir sonucu olarak bozulacak şekilde tasarlanır.

2.5.7 pH - Bağımsız Formülasyonlar [29],[30]

Gastrointestinal sistem, uzamanın uzunluğunu kısıtlayan gastrointestinal sistemden nispeten kısa geçiş süresiyle oral ilaç uygulama yolu için bazı alışılmadık özellikler sunar, ayrıca gastrointestinal sistemin uzunluğu boyunca kimyasal ortam dozaj formu tasarımı üzerinde kısıtlayıcıdır.

2.5.8 Hidrojeller [31],[32]

Hidrojeller, esas olarak hidrofilik polimerlerden oluşan su ile şişirilmiş üç boyutlu yapılardır.

2.5.9 Değiştirilmiş Yoğunluk Formülasyonları [33],[34]

Yüksek yoğunluk yaklaşımı ve Düşük yoğunluk yaklaşımı gibi mide-bağırsak yolunda ilaç verme sisteminin kalış süresini uzatmak için çeşitli yaklaşımlar geliştirilmiştir.

2.5.10 Matriks Sistem [35]

Bir matris cihazı, adından da anlaşılacağı gibi, bir polimer matris boyunca homojen olarak dağılmış ilaçtan oluşur. Modelde, banyo solüsyonuna maruz kalan dış katmandaki ilaç önce çözülür ve ardından matriksten dışarı yayılır. Bu süreç, banyo çözeltisi ile katı ilaç arasındaki ara yüzün iç kısma doğru ilerlemesi ile devam eder, bu sistemin difüzyon kontrollü olabilmesi için, ilaç partiküllerinin matris içindeki çözünme hızının, çözünmüş ilacın difüzyon hızından çok daha hızlı olması gerekir.

Matriks sisteminin avantajları; [35]

- Uzun süreli terapötik konsantrasyonları korur
- Yüksek kan konsantrasyonunu engeller
- İlaç emilimini yavaşlatarak toksisitede azalma

- Tedavi etkinliğinde iyileşme
- Daha iyi ilaç kullanımı
- Kronik dozlama ile ilaç birikimini en aza indirin.
- Yüksek moleküler ağırlıklı bileşikleri serbest bırakmak için yapılabilir
- Sağlık hizmetleri maliyetinde azalma
- Daha az toplam ilaç kullanımı
- Özel efektler sağlama yeteneğinin geliştirilmesi
- İyileştirilmiş hasta uyumu

Matriks sisteminin dezavantajları; [36]

- İlaç salındıktan sonra kalan matris çıkarılmalıdır.
- Dozaj formunun GI kalış süresine daha fazla bağımlılık.
- İlk geçiş metabolizması için artan potansiyel.

Kontrollü salımlı formülasyonun dozun etkinliğini artırmada yardımcı olduğu ve ayrıca hastanın uyumluluğunu geliştirdiği matris oluşturan polimerlerin, Matrix tabletleri hazırlamak için başarılı bir şekilde kullanılabileceği ve ilacı bir kontrollü bir şekilde. Hazırlık prosedürleri, salım kinetiğinin dağıtım ihtiyaçlarına kolayca uyarlanmasına izin verir. Matris oluşturucu polimerlerin çeşitli ilaç verme sistemlerinin hazırlanmasına uygunluğu, bu özel eksipiyanların farmasötik uygulamadaki önemini teyit etmektedir. Bunlar, değişen ilaç plazma seviyeleri, düşük biyoyararlanım, daha sık doz uygulaması, vb. Gibi birçok oral uygulama problemi için seçim çözümünü temsil etmektedir. Dolayısıyla, matris tabletler, geleneksel oral ilaç verme ile ilgili yukarıdaki problemlerin üstesinden gelebilir.

2.6 Sürdürülebilir İlaç Salım Sistemi

Sürekli salım formülasyonunun oluşumu için bazı hususlar vardır [18]:

- Aktif bileşiğin yarılanma ömrü uzunsa (6 saatten fazla), kendi başına sürdürülür.
- Aktif bileşiğin absorpsiyonu aktif bir taşıma içeriyorsa, zamanla salınan bir ürünün geliştirilmesi sorunlu olabilir.
- Son olarak, aktif bileşiğin yarı ömrü kısaysa, uzun süreli etkili bir dozu muhafaza etmek için büyük bir miktar gerekir. Bu aşamada, zarardan kaçınmak için geniş bir terapötik pencere gereklidir; yoksa risk garanti edilmez ve başka bir uygulama kullanılması önerilir.

KAYNAKLAR

[1] Güllü, O., Onay, M., 2017. Metalurji ve Malzeme Mühendisliğinin Bilinmeyen Yönü: Biyomalzemeler, Hurdacı Dergisi. 8-9.

[2] Park, J.B., Kim, Y.K., 2000. Metallic Biomaterials, The Biomedical Engineering Handbook: Second Edition. CRC Press LLC, 2000.

[3] Pasinli, A., 2004 Biyomedikal Uygulamalarda Kullanılan Biyomalzemeler, Makine Teknolojileri Elektronik Dergisi 2004 (4) 25-34.

[4] Love, B., (2017). Metalic Biomaterials., Biomaterials: A Systems Approach to Engineering Concepts (2017)., (159-184)

[5] Love, B., (2017). Seramic Biomaterials., Biomaterials: A Systems Approach to Engineering Concepts (2017)., (185-204)

[6] Nissan, B. B., Milev, A., Vago, R., Morphology of sol-gel derived nano-coated corraline hydroxyxpatite, Biomaterials 25 (2004) 4971_4975.

[7] Szpalski, M., Gunzburg, R., Applications of calcium phosphate-based cancellous bone void fillers in trauma surgery, Orthopedics 25 (5) (2002) S601_S609.

[8] Dorozhkin, S.V., Calcium orthophosphates, J Mater Sci 42 (4) (2007) 1061_1095.

[9] Wang, J., Stevens, R., Zirconia-toughened alumina ceramics, J Mater Sci 24 (1989) 3421_3440.

[10] O. Prokopiev, I. Sevostianov, Dependence on the mechanical properties of sintered hydroxyapatite on sintering temperature, Mater Sci Eng A Struct Mater 431 (2006) 218_227.

[11] Love, B., (2017). Polymeric Biomaterials., Biomaterials: A Systems Approach to Engineering Concepts (2017)., (205-238)

[12] Fruijiter-Pollath, C., Safety assessment of polytethylene glycols PEGs and their derivatives used is cosmetic products, Toxicology 214 (2005) 1_38.

[13] Arora, M. Okolo, P.I., Use of powder PEG-3350 as a sole bowel preparation, clinical case series of 245 patients, Gastroenterol. Hepatol. 4 (2008) 489_492.

[14] Bhowmik, D., Gopinath, H., Kumar, B.P., Duraivel, S., Kumar, K.P.S., (2012). 'Controlled Release Drug Delivery Systems. The Pharma Innovation, 24-32.

[15] Vyas, S.P., Khar, R.K. (2002). Controlled Drug delivery: Concepts and Advances. Concepts and Advances. Vallabh prakashan.

[16] Shargel, L., & Yu, A.B.C. (1999). Modified release drug products. In:Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics. McGraw Hill.

[17] Ummadi S., Shravani B., Rao N.G.R, Reddy M.S and Nayak B.S. Overview on controlled release dosage form. Int J Pharm Sci, 2013;3(4): 258-269.

[18] Patnaik, A.N., Nagarjuna, T., Thulasiramaraju, T.V., Sustained release drug delivery system: a modern formulation approach. Int J Res Pharm Nano Sci,2013; 2(5): 586- 601

[19] George, M., Grass, I.V., Robinson, J., Modern Pharmaceutics. Marcel Dekker.

[20]Pundir, S., Badola, A. Sharma, D., Sustained release matrix technology and recent advance in matrix drug delivery system: A review. Int J Drug Res Tech,2013; 3 (1): 12-20.

[21] Thakor, R.S. Majmudar, F.D., Patel, J.K., Rajpit, J.C., Review: osmotic drug delivery systems current scenario. J Pharm Res, 2010;3(4):771- 775.

[22] Parashar, T., Soniya, Singh V, Singh G, Tyagi S, Patel C and Gupta A. Novel oral sustained release technology: a concise review. Int Res J Dev Pharm Life Sci, 2013; 2(2): 262-269.

[23] Modi K, Modi M, Mishra D, Panchal M, Sorathiya U and Shelat P. Oral controlled release drug delivery system: an overview. Int Res J Pharm, 2013;4(3): 70-76.

[24] Ratnaparkhi, M.P., Gupta, J.P., Sustained release oral drug delivery system - an overview. Int J Pharm Res Rev, 2013; 2(3): 11-21.

[25] Swabrick, J., Boylan, J.C., (1996). Encyclopedia of pharmaceutical technology. Newyork: Marcel Dekker.

[26] Patel, P.N., Patel, M.M., Rathod, D.M., Patel, J.N., Modasiya, M.M.K., Sustain Release Drug Delivery: A Theoretical Prospective. J Pharm Res, 2012; (8): 4165-4168.

[27] Shamma, S.P., Haranath, C., Reddy, C.P.S., Sowmya C. An overview on SR tablet and its technology. Int J Pharm Drug Ana,2014; 2(9): 740-747.

[28] Chauhan, M.J., Patel, S.A., A concise review on sustained drug delivery system and its opportunities. Am J Pharm Tech Res, 2012;2(2): 227-238.

[29] Allen, L.V., Popvich, G.N., Ansel, H.C. (2004). Ansel's Pharmaceutical dosage forms and drug delivery system.

[30] Robinson, J.R., Lee, V.H. (1987). Controlled drug delivery. Marcel Dekker.

[31] Kube, R.S., Kadam, V.S., Shendarkar, G.R., Jadhav, S.B., Bharkad, V.B., Sustained release drug delivery system: review. Int J Res Pharm Biotech,2015; 3(3) 246:-251.

[32] Mali, A.D., Bathe, A.S., A review on sustained release drug delivery system. GCC J Sci Tech,2015; 1(4): 107-123.

[33] Lapidus, H. Lordi, N.G., Studies on controlled release formulations. J Pharm Sci, 1968;57, 1292.

[34] Kamboj, S. Gupta, G.D., Matrix Tablets: An important tool for oral controlled release dosage forms. Pharmainfonet, 2009;7, 1-9.

[35] Patel, K.K., Patel, M.S., Bhatt, N.M., Patel, L.D., Pathak, N.L., Patel, K.J., An overview: extended release matrix technology. Int J Pharm Chem Sci 1(2), 2012, 828-43.

[36] Sanap, S.L., Savkare, A.D., Controlled porosity osmotic pump: a review. Int J Pharm Res Dev 5(12), 2014, 70-80.

Bölüm 36

PANDEMİ SÜRECİNDE RUH SAĞLIĞI HİZMETLERİNİN SÜRDÜRÜLEBİLİRLİĞİ, HİZMET SUNUMU VE İNSAN KAYNAKLARI ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Günseli UZUNHASANOĞLU[1]
Harika ŞEN[2]

1 Öğretim Görevlisi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Meslek Yüksekokulu, Yaşlı Bakım Hizmetleri Bölümü Yaşlı Bakım Hizmetleri Programı
Orcid No: 0000-0002-0585-0595 gunseli.uzunhasanoglu@sbu.edu.tr
2 Dr. Öğretim Üyesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Meslek Yüksekokulu, Yönetim ve Organizasyon Bölümü Sağlık Kurumları İşletmeciliği Programı
Orcid No: 0000-0002-3893-5587 harika.sen@sbu.edu.tr

Giriş

Çin'den başlayarak hızla yayılan ve tüm dünyayı etkileyen COVID-19, Dünya Sağlık Örgütü tarafından küresel bir salgın (pandemi) olarak ilan edilmiştir(WHO 2020). Başlangıçta yerel ve basit bir grip gibi değerlendirilen COVID-19 çok sayıda insana hızla bulaşması ve ölümlere neden olmasının ardından ciddi bir salgın olarak dünya gündemine oturmuştur. COVID-19 salgını, kökeni, yayılması, etkileri ve sonuçları bakımından oldukça karmaşıktır ve tıbbi, sosyal, politik, ekonomik, dini, kültürel olmak üzere neredeyse tüm yaşam alanlarına etki etmiştir (Egede et al., 2020). COVID-19'un etkisi, tek başına hastalık ve hastalığa bağlı ölümlerinin ötesindedir. Hastalığın ortaya çıkmasından itibaren özellikle söylentiler, dedikodular, güvenilmez bilgiler, yanlış bilgiler, komplo teorileri vb. her türlü bilgi sosyal medya ve medyada aynı virüsün kendisi gibi hızla yayılmıştır. Dolayısı ile bu süreçte insanlar kafası karışık, mantıksız, endişeli, korkulu, şüpheli, yabancı düşmanı ve aşırı davranışlara yatkın hale gelmiştir. COVID-19 salgını anksiyete, depresyon, travma sonrası stres bozuklukları, şüphecilik, obsesif kompülsif bozukluk, uyku bozuklukları, korku, ölüm korkusu, yalnızlık, ümitsizlik gibi birçok bireysel ve toplumsal psikiyatrik probleme neden olmaktadır(Jakovlieviç et al., 2020). Mortalite ve morbidite göstergelerinin artıyor olması nedeniyle sosyal kısıtlamalar ve izolasyon devam ettikçe tüm bireylerde görülen ruhsal problemlerde artmaya devam etmektedir (Egede et al., 2020). Özellikle karantinaya alınan bireylerde ve sağlık çalışanlarında, karantina sırasında ve sonrasında devam eden stres, depresyon, sinirlilik, uykusuzluk, korku, kafa karışıklığı, öfke, hayal kırıklığı, can sıkıntısı ve damgalanma gibi sorunlar görüldüğü bilinmektedir(Egede et al., 2020). Ek olarak genişleyen ekonomik kriz ve bu pandemiyi çevreleyen sayısız belirsizliğin ışığında, bireylerde intihar düşüncesi ortaya çıkabilmekte ve ruh sağlığı bağlamında acil bakım veya olası acil psikiyatri kliniklerine yatış gerekebilmektedir (Egede et al., 2020; Jakovlieviç et al., 2020).

Pandemi öncesinde ruh sağlığı yerinde olan bireyleri bile bu denli etkileyen COVID- 19 hâlihazırda ruhsal sağlığı bozulmuş bireyleri daha fazla etkileyebilmektedir. Majör ruhsal bozukluklar da dâhil olmak üzere eskiden var olan ruhsal bozukluğa sahip bireyler de hastalıklarının nüksetmesi, ruh sağlığı hizmetlerine ulaşamama, pandemiye bağlı olarak hastalıklarının ağırlaşması gibi sorunlar görülebilmektedir (Holmes et al., 2020)). Ek olarak ruhsal problemi olan bireyler COVID-19 ile ilişkili olabilecek solunum semptomları gösterdiğinde, ruhsal hastalığıyla ilişkili damgalama ve ayrımcılık nedeniyle zamanında sağlık hizmetlerine erişememekte ve gerekli tedaviye zamanında ulaşamamaktadır (Panchal, 2020). Özellikle hastanelerin birçoğunun pandemi hastanesi olarak tanımlanması ve dolayısı ile diğer hastalıklar için yatak sayılarının ve

poliklinik hizmetlerinin kısıtlanması ruh sağlığı hizmetlerine erişimi de güçleştirmiştir. Sürekli tedavi ve gözetim altında olan hastalar hekimlerine ve rutin kontrollerine ulaşmakta güçlük yaşamaktadırlar.

Dong ve Boueye göre COVID-19 salgını devam eden süreçte toplumda yarattığı etkilerden dolayı küresel ruh sağlığı açısından önemli bir kriz yaratabilir. Kitlesel psikolojik sorunlar ve küresel ruh sağlığına yönelik riskler şöyle sıralanabilir:

1. Hastalığın yayılımı, şiddeti, inkübasyon süresi, solunum sendromu ve olası asemptomatik bulaşmanın ek korku ve kaygı yaratması
2. Hükümetlerin karar verme süreçleri ve yetkinliği, salgın yönetiminde şeffaflığın sağlanamaması
3. Büyük ölçekli karantina önlemleri ve eve hapsolmanın bireyler üzerinde olumsuz bir psikososyal etkiye sahip olması
4. Tıbbi koruyucu malzeme, sağlık personeli ve hastane yataklarının eksikliğine ilişkin raporlar, ölüm ve hastalık raporları (Dong & bouey, 2020).

Buradaki riskler sadece hastalığa ve koruma önlemlerine ait olan risklerdir. Hastalığın doğasında var olan streslerin ötesinde ekonomik, sosyal, politik, eğitimsel, dini birçok problem ruhsal sağlığın bozulmasına neden olabilmektedir.

Gerekli önlemlerin alınması ve aşılamanın başlaması ile mortalite ve morbidite sayılarında azalmalar görülse de salgın hala devam etmektedir. Salgının tam olarak bittiği düşünülse bile etkileri uzun bir müddet devam edebilir. Daha önceki akut şiddetli solunum sendromu (SARS) salgını ile yapılan kısa vadeli (1 ay), orta vadeli (1 yıl) ve uzun vadeli (4 yıl) takip çalışmaları, hastalar, aile üyeleri, bakıcılar ve sağlık uzmanları üzerinde, zaman içinde anksiyete, depresyon, panik atak, psikomotor uyarılma ve post-travmatik stres semptomlarının varlığını sürdürdüğünü göstermiştir (Hawryluck et al., 2004; Wu et al., 2009). Tüm bu durumlar göz önüne alındığında dünyada ve ülkemizde ruh sağlığı hizmetlerine duyulan gereksinim gittikçe artacaktır. Bu yoğun ihtiyaç ruh sağlığı hizmetlerinin sunumunda ve sürdürülebilirliğinde problemlere neden olabilecektir. Bu derlemenin amacı COVID-19 pandemisinin neden olduğu ruhsal sorunlar ve ruh sağlığı hizmetlerinin sunumu ve sürdürülebilirliği ile ilgili mevcut durumu ortaya koymaktır.

Ülkemizde Ruh sağlığı hizmetleri

Dünya sağlık örgütüne göre ruhsal sağlık sadece ruhsal hastalığın ya da belirtilerin olmaması değil, bireylerin yeteneklerini geliştirebildikleri, hayattaki stresörlerle başa çıkabildikleri, üretken ve topluma katkı sunabildikleri bir iyi oluş halini ifade etmektedir (WHO 2007; llopis, 2007).

Ruh sağlığı ya da psikolojik iyi olma durumu, bir bireyin; sosyal ilişkiler kurma ve sürdürme, çalışma ve eğitimi sürdürme, stresörlere karşı dayanıklılık, topluma katkı sunma, boş zamanlarını değerlendirme ve üretken olma, aile süreçleri, etkin karar verme becerisi de dâhil olmak üzere tatmin edici bir yaşam sürdürmede başarılı olması anlamına gelmektedir(llopis, 2007). Bir kişinin karşılaştığı ruhsal sorunlar, bu başarıyı ve yapılan seçimleri olumsuz etkilemekle birlikte, sadece bireysel değil toplumsal birçok problemi de beraberinde getirmektedir. Bozulmuş ruh sağlığının yaşamın tüm alanlarında bu derece bozucu bir etkiye neden olduğu bilinmesine rağmen önceliği bakımından diğer sağlık hizmetlerinden daha gerilerde görülmektedir. Ülkelerin sağlık politikaları incelendiğinde, ruhsal hastalıklarının maddi ve manevi yükü ile ruh sağlığı hizmetleri için ayrılan kaynaklar arasında büyük bir orantısızlık olduğu görülmektedir (Songur et al., 2017). OECD üyesi 20 ülkenin ruh sağlığı hizmetlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; ülkemizde ruh sağlığı hizmetleri için ayrılan özel bir bütçenin olmaması, kullanılan kaynakların yetersizliği, nitelikli personel sayısının yetersizliği, yetersiz psikiyatrik hasta yatağı, toplum temelli ruh sağlığı hizmetlerinin yaygınlaştırılmamış olması gibi faktörler ruh sağlığı hizmetlerinin önemli eksiklikleri olarak gösterilmiştir (Çakmak & Konca 2019).

Dünyada ruh sağlığı hizmetleri üç farklı modelde sunulmaktadır. Bunlardan ilki büyük psikiyatri hastanelerinde hastaların toplumdan uzakta tedavi edildiği hastane temelli modeldir. Uzun süre bu şekilde verilen ruh sağlığı hizmetleri 1960' lı yıllardan itibaren; bakım ve hijyen kalitesinin sağlanamaması, insani ve etik değerler açısından yaşanan bir takım sorunlar nedeniyle terk edilmeye başlanmıştır. İkinci model ise toplum temelli hizmet modelidir. Bu modelde amaç bireylerin yaşadığı çevrede toplumla içiçe yaşaması, rehabilite edilmesi ve hastane yatışlarının mümkün olduğu kadar azaltılmasıdır. Yatış gerektiren durumlarda ise genel hastanelerde bulunan psikiyatri kliniklerinde yatarak tedavi sağlanmaktır. Toplum temelli ruh sağlığı anlayışı ilk olarak 1961 yılında italya' da başlamış son 30 yılda ise neredeyse Avrupa ülkelerinin tamamında uygulamaya geçmiştir(Sağ. Bak. 2011).Üçüncü modelde ise hem hastane hem de toplum temelli hizmet sunulmakta, psikiyatri hastanelerinin ise yatak sayıları azaltılmaktadır(Özden & Çoban 2018).

Ülkemizde 2000'li yıllara kadar, ruh sağlığının korunması, erken tanılanması, geliştirilmesi ve bakımın sürekliliğini sağlayan bir hizmet modeli maalesef gerçekleştirilememiştir. 1998 yılında yapılan Ruh Sağlığı Profili çalışması ülkemizde bu alanda bulunan açığı ortaya koymuştur (Erol et al., 1998). Bu çalışma sonucunda ruh sağlığı hizmetleri; ağırlıklı olarak hastane temelli olarak, sekiz Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi ve genel hastaneler içinde yer alan psikiyatri klinik ve poliklinikleri

aracılığıyla verilmeye başlanmıştır. Ancak Hastane temelli hizmet modeli, sadece hastalık anında tedaviye yönelik bir hizmet olup, koruma ve rehabilitasyon hizmetlerini içermemektedir (Sağ. Bak. 2011). Bu nedenle Sağlık Bakanlığı 2006 yılında yayınladığı "Ulusal Ruh Sağlığı Politikası" ve 2011 yılında yayınladığı "Ulusal Ruh Sağlığı Eylem Planı'na göre ruh sağlığı hizmetlerinde hastane temelli modelden toplum temelli modele geçme kararı almıştır. Bu yeni modele göre, özellikle bölgesel psikiyatri hastanelerinin yatak sayılarının azaltılarak yatakların genel hastaneler içinde ve tüm ülkeye yayılarak psikiyatrik bozuklukların tedavi edilmesi öngörülmektedir (Saruç & Kılıç 2015; Karataş 2020). Dünya Sağlık Örgütü 2017 yılı verilerine baktığımızda ülkemizde 100.000 kişiye düşen yatak sayısı 5.16 olup bu yataklar 9 adet psikiyatri hastanesi ve 356 adet genel hastaneye dağıtılmıştır. Yine ülke genelinde 2017 yılında 149 olan toplum ruh sağlığı merkezi sayısı 2019 yılında 176' ya ulaşmıştır. (Songur et al., 2017; Saruç & Kılıç 2015) . Bu sayı Avrupa ülkeleri ile kıyaslandığında oldukça düşüktür. Hastane tedavisi tamamlanmış hastalar, hastaneler bünyesinde kurulan toplum ruh sağlığı merkezlerinde tedavi, takip ve rehabilitasyon hizmetlerinden faydalanmaktadırlar.

Terim olarak toplum ruh sağlığı; kişilerin çevresiyle etkileşimini ve çevreye ilişkin psikiyatrik tedavi ve bakımı ifade etmektedir (Insel, 2009). Toplum ruh sağlığının temel amacı ruh sağlığının korunması, ruhsal hastalıkların önlenmesi, ruhsal hastalıkların erken tanı ve tedavilerinin sağlanması, ruhsal bozukluğa sahip bireylerin rehabilitasyonu ve iyilik halinin devamının sağlanması olarak sıralanmaktadır (Bilge, 2013). Ülkemizde hali hazırda toplum ruh sağlığı merkezleri; sosyal ilişki kuramayan, yaşamlarını sürdürecek bir mesleki uğraş veya beceriye sahip olmayan, tekrarlı hastane yatışları ve damgalanma nedeniyle toplumdan izole olmuş ve ailelerine ciddi bakım yükü getiren ruhsal bozukluğa sahip bireylere rehabilitasyon hizmeti sunmaya devam etmektedir (Bilge et al., 2016) Toplum temelli ruh sağlığı hizmetlerine geçiş hizmet sunumunda kolaylık sağlamakla birlikte beraberinde birçok sorunu da gündeme getirmiştir. Özellikle yetişmiş insan kaynaklarının yetersizliği ve etkin kullanılamayışı, ekip anlayışı ile verilen hizmette; ekipte ve ekip yöneticilerinde hızlı değişmeler, etik ilkelerin ihlali, görevlendirme ile ilgili sorunlar hizmetin kalitesini olumsuz yönde etkileyebilmektedir(Karataş & Çalışkan 2020; WHO 2017). Diğer taraftan ruh sağlığı hizmetlerinin ağır ruhsal hastalıklar ve hastaneye yatmayı gerektiren durumlar dışında kalan kısmının önemli bir bölümünün özel kuruluşlar eliyle sağlanması ruh sağlığı hizmetlerine ulaşmada önemli bir sorundur. Bireyler bu hizmetlerin ücretlerini kendileri finans etmekte böylece ruh sağlığına ulaşmada eşitsizlikler yaşanmaktadır. Ruh sağlığı hizmetlerine erişim birçok insan için sınırlı ve pahalı olmakla birlikte bu salgın sırasında erişim engelleri

ve sağlık eşitsizlikleri muhtemelen daha da kötüleşmektedir. Bu durumun ruhsal sağlık hizmetlerinin sürdürülebilirliğini etkilediği ve pandemi döneminde de olumsuz etkileyeceği şüphesizdir.

2011 de yayınlanan Ulusal Ruh Sağlığı Eylem Planı'nda (2011-2023) belirtilen ruh sağlığı politikaları reformu ile birtakım olumlu sonuçlar alınsa da ruh sağlığı hizmetleri kalitesi, planlanması, örgütlenmesi, insan gücü ve finansmanı açısından yeterli değildir ve geliştirilmesi gerekmektedir.

Pandemi öncesi dönemde ruh sağlığı hizmetlerinde artmış bir yoğunluk ve yetersiz hizmet sunumu zaten mevcut iken pandeminin getirdiği yük bu hizmetlerin sunumunu ciddi oarnda olumsuz etkileyecektir. Toplum ruh sağlığı merkezleri ancak mevcut kayıtlı hastalarının tedavi ve takiplerini sağlayabilmektedir. Dolayısı ile toplumda yaşanacak artmış ruh sağlığı ihtiyaçlarına cevap verme konusunda fiziksel şartlar ve insan kaynakları açısından tamamen yetersizdir. Bu merkezlerin temel amaçlarından biri olan ruh sağlığının korunması ve erken tanı hizmetleri ise zaten verilememektedir. Bu nedenle pandemi sonrası tüm dünyada beklenen bir ruh sağlığı krizi ülkemizde daha yoğun olarak hissedilebilecektir.

Ruh Sağlığı Hizmetlerinde İnsan Kaynakları

Ruh sağlığı hizmetleri ruh sağlığı profesyonelleri tarafından yürütülmektedir. Yapısı gereği ruh sağlığı hizmetleri yetişmiş insana en fazla ihtiyaç duyulan bir alandır. Çünkü tedavi ve rehabilitasyon süreçleri görüşmeler, terapiler, grup çalışmaları, psiko-eğitimler, iş-uğraş terapileri aracılığıyla sağlanmakta ve uzun bir zamana yayıldığından süreklilik arz etmektedir.

Etkin bir ruh sağlığı hizmetini değerlendirmede kullanılan indikatörler arasında; psikiyatr hekim sayısı, psikiyatri hemşiresi, sosyal çalışmacı, psikolog sayıları, psikiyatri hasta yatağı sayısı, ayakta veya yatarak sunulan psikiyatri hizmetleri, intihar hızı, psikoterapötik ilaç kullanma oranı ve genel bütçeden ruh sağlığı hizmetlerine ayrılan pay sayılmaktadır (Akarçay 2013).

Dünya sağlık örgütü Ruh Sağlığı Atlası Projesi ile dünyadaki politikalar, planlar, finansman, bakım sunumu, insan kaynakları, ilaçlar ve bilgi sistemleri gibi ruh sağlığı kaynakları hakkında veri toplamak ve yaymak için tasarlanmış bir projedir. Ruh Sağlığı Atlası Projesi 2001 yılında başlamış ve veriler 2005, 2011, 2014 ve 2017' yıllarında güncellenmiştir. Bu veriler ışığında 2017 yılında 100.000 kişiye düşen psikiyatri hasta yatak sayıları, psikiyatrist hekim sayısı, psikiyatri hemşiresi sayısı ve psikolog sayısı hesaplamaları Tablo 1.' de verilmiştir.

Tablo 1. Bazı Avrupa Ülkelerinde ve Türkiye'de 100.000 Kişiye Düşen Psikiyatri Hasta Yatak Sayıları, Psikiyatrist Hekim Sayısı, Psikiyatri Hemşiresi Sayısı ve Psikolog Sayısı

Ülke	Hasta yatağı sayısı(genel hastaneler)	Hasta yatağı sayısı(akıl hastaneleri)	psikiyatr sayısı	psikiyatri hemşiresi sayısı	psikolog sayısı
Fransa	22.34	6.98	20.91	98.02	48.70
İtalya	Veri yok	8.96	5.98	23.49	3.80
Romanya	55.04	82.47	5.66	18.71	1.48
Almanya	80.64	55.70	13.20	Veri yok	49.55
Bulgaristan	13.81	33.20	7.20	17.74	1.87
Yunanistan	5.70	10.65	5.80	12.75	8.78
Türkiye	4.67	5.16	1.64	150.25	2.54

Kaynak: (World Health Organization, 2017).

Dünya sağlık örgütü 2017 verilerine göre ülkemizde 100.000 kişiye psikiyatr sayısı; 1.64, 100.000 kişiye düşen psikiyatri hemşiresi sayısı; 150.25 ve 100.000 kişiye düşen psikolog sayısı; 2.54'dür (Karataş, 2020). Burada görülen psikiyatri hemşiresi oranı; Psikiyatri kliniklerinde çalışan hemşire sayısına göredir. Alana özgü eğitim almış hemşireleri temsil etmemektedir. Psikiyatri hemşiresi ünvanı ile alan eğitimi almış psikiyatri hemşiresi sayısı 2011 verilerine göre 2.2'dir(Çakmak & Konca 2019). COVID- 19 salgınından en çok etkilenen ülkelerden biri olan İtalya da ise 100.000 kişiye düşen psikiyatr sayısı; 5.98 100.000 kişiye düşen psikiyatri hemşiresi sayısı; 23.49 ve 100.000 kişiye düşen psikolog sayısı; 3,80'dir(WHO 2017) . 20 OECD ülkesinin verilerinin ortalaması ise 100.000 kişiye düşen psikiyatri hasta yatağı sayısı; 31,27, 100.000 kişiye düşen psikiyatr sayısı; 10,29, 100.000 kişiye düşen psikiyatri hemşiresi sayısı; 45,58 ve 100.000 kişiye düşen psikolog sayısı; 13,13'tür (Çakmak & Konca 2019; WHO 2017). Buradan da anlaşılacağı üzere ülkemizde ruh sağlığı alanında yetişmiş insan gücü oldukça yetersizdir.

Ruh sağlığı alanında hizmet veren insan gücünün yetersiz olması ile birlikte özellikle psikiyatrist hekimlerin özel ve kamu sektörü dağılımında da bir dengesizlik söz konusudur. Hekimlerin yaklaşık % 30'u özel sektörü tercih etmektedir (Çakmak & Konca 2019). Bireylerin özel sektörde tedavi olabilmeleri için sağlık harcamalarına ciddi bir bütçe ayırmaları gerekebilir. Özellikle psikiyatrik hastalıklarda tedavi ve terapi süreçlerinin uzun olması ve seanslar halinde hizmet sunulması, her seansta ücret ödenmesi kişisel maliyeti olumsuz olarak etkiler. Bu durum hastaların finansal yetersizlikler nedeniyle hekim veya psikoloğa ulaşmasının önünde önemli bir engeldir. Ruh sağlığı hizmetleri alanında yaşanan bu olumsuzluklar, sadece hastaların hizmete ulaşmasını etkilememekte; aynı zamanda sağlık profesyonellerinin fazla mesai harcamalarına da neden olmaktadır. Alan

itibariyle farklı donelerin geçerli olduğu ruh sağlık hizmetleri, yetişmiş işgücünün daha fazla efor sarf etmesini gerekli kılmaktadır.

Sağlık kuruluşları, kesintisiz hizmetin verildiği, ertelenemeyen ve öngörülemeyen bir iş yükünün var olduğu işletmelerdir. Pandemi süreci sağlık sektörünün içinde bulundurduğu dinamikleri daha agresif bir şekilde hayatımıza sokmuş, bu durum da sağlık çalışanlarına olan ihtiyaç arttırmıştır. Sağlık çalışanları, diğer çalışanlara oranla hem işe adaptasyon hem de iş verimi açısından olumsuz yönde etkilenmiş, süreç yönetiminin dinamikleri değişmiştir.

Pandemi sürecinde tüm dünyada sadece sağlık kurumları açısından değil, tüm kurumlar açısından en değerli kaynak, sağlık insan gücü olmuştur. Covid-19 Pandemisi sağlık çalışanlarını hem fizyolojik hem de psikolojik bir savaşın içine sokmuştur. Sağlık çalışanlarının hem hastaların tedavileri hem de kendi sağlıklarıyla ilgili anksiyete düzeylerinin yüksekliği; yaptıkları işte verim düşüşü yaşanmasına neden olabilir. Bu durumun yapılan işin etkinliğini ve işgücünün motivasyonunu da olumsuz yönde etkilemesi mümkündür. İşgücünün motivasyon eksikliği beraberinde işe devamsızlık ve işten ayrılmaları da tetikleyen bir unsurdur. Bu nedenle uygulamada yer alan insan kaynakları yönetim anlayışının değişen koşullara bir an önce adapte edilmesi ve performans artışı için gerekli düzenlemelerin yapılması gerekmektedir.

1980'lerden önce özellikle sağlık sektöründe daha az öneme sahip olan bazı meslekler, teknolojinin hayatımıza girmesi, ekonomik yapıda yaşanan dönüşümler, çalışma biçimlerinin değişmesi gibi nedenlere bağlı olarak öne çıkmaktadır. Teknoloji alanında yaşanan gelişmeler, çoğu alanda olduğu gibi insan kaynakları yönetimi alanında da sürdürülebilir uygulamaları hayatımıza dâhil etmiştir. Küreselleşmenin meydana getirdiği bu değişimler, insan kaynakları yönetimi konusunda da farklı uygulamalara yönelmeyi gerekli kılmıştır. Pandemi sürecinde birçok meslek grubu işlerini uzaktan ve on-line olarak devam ettirmeyi tercih etmişlerdir. Bu anlamda uzaktan tedavi, tele-tıp, uzaktan terapi, yapay zeka uygulamaları gibi teknolojik unsurlar insan kaynakları yönetimine alternatif çözümler olarak sunulabilmektedir.

Her ne kadar teknolojinin hayatımıza sokmuş olduğu yenilikler modern hayatta bize bir takım avantajlar getirse de, diğer taraftan kişilerin stres seviyesinin artması, yalnızlaşma vb. nedenlerden dolayı ruh sağlığı üzerinde olumsuz etkiler yarattığı artık kabul gören bir gerçektir.

Özellikle çalışma hayatı içinde aktif olarak yer alan bireyler, evde çalışma düzeninin stresinden, yetişmesi gereken işlerin aksamasından, mesai saatlerinin düzensizliğinden ve çalışmaları için harcadıkları ekstra zamandan, hareketsizlikten her geçen gün daha fazla şikâyet eder hale

gelmişlerdir. Bu durum, hem evlerinden çalışan hem de zorunlu olarak işine aktif devam etmek zorunda olan kişilerin ruhsal bakımdan desteklenmesi gerektirmekte ve ruh sağlığı hizmetlerine olan talebi arttırmaktadır.

Sonuç Ve Öneriler

COVID- 19 bağlamında baktığımızda pandemi sürecinde birincil olarak hastalığın kendisi, hastalığa yakalanma, enfekte kaynaklara maruz kalma, enfekte aile üyeleri, sevdiklerinin kaybı ve karantinada olma gibi stresörler, ikincil olarak ekonomik kayıplar, eğitimde aksama, kaynaklara ulaşamama, dezavantajlı grupta olma (kadın, yaşlı, ruhsal ve fiziksel hastalık sahibi olma vb.) gibi stresörler birçok ruhsal probleme (depresyon, anksiyete, psikosomatik meşguliyetler, uykusuzluk, artan madde kullanımı ve aile içi şiddet vb) neden olabilmektedir (Egede et al., 2020; Jakovlieviç et al., 2020; Holmes et al., 2020; Dong & Bouey 2020). Bazı bireylerin ruhsal hastalıklara ilgili hastane ihtiyacı olabilirken bazılarının da diğerleri iyiliği teşvik etmek ve başa çıkmayı geliştirmek için tasarlanmış destekleyici müdahalelere ihtiyacı olabilmektedir. Pandemi bir sağlık krizi olarak halen devam etmektedir ancak pandeminin hız kesmesi, aşılamanın başlaması, sınırlamaların kaldırılması ile birlikte küresel olarak bir ruhsal sağlık krizinin de yaşanacağı öngörülmektedir (Parrish, 2020). Sağlık krizini başarılı bir şekilde yöneten ülkemiz ilerleyen zamanlarda bu yeni krizle karşı karşıya kalacaktır. Normal şartlarda yetersiz, ulaşımı zor ve maliyeti yüksek olan ruh sağlığı hizmetleri bir an önce bu krize hazır hale getirilmelidir.

Covid -19 Pandemisi bize insan kaynakları planlamasının ne kadar önemli ve gerekli olduğunu bir kez daha hatırlatmıştır. Uygun sayıda işgücünün doğru şekilde istihdamının sağlanması olarak özetleyebileceğimiz insan kaynakları planlaması, günün değişen koşulları çerçevesinde yeniden revize edilmeli, uzun vadede uygulanacak stratejik planlamalar da geliştirilmelidir.

İçinde bulunduğumuz süreçte, sadece ülkemizde değil tüm dünya genelinde sağlık insan gücüne olan ihtiyaç artmıştır. Ruh sağlığı alanında sağlık profesyonellerinin aldıkları eğitimin süresi maalesef ki çok uzun bir süreci içermektedir. Bu bakımdan bir değerlendirme yaptığımızda; insan kaynakları planlamasının sağlık politikalarında öncelikli bir konu haline gelmesi kaçınılmaz gibi gözükmektedir.

Sağlık politikaları bakımından önemli bir diğer konu da sağlık hizmetine kolay ulaşılabilirliğin sağlanmasıdır. Bu kapsamda ülkemizde 2003 yılında uygulamaya giren *Sağlıkta Dönüşüm Programı*nın önemli bileşenlerinden biri olan *Kolay Erişimli Sağlık Hizmeti Sistemi* uygulaması sayesinde ülkemizde sağlık hizmetlerine ulaşım gerçekten büyük yol kat etmiştir. Ancak pandemi sürecinin uygulanan politikaların daha da genişlemesini gündeme getirdiği bir gerçektir.

Özellikle COVID- 19 pandemisi nedeniyle artmış olan ruhsal sağlık hizmeti ihtiyacının karşılanması ve sürdürülebilmesi için alana ciddi yatırımlar ve yetişmiş insan gücü takviyesi yapılması şarttır. Yetişmiş işgücünün motivasyonu için insan kaynakları uygulamaları içinde yer alan ücret artışı, terfi vb. ücret yönetimi uygulamaları devreye sokulabilir.

Bu bağlamda pandemi sürecinde deneyimlediğimiz bir dizi teknoloji tabanlı yaklaşım, toplumun ihtiyaç duyulan ruhsal bakımı almasını sağlamak için engellerin aşılmasına yardımcı olabilir. Giderek artan bir şekilde ruhsal sağlık hizmetlerinin sunumunda, tele tıp veya on- line görüşmeler gündeme gelmiştir (Egede et al., 2015) Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda birçok psikiyatrik bozukluğun tedavisinde teletıpın güvenliğini ve etkililiğini açıkça göstermektedir (Egede et al., 2015; Richardson et al., 2009) . Teletıp uygulamaları hasta ve çalışan memnuniyeti (Egede et al., 2018; Pfefferbaum et al., 2020) ve hizmet sağlayıcılar açısından maliyet etkinliği (Egede et al., 2018; Pfefferbaum et al., 2020) konusunda güçlü kanıtlara sahiptir. Genel olarak, bakıldığında psikoterapi, ilaç yönetimi, vaka yönetimi, destekleyici danışmanlık, psikoeğitim ve profesyonel denetim ve eğitim sağlamak için teletıp kullanımı önerilebilir.

Çoğu Covid-19 vakasının, ruh sağlığı eğitimi çok az olan veya hiç olmayan çalışanlar tarafından sağlık hizmeti ortamlarında tespit edildiği ve tedavi edildiği düşünüldüğünde, bu ortamlarda ruhsal değerlendirmelerin yapılabilmesi adına bazı girişimlerde bulunulması gerekebilir. Özellikle sahada aktif olarak çalışan ilk müdahale ekipleri ve sağlık profesyonelleri başta olmak üzere tüm sağlık ekibine psikososyal konularla ilgili eğitim ve öğretim sağlanmalıdır. Eğitimlerin hizmet içi eğitim, çevrimiçi eğitim vb. araçlarla bir an önce verilmesi sağlanmalıdır. Ayrıca ruh sağlığı alanında çalışan özel hastaneler ve klinikler, dernekler, sivil toplum kuruluşları ve meslek örgütleri direkt olarak ya da sosyal destek projeleri ile alana katkı sunabilmelidirler.

KAYNAKLAR

1. WHO.(2020) Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19- 11 March 2020. *Available from: https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-sopening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march2020*. (Erişim tarihi 15.03.2021)

2. Egede, L.E., Ruggiero, K.J., Frueh, B.C. (2020) Ensuring mental health access for fulnerable populations in COVID-19 era. *J Psychiatr Res.* Oct; 129:147–148. doi: 10.1016/j.jpsychires.2020.07.011

3.Jakovljevic, M., Bjedov, S., Jaksic, N., Jakovljevic, I. (2020) COVID-19 Pandemia and Public and Global Mental Health from the Perspective of Global Health Securit. *Psychiatr Danub*. 32(1):6-14. doi: 10.24869/psyd.2020.6.

4.Holmes, E.A., O'Connor, R.C., Perry, V.H., Tracey, I., Wessely, S.(2020) Multidisciplinary research priorities for the COVID-19 pandemic: a call for action for mental health science. *Lancet Psychiatry.* 7(6):547–560.

5.Panchal, N. (2020) The Implications of COVID-19 for Mental Health and Substance Use. *https://www.kff.org/coronavirus-covid-19/issue-brief/the-implications-of-covid-19-for-mental-health-and-substance-use/* (Erişim tarihi 15.03.2021)

6.Dong, L., Bouey, J. (2020) Public mental health crisis during COVID-19 pandemic. China. *Emerg Infect Dis.* vol 26; original publication date 3/20/2020 https://doi.org/10.3201/eid2607.200407 (Erişim tarihi 15.03.2021)

7.Hawryluck, L., Gold, W.L., Robinson, S., Pogorski, S., Galea, S., Styra, R., (2004). SARS control and psychological effects of quarantine, Toronto, Canada. *Emerging Infectious Diseases*, 10(7), 1206–1212. doi: 10.3201/eid1007.030703

8.Wu, P., Fang, Y., Guan, Z., Fan, B., Kong, J., Yao, Z., Liu, X., Fuller, C. J., Susser, E., Lu, J., Hoven, C. W. (2009). The psychological impact of the SARS epidemic on hospital employees in China: exposure, risk perception, and altruistic acceptance of risk. *The Canadian Journal of Psychiatry,* 54(5), 302-311. doi: 10.1177/070674370905400504

9.Mental Health Policies and Action Plans. (2007) Geneva, World Health Organization, 2007 (http://www. who.int/mental_helath/policy/services/en/index.html (Erişim tarihi 15.03.2021)

10.Llopis, E.J. (2007). Mental Health Promotion: Concepts and Strategies for Reaching the Population. *Health Promotion Journal of Australia* , 18 (3), 191-197.

11.Songur, C., Saylavcı, E., Kıran, Ş. (2017). Avrupa'da ve Türkiye'de Ruh Sağlığı Hizmetlerinin Karşılaştırmalı Olarak İncelenmesi. *Social Sciences Studies Journal*, 3(4), 276-289.

12.Çakmak, C., Konca, M . (2019) Seçilmiş OECD Ülkelerinin Ruh Sağlığı Hizmetleri Etkinliğinin Değerlendirilmesi. *Anemon Muş Alparslan Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi* 2019 7(2) 51–56 http://dx.doi.org/10.18506/anemon.426087

13.Sağlık Bakanlığı (2011) Ulusal Ruh Sağlığı Eylem Planı 2011-2023. http://www.saglik.gov.tr/TSHGM/dosya/1-73168/h/ulusal-ruhsagligi-eylemplani.pdf

14.Özden, S.A., Çoban, A.İ. (2018) Toplum ruh sağlığı merkezlerinde çalışan profesyonellerin gözünden toplum temelli ruh sağlığı hizmetleri. J Psychiatric Nurs. 9(3):186-194 DOI: 10.14744/phd.2018.00922

15. Erol N, Kılıç, C. Ulusoy, M. Keçeci, M., Şimşek, Z. (1998) Türkiye Ruh Sağlığı Profili Raporu, T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Eksen Tanıtım Ltd.Şti., Ankara, 1998

16.Saruç, S., Kılıç, A.K. (2015) Toplum Ruh Sağlığı Merkezinden Hizmet Alan Hastaların Sosyal Profili Ve Merkezde Verilen Hizmetler. *Toplum ve Sosyal Hizmet*. 26(2);53-69

17.Karataş, S.(2020) Dünden Bugüne Psikiyatri Hemşireliği ve Toplum Ruh Sağlığı Hizmetlerinin Sunumunda Yaşanan Etik Sorunlar. *Journal of Medical Sciences* 1(3) 34-38 doi:10.46629/jms.2020.2

18. Insel,T.R. (2009) Translating scientific opportunity into public health impact: a strategic plan for research on mental illness Arch Gen Psychiatry. 66(2):128-133. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2008.540

19. Bilge A. (2013). Toplum Ruh Sağlığı. Ruh Salığı ve Hastalıkları Hemşireliği Bakım Sanatı".(Editörler Çam O, Engin E.) 1. Baskı, İstanbul Tıp Kitapevi, Kayhan Matbaa; 2013, s.889-900.

20.Bilge, A., Mermer, G., Çam, M.O., Çetinkaya, A. Erdoğan, E., Üçkuyu, N. (2016) Türkiye'deki Toplum Ruh Sağlığı Merkezlerinin 2013-2015 Yıllarının Profili. Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2(2);1-5

21.Karataş, S. Çalışkan, B.B. (2020) Toplum Ruh Sağlığı Modelleri: Dünyada ve Türkiye'deki Mevcut Durum Community Mental Health Models in the World and the Current Situation in Turkey .*Turkiye Klinikleri J Intern Med*. 5(1):34-41 DOI: 10.5336/intermed.2019-70877

22. WHO Mental Health ATLAS 2017. https://www.who.int/mental_health/evidence/atlas/profiles-2017/TUR.pdf?ua=1 (Erişim 20.03.2021)

23.Akarçay, D. (2013). Türkiye'de Yürütülen Ruh Sağlığı Hizmetleri Politikalarının Değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi. Hacettepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü. Ankara

24. Parrish, E. (2020) The next pandemic: COVID-19 mental health pandemic. *Perspect Psychiatr Care* . Jul;56(3):485. doi: 10.1111/ppc.12571.

25.Egede L.E., Acierno, R., Knapp, R.G., Lejuez, C., Hernandez-Tejada, M., Payne, E., Frueh, B.C. (2015) Psychotherapy for depression in older veterans delivered via telemedicine: a randomized non-inferiority trial. *The Lancet Psychiatry.* 2:693–701.

26.Richardson, L.K., Frueh ,B.C., Grubaugh, A.L., Egede, L., Elhai, J.D.(2009) Current directions in videoconferencing tele-mental health research. *Clin. Psychol. Sci. Pract.* 16:323–338.

27.Egede, L.E., Dismuke, C.L., Walker, R.J., Acierno, R., Frueh, B.C.(2018) Cost-effectiveness of behavioral activation for depression in older adult veterans: in person care versus telehealth. *J. Clin. Psychiatr.* 2018;79 pii: 17m11888.

28. Pfefferbaum, B., North, C.S. (2020) Mental Health and the Covid-19 Pandemic. *N. Engl J Med* 383:510-512. DOI: 10.1056/NEJMp2008017

Bölüm 37

TEMPOROMANDİBULAR EKLEM RAHATSIZLIKLARIN TEDAVİSİNDE KULLANILAN MULTİDİSPLİNER TEDAVİ YÖNTEMLER

Sadeq Mohammed Taqi FADHIL[1]
Emre MUMCU[2]

1 Dr. Öğr. Üye., Ankara Medipol Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi AD,
2 Prof. Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi AD, ORCID: 1- 0000-0001-8365-3370 2- 0000-0002-3791-6472

1. Giriş

Temporomandibular eklem (TME) rahatsızlıkların etiyolojisi çok faktörlüdür, parafonksiyonel oral alışkanlıklar, psikososyal davranışsal değişiklikler ve postüral dengesizlik gibi faktörlerle ilişkili de olabilir. TME rahatsızlıkları olan bireylerin kas motor aktivitesi, duyarlılaşma mekanizmaları ve refleks adaptasyonunun bir sonucu olabilir. Parafonksiyonel alışkanlıklar, nöromüsküler faktörler ve psikososyal faktörler (anksiyete, depresyon ve yorgunluk) TME rahatsızlıkların belirti ve semptomlarının gelişiminde ve korunmasında rol oynar. Bu nedenle, sadece cerrahi tedavi ve biyomedikal faktörleri dikkate alan tedaviler geri dönüşü olmayan değişiklikleri teşvik edebilir. TME rahatsızlıkların tedavisinde koruyucu, kişisel bakım, konservatif tedavi, cerrahi ve biyomedikal tedaviler ile birlikte multidispliner olarak uygulanmalıdır. TME rahatsızlıkların koruyucu, kişisel bakım ve fizik tedavi stratejilerini içeren konservatif yöntemler, invaziv tedavilere tercih edilebilir(Navrátil et al., 2014; Pimentel, Bonotto, & Hilgenberg-Sydney, 2018). Kendi kendini yöneten klinik protokoller, yeterli tanıdan sonra TME rahatsızlığı olan hastalarda başlangıç tedavisi olarak, konservatif ve invazif olmayan bir yaklaşım olarak kullanılır. Herhangi bir kronik ağrı tedavisinin temel amacı ağrıyı azaltmak ve yaşam kalitesini arttırmaktır. Kişisel bakım tekniklerinin çeşitliliği; çene egzersizleri (germe ve gevşeme gibi); masaj, termal terapi, diyet tavsiyesi, beslenme ve parafonksiyonel davranış belirlemesini gibi eğitimleri kapsamalıdır(Craane, Dijkstra, Stappaerts, & De Laat, 2012; Michelotti, Iodice, Vollaro, Steenks, & Farella, 2012; Pimentel et al., 2018).

2. Multidispliner Tedavi Yöntemleri

2.1. Hasta Eğitimi ve Kişisel Bakım

TME rahatsızlıkların tedavisinin etkinliğini arttırmak için hastanın eğitimi büyük önem kazanmaktadır. Kişisel bakım ve hasta eğitiminde klinik protokol;

1- Kişisel egzersiz: Açma, laterale, protrizyona ve kapma hareketleri gibi egzersizlerinin yapılması. *Diyafragmatik solunum ile gevşeme egzersizleri*: Bir eliniz göğüste, diğer elinizi karnın üzerinde dururken nefes verme, nefes alma mekanizmasının sadece pozisyon ve el hareketi ile fark edilerek her 2 saatte bir 5 dakika yapılmalıdır. *Germe egzersizleri*: İlk ağrı hissi duyana kadar ağzınızı yavaşça açın. Başparmağı üst çeneye, yaklaşık olarak premolar bölgesine ve alt çeneye işaret parmağını da premolar bölgesine yerleştirerek hafif bir basınçla biraz daha açın. Teknik, her gün, her 2 saatte bir, çeneyi bir dakika boyunca üst üste altı kez yerinde tutarak yapılmalıdır. *Mobilizasyon egzersizleri*: Mümkünse diski yeniden yakalamak için mandibular

lateralize hareketleri uygulayın. Sonra dişler arasında küçük bir nesne tutarak hafifçe protrüzyon ve retrüzyon hareketleri yapın.

2- Termal yöntemler: Ağrıyı hafifletmek, kas tonusunu geliştirmek ve mandibular kasları gevşetmek içini hastalara ağrılı kas üzerine günde 3 kez 15 dakika nemli ısı torbası yerleştirmeleri tavsiye edilmelidir.

3- Diyet ve beslenme: Orofasiyal bölgedeki ağrının azaltılması ve çene kilitlenmesi yaşayan hastalarda ilk kilitlenme döneminde, kalın kıvamlı sert yiyeceklerden kaçınılmalı ve yumuşak yiyecekleri yavaş yavaş, küçük parçalar halinde yemeye ve çift taraflı dikkatli çiğneme yapmaları önerilmelidir.

4- Kişisel mesaj: tetik noktasına uygulanan mesaj, lokal kan dolaşımının iyileşmesini sağlayarak ağrı ve kas gerginliğini hafifletir, bu da mandibular fonksiyonda iyileşmeye katkıda bulunur. Hastalara, masseter ve temporal kas bölgesine günde 3 kez, işaret, orta ve yüzük parmakları kullanılarak yapılan dairesel hareketlerle iki taraflı masaj yapmaları önerilmelidir.

5- Parafonksiyonel alışkanlıklardan kaçınma: Parafonksiyonel alışkanlıklar ağrıyı şiddetlendirir. TME rahatsızlıklarının belirti ve semptomlarının gelişimi ve sürdürülmesinde rol oynarlar. Bu nedenle, eklem üzerine gelen stresleri azaltmak için, hastaya, kalem ısırma, tırnak yeme ve parmak emme gibi alışkanlıklardan kaçınması söylenmelidir. Gerekirse uygun apareyler uygulanarak bu davranışların önüne geçilmelidir.

6- Çiğneme kaslarının dinlendirilmesi: Aşırı mandibular hareketlere neden olan sakız gibi yapışkan yiyeceklerden kaçınmak. Çenenin dinlenme esnasında dişler istirahat konumda kalarak asla birbirine temas etmemelidir. Çene postüral pozisyonda tutulmalı, dişler ayrılmalı ve istemsiz bir kas kasılmasından kaçınılmalıdır. Konumu öğrenmek için tekrar tekrar "N" harfini söyleyin ve dili üst kesici dişlerin arkasında, dudaklar hafifçe temas edecek şekilde bu konumda tutun. Dinlenirken çenenize yaslanmaktan kaçının. Özellikle esneme veya şarkı söylerken maksimum bukkal açıklığınızı sınırlayın.

7- Postür düzeltme: Bir fizyoterapist ile duruş eğitimi, simetrik baş ve boyun duruşlarını iyileştirmek için farkındalık eğitimi ve diyafragmatik nefes alma eğitimi önerilmelidir.

Uykunun düzenlemesi: Uyku başlangıcı, pozisyon odaklı gevşeme eğitimi ve uyku sırasında baş ve boynu destekleyen yastığın nasıl konumlandırılması öğretilmelidir (Brantingham et al., 2013; Campi, Camparis, Jordani, & Gonçalves, 2013; Durham et al., 2016; Giro et al., 2016; Pimentel et al., 2018; Wright & Klasser, 2019).

2.2. Psikoterapi

Temporomandibulareklemağrısınınbiyopsikososyalkavramsallaştırılmasına dayanarak, TME rahatsızlıklar yönetiminde çeşitli davranışsal ve psikolojik tedaviler uygulanmıştır. Son yirmi yılda, psikososyal faktörler (anksiyete, depresyon, stres) temporomandibular bozukluğun başlangıcı ve sürekliliğine etkili olduğu kabul edilmiştir. Bilişsel davranış terapisi, gevşeme eğitimi ve hipnoterapi, kronik TME ağrısı olan hastalara yardımcı olabilecek yöntemlerden bazılarıdır. Hasta, zevk aldığı aktivitelere katılabilmek için günlük aktivitelere ayak uydurmayı öğrenerek daha iyi baş etme becerileri geliştirebilir (Orlando, Manfredini, Salvetti, & Bosco, 2007).

Psikolojik değerlendirmeler tipik olarak klinik görüşme ve kendi kendine uygulanan değerlendirme formlarının bir kombinasyonunu içerir. Bu durumda amaç, fiziksel ve duygusal problemlerin potansiyel kaynaklarını, işlevsiz davranış kalıplarını ve bu semptomlar nedeniyle mevcut sıkıntı ve bozulmayı tanımlamak, tanısal ve istatistiksel manuel kriterlere göre ruh sağlığı tanılarını tanımlamak için bir vaka kavramsallaştırması geliştirmektir(Association, 2013; Vlaeyen, Morley, Linton, Boersma, & de Jong, 2012).

Biyopsikososyal açıdan, psikolojik değerlendirme ve müdahalenin rolü, psikososyal faktörlerin her bir kişi için tedavi ve sonuçları etkilediği ölçüde tüm tıbbi durumların tedavisinin ayrılmaz bir parçasıdır. Depresyon, anksiyete, stres ve ağrı eşiği gibi faktörlerin tümü ağrı sonuçlarıyla ilişkilendirilmiştir. Sonuç olarak, mevcut olduğunda, bu faktörlerin birlikte veya tıbbi müdahalelerden önce ele alınması çok önemlidir. En azından, psikolojik müdahaleler hastaları tıbbi müdahalelere hazırlayabilir ve hastalara durumları hakkında gerçekçi beklentiler ve perspektifler verebilir(Gritzner, Jackson, Strigo, & Spiegel, 2019).

Ağrı sorununu kavramsallaştırmaya özgü olarak, kapsamlı psikolojik değerlendirmeler tipik olarak hem klinik görüşmeden hem de aşağıda ayrıntıları verilen spesifik ağrı psikolojisi değerlendirmelerinden bilgi alır. Psikolojik bir sorunun nasıl tanımlandığına benzer şekilde, amaç; psikolojik semptomların ağrı durumlarıyla nasıl etkileşime girebileceğini (ör. kaygı ve kas gerginliği; hareket korkusu ve dekondisyon oluşturma) ve ağrı durumları (somatik semptom bozukluğu, hastalık anksiyete bozukluğu, konversiyon bozukluğu) ile ilgili olduğu için akıl sağlığı tanılarının varlığını teşhis etmek. Tanısal ve istatistiksel manuel tanıya ek olarak, işlevsiz davranış kalıpları ağrıyı şiddetlendirebilir ve korkudan kaçınma, ağrı felaketi, zayıf uyku, kötü baş etme stratejileri, uzun süreli iyileşme ve tıbbi tedaviye uyum gibi tedavi hedefleri için tanımlanabilir. Bu tür yöntemler ağrıyı sürdürerek şiddetlendirebilir ve yaşam kalitesini azaltabilir(Gritzner et al., 2019).

2.3. Farmakoterapi

Temporomandibular bozukluğu olan hastaların farmakolojik tedavisi genellikle ampiriktir ve bu farmakolojik tedaviler büyük ölçüde uzman görüşüne dayanmaktadır. Temporomandibular bozukluk ile ilişkili altta yatan ağrıyı tedavi etmek için birkaç ilaç sınıfı kullanılabilir. Temporomandibular bozukluğun tedavisi için tipik olarak birkaç ilaç reçete edilmesine rağmen, birçoğunda bu spesifik patoloji için kanıt yoktur. Ancak diğer kas-iskelet sistemi koşullarında etkilerini kanıtlamışlardır(Gauer & Semidey, 2015; J. P. Okeson, 2019; Wright & Klasser, 2019). Farmakolojik tedavi, temporomandibular bozukluklarla ilişkili bazı semptomların yönetimine yardımcı olabilir. Hastalar, ilaçların genellikle sorunlarına bir çözüm sunmadığı veya tedavi etmediğinin farkında olmalıdır. Bununla birlikte, uygun fizik tedavi ve kesin tedavilerle birlikte ilaç tedavisi birçok soruna daha eksiksiz bir yaklaşım sunabilir. Temporomandibular bozukluğun tedavisi için kullanılan en yaygın farmakolojik ajan sınıfları arasında steroid olmayan antienflamatuar ilaçlar (NSAID'ler), kortikoidler, analjezikler, kas gevşeticiler, anksiyolitikler, trisiklik antidepresanlar (TCA'lar), gabapentin ve lidokaindir. Bu ilaçların bazıları temporomandibular bozukluğun eklem ağrısını tedavi etmek için kullanılır ve bazıları ise kas ağrısının tedavisinde daha etkilidir(Agius, Jones, & Muscat, 2013; Firmani, Miralles, & Casassus, 2015; Gewandter et al., 2016; J. Okeson, 1992, 2013; J. P. Okeson, 2019). NSAID'ler, temporomandibular eklem üzerinden dermise uygulanabilen topikal bir transdermal formülasyonda da (diklofenak %1 krem) kullanılabilir. Bu, temporomandibular eklemin hemen üzerindeki deri üzerine küçük bir bölgeye uygulanabilir. Steroid olmayan bir anti-enflamatuar ilaç yetersiz olduğu düşünülürse, enflamatuar bazlı ağrı tedavisinin başlangıcında kısa bir süre kortikosteroidler kullanılabilir. Kortikosteroid tedavisi sırasında non-steroid anti-enflamatuar ilaçların bir analjezik olarak birlikte kullanılması kontrendikedir(Gauer & Semidey, 2015).

Hastalar tarafından en sık istismar edilen ilaçlar narkotik analjezikler ve anksiyolitiklerdir (sakinleştiriciler). Genel öneri, ilaçlar temporomandibular bozukluklar için endike olduğunda, belirli bir süre için düzenli aralıklarla reçete edilir. Bu sürenin sonunda, kesin tedavinin semptomların giderilmesini sağlayacağı ve ilaca artık ihtiyaç duyulmayacağı umulmaktadır(J. Okeson, 1992).

Analjezikler

Analjezik ilaçlar ağrı iletim işlemini etkiler, böylece hastanın ağrı duyu hissini azaltmaya yardımcı olur. Ağrı azaltma çoğu zaman temporomandibular rahatsızlıklar için destekleyici tedavinin önemli bir parçası olabilir. Analjezikler narkotik veya narkotik olmayan preparatlardır. Narkotik olmayan analjezikler, belirli terapötik eylemleri ve yan etkileri paylaşan

heterojen bir bileşik grubudur. Temporomandibular bozukluk ile ilişkili hafif ile orta derecede ağrı için etkilidirler. Orta derecede ağrı kesici için ilk tercih edilen ilaçlardan biri Tylenol'dür (asetaminofen)(Abbadie & Besson, 1994; Berkman, Brownley, Peat, & Cullen, 2015). Bu ilaç genellikle minimal yan etkilerle hasta tarafından iyi tolere edilir. Prostaglandin sentezini inhibe eden aspirin (salisilat), analjezik bileşiklerin prototipidir. Tüm salisilat ilaçları antipiretik, analjezik ve antienflamatuar etkisine sahiptir, ancak etkilerinde önemli farklılıklar vardır. Hasta aspirine duyarlıysa, asetile edilmemiş bir aspirin, kolin magnezyum trisalisilat (Trilisat) veya salsalat (Disalcid) etkili olabilir. Bir başka analjezik sınıfı, propiyonik asit türevleridir. Bir örnek, kas-iskelet ağrısı için mükemmel rahatlama sağlayabilen ibuprofendir. Ayrıca naproksen, naproksen sodyum, ketoprofen, oksaprozin, meloksikam, etodolak ve diklofenaktar gibi ilaçlarda kas-iskelet ağrıları için mükemmel rahatlatıcılardır. Bu ilaçlar genellikle minimal olumsuz yan etkilerle ağrıyı hafifletir. Nispeten ucuzdurlar ve bazıları hasta tarafından reçetesiz satın alınabilir. Yaygın ve en önemli olumsuz etkisi, gastrointestinal sistem üzerindeki etkisidir. Bu grup ilaçlar, ülsere ve daha sonra mide kanamasına yol açabilen mide erozyonuna neden olur; Bu, yaşlılarda genç insanlardan daha şiddetli olma eğilimindedir. Bu nedenle, mide ülseri veya gastrik özofageal reflü bozukluğu olan hastalar bu ilaçlar üzerinde iyi sonuç vermeyebilir. Gastrik rahatsızlığı azaltmak için hastalarınıza bu ilaçları yiyecekle almasını söylemeniz önerilir. Ağrıyı hafifleten ancak mide rahatsızlığı olan hastalarda, midede asit üretimini azaltmak için bir proton pompası inhibitörü eklenebilir(Berkman et al., 2015; Jick, 1994; J. Okeson, 2013; Ouanounou & Haas, 2015).

Nonsteroidal antienflamatuar ilaçlar

Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, genellikle oral veya enjeksiyon yoluyla uygulanırlar. Oral antienflamatuar ilaçların ana sınıfına steroid olmayan antienflamatuar ilaçlar (NSAID'ler) denir. Bu ilaçlar hafif ila orta derecede enflamatuar durumlar ve akut postoperatif ağrı için etkilidir. NSAID'ler, araşidonik asitten prostaglandinleri sentezlemek için kullanılan bir enzim olan siklooksijenazın (COX) etkisini inhibe ederek çalışır(Berkman et al., 2015; Huang-Lionnet, Hameed, & Cohen, 2018). NSAID'ler birden fazla ilaçla etkileşime girebilir ve istenmeyen bir etkiye neden olabilir. Örneğin, lityum klerensi NSAID'ler tarafından azaltılabilir; NSAID'ler, lityumun serum konsantrasyonunu artırabilir ve bu nedenle toksisiteye neden olabilir(HAAS, 1999). Temporomandibular rahatsızlıkların tedavisinde antienflamatuar bir etki elde etmek için, bu ilaçlar en az 2 hafta boyunca alınmalıdır. Ancak bu ilaçlar (NSAID) diüretikler, gerektiğinden uzun süre ($\geq$ 5 gün) kullanıldığında, beta blokerler ve ACE inhibitörleri gibi antihipertansif ilaçların etkisini azaltabilir(Houston, 1991). Ayrıca, NSAID'nin neden olduğu tromboksan sentezinin inhibisyonu kanın pıhtılaşma yeteneğini azaltır. Kanamada artışa

neden olur. Kanamayı da arttıran diğer ilaçlarla (örn. Warfarin) birlikte kullanıldığında, ciddi kanama veya kanama komplikasyonları olasılığı artar.

Klinik açıdan bakıldığında, Ağrı yönetimi için non-steroid antienflamatuar ilaçların kullanımı, splint tedavisi gibi diğer geleneksel temporomandibular bozukluk cerrahi olmayan müdahalelerle çok olumlu bir şekilde karşılaştırılır. Örneğin, 1 haftalık diklofenak, temporomandibular eklem osteoartritli hastalarda 1 aylık splint tedavisine kıyasla temporomandibular bozukluk semptomlarında önemli iyileşmeler sağlayabilir(Huang-Lionnet et al., 2018; Mejersjö & Wenneberg, 2008; Silva, Gerloni, & Connelly, 2019). Sonuç olarak, kontrendikasyonları olmayan ve günlük nonsteroid antienflamatuar ilaç rejimini tolere edebilen hastalar için, klinisyene temporomandibular bozukluk hastaları için tedavi algoritmasına steroidal olmayan antienflamatuar ilaçlar eklemesi önerilir(Silva et al., 2019).

Kortikosteroidler

Kimyasal olarak kortikosteroidler hormonlara benzeyen ve böbrek üstü adrenal bezlerden salgılanan kortizole çok benzeyen ilaçlardır. Kortikosteroidler, yan etkileri nedeniyle temporomandibular bozuklukların tedavisinde yaygın olarak sistemik kullanım için reçete edilmeyen güçlü antienflamatuar ilaçlardır. İstisna olarak bu güçlü anti-enflamatuar ilaçlar akut şiddetli ağrılı eklem iltihabı veya poliartritlerle ilişkili rahatsızlıkları tedavi etmek için kullanılmıştır(Haddad, 2000). Kortikosteroidler doğrudan temporomandibular eklem içine enjekte edilebilir, oral yoldan alınabilir veya temporomandibular eklem rahatsızlıkları ile ilişkili ağrı ve disfonksiyonu azaltmak amacıyla topikal olarak uygulanabilir. Geleneksel olarak, eklem içi kortikosteroid formülasyonları genellikle temporomandibular eklem içine enjeksiyondan önce lokal anestezik ile seyreltilir. Bu yaklaşımın yumuşak doku atrofisi ve diğer komplikasyon riskini azalttığı öne sürülmüştür(Alstergren et al., 1996; Mountziaris, Kramer, & Mikos, 2009).

Oral kortikosteroidin naproksen gibi bir NSAID ile birlikte kullanılması önerilmektedir. Hastalara genellikle oral kortikosteroidin 4. gününde naprokseni başlatmaları tavsiye edilir. Ya da bu ilaç, hastaya tedavi periyodunun başlarında önemli bir doz sağlayan uygun bir paket içinde sağlanabilir, ardından ilaç durduruluncaya kadar dozlamada kademeli bir azalma verilebilir. Kullanılabilecek bir başka oral anti-enflamatuar ilaç, Ketrodoldir. Ketrodol sadece orta ile şiddetli ağrının kısa süreli tedavisi için endikedir ve kullanımı 5 günden fazla olmamalıdır. Ketrodol, damar ve kas içine uygulanan genellikle hastaların çenesinde gelen akut travma için kullanılabilir(J. P. Okeson, 2019; Wright & Klasser, 2019).

Konservatif tedavinin başarısız olduğu şiddetli eklem ağrısının akut alevlenmesi durumunda, kortikosteroidlerin (yani metilprednizolon) intrakapsüler temporomandibular eklem enjeksiyonu sınırlı bir temelde önerilmiştir. Uzun süreli etkilerle (yani eklem yıkımının ilerlemesi) ilgili

bazı endişeler olmasına rağmen, 6 aylık takip, temporomandibular eklem ağrısını ve radyografik olarak görülebilir dejeneratif değişikliklerin hiç veya minimum düzeyde artmamasıyla disfonksiyonu hafifletmek için iyi görünmektedir(Bjørnland, Gjaerum, & Møystad, 2007).

Kas gevşeticiler

Kas gevşeticiler genellikle iki farklı durumun tedavisi için endikedir: üst motor nöron sendromlarından spastisite ve kas ağrısı veya periferik kas-iskelet sistemi hastalıklarından kaynaklanan spazmlar veya bel ağrısı gibi yaralanmalar. Mevcut kullanımdaki kas gevşeticilerin değişken etki mekanizmaları, etkinliği ve yan etkileri vardır. En yaygın yan etkiler uyuşukluk ve bulantıdır. Kas gevşeticiler, öncelikle beyin sapının lateral retiküler bölgesinde, kas gerdirme refleksleri ile ilişkili nöronal aktiviteyi etkiler. Merkezi aracılı etki mekanizmaları klinik olarak anlamlı periferik terapötik etki gösterebilir(Kobayashi, Hasegawa, & Ono, 1996; Wright & Klasser, 2019). İskelet kası tonunu azaltmak için kullanılan kas gevşeticiler, temporomandibular bozukluklarla ilişkili sözde artmış kas aktivitesini azaltmak için reçete edilir. Tüm bu ilaçların oral dozları, deneysel kas gevşetici aktivitesini sağlamak için gereken seviyelerin oldukça altındadır. Bu nedenle, bazı araştırmacılar kas gevşetici aktivitelerinin sadece yatıştırıcı etkileri ile ilişkili olduğu sonucuna varmaktadır(Dionne, 1997). Bazı merkezi iskelet kası gevşeticileri analjeziklerle kombinasyon halinde mevcuttur. Temporomandibular eklem bozukluğundan muzdarip hastalarda, siklobenzaprinin uyanma üzerine çene ağrısını azaltmada plasebo veya klonazepamdan istatistiksel olarak daha üstün olduğu bulunmuştur, ancak hiçbir ilacın uyku gelişimi üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır. Başka bir çalışma, splintli veya orfenadrinli temporomandibular bozukluk hastalarının kısa süreli tedavisi arasında etkinlik açısından hiçbir fark olmadığını bildirmiştir(Inchingolo et al., 2011; Rizzatti-Barbosa, Martinelli, Ambrosano, & de Albergaria-Barbosa, 2003). Son zamanlarda, bir plasebo veya kombine kas gevşetici ve benzodiazepin ile splint tedavisini kullanan kombine bir protokol, aktif ilaçlarla daha iyi ağrı kontrolü gösterdi. Temporomandibular bozuklukların tedavisinde kas gevşeticilerin etkinliğine dair sınırlı kanıt bulunduğundan, bunların kullanımı muhtemelen konservatif temporomandibular bozukluk tedavisi ile birlikte kısa bir çalışma ile sınırlı olmalıdır(Inchingolo et al., 2011).

Kas gevşeticiler, çene ve yüz bölgesindeki kasları gevşeterek çalışırlar ve kas spazmlarını azaltmaya yardımcı olurlar. Kas gevşeticiler güçlü ilaçlar olduğundan, bu ilaçlar birkaç gün veya birkaç hafta boyunca kullanılmalıdır(Ouanounou, Goldberg, & Haas, 2017). En yaygın kas gevşeticiler karizoprodol, siklobenzaprin, metaksalon ve metokarbamoldür. Bu sınıfın ilk ilaçlarından biri olan karizoprodol başlangıçta sıklıkla kullanılmıştır; Bununla birlikte, çeşitli çalışmalar karizoprodolün plasebodan daha etkili olmadığını göstermiştir. Kas gevşeticiler, kronik kas-iskelet

ağrısında etkili olmadıkları için erken ve kısa vadede reçete edildiğinde miyalji ve miyospazmdan rahatlama sağlayabilirler. Birçoğu, kas ağrısında önemli bir rahatlama sağladığı ve uyku kalitesini ve miktarını arttırdığı için siklobenzaprini genelleştirilmiş kronik kas ağrısı için tercih edilen ilaç olarak kabul edilir. Bu ilacın dolaylı olarak temporomandibular eklem ağrısı semptomlarını azaltmada yararlı olduğu gösterilmemesine rağmen, çeşitli çalışmalar, servikal ve lomber bölgelerdeki kas spazmlarının tedavisinde plaseboya üstünlüğünü bildirerek temporomandibular bozukluğu olan hastalar için yararlı olabileceğini düşündürmektedir(Borenstein & Korn, 2003; Hersh, Balasubramaniam, & Pinto, 2008).

Antidepresanlar

Antidepresanlar ilaçlar kronik ağrıda kullanılmıştır ve depresyonun hafifletilmesiyle ilişkili olmayan ağrı kesici olduğunu göstermiştir(Arnold, Palmer, Gendreau, & Chen, 2012). Bu ilaçların terapötik etkisinin, merkezi sinir sistemindeki sinaptik kavşaktaki biyojenik aminler serotonin ve norepinefrinin kullanılabilirliğini arttırma yetenekleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Trisiklik antidepresanlar(TCA), orofasiyal bölgedeki kronik ağrının yönetimi ve kontrolünde en çok çalışılan ilaçlardır. Dahası, kronik ağrıdan muzdarip birçok hastada sıklıkla depresyon ve birçok durumda uyku düzenlerinde bir tür rahatsızlık vardır. Trisiklik antidepresanlar(TCA), tansiyon tipi baş ağrısı ve kas-iskelet ağrısı tedavisinde 10 mg gibi düşük dozajlarda faydalıdır(Pettengill & Reisner-Keller, 1997). Randomize, kontrollü çalışmaların sayısız incelemesi Trisiklik Antidepresanların bir dizi kronik ağrı durumunda açık analjezik etkinlik sergilediği sonucuna varmıştır. Örneğin, çift kör bir çalışma, amitriptilinin (25 mg / gün) kronik temporomandibular eklem ağrısı olan hastalarda ağrı ve rahatsızlığı azaltmada etkili olduğunu göstermiştir. Amitriptilin dozunun 50-75 mg / gün'e arttırılması analjezik etkilerde artışa neden olmamıştır. Amitriptilinin etkinliğini araştıran diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar görülmüştür(Cascos-Romero, Vázquez Delgado, Vázquez Rodríguez, & Gay Escoda, 2009; Rizzatti-Barbosa, Nogueira, De Andrade, Ambrosano, & de Albergaria Barbosa, 2003). Amitriptilin, hem kronik kas hem de temporomandibular eklem disfonksiyonu ile ilişkili ağrıyı önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir(Calderon et al., 2011).

2.4. Fizik Tedavi

Temporomandibular bozukluğun fizik tedavi yönetimi genellikle manuel tedaviden oluşur. Bu manuel tedaviler, temporomandibular eklem ve servikal / torasik omurga mobilizasyonu / manipülasyonu, yumuşak doku mobilizasyonu, postürel eğitim / ergonomi, temporomandibular eklemin nöromüsküler stabilizasyonu için terapötik egzersizler ve iyontoforez elektriksel stimülasyon veya ultrason gibi fiziksel yöntemler içermektedir. Ayrıca bu teknikler, azalmış ağrı yanıtı ile fonksiyonel mobiliteyi arttırmak

için propriyoseptif bir egzersiz olarak da kullanılabilir(Reynolds, 2019). Fizik tedavinin amacı, kas-iskelet ağrısını hafifletmeye ve dokuların iyileşmesini sağlamaya hizmet eden bir dizi fiziksel teknikle normal mandibular işlevi eski haline getirmektir. Fizyoterapistler ayrıca kas ağrısını hafifletmek için, akupunktur, TENS (transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu) ve darbeli ultrason tedavisi gibi yardımcı önlemler de kullanabilirler. Fizyoterapi özellikle miyofasyal ağrı ve temporomandibular eklem kapalı kilidinin tedavisinde faydalıdır ve temporomandibular eklem cerrahisini takiben gereklidir(Armijo-Olivo et al., 2016; Calixtre, Moreira, Franchini, Alburquerque-Sendín, & Oliveira, 2015).

Postür düzeltme

Postür düzeltme eğitiminin amacı, baş, boyun ve omuz kaslarının yanı sıra çiğneme ve dil kaslarının istenmeyen kas aktivitesinin önlenmesini içerir. Servikal ve omuz kas aktivitesinin artmasını ve mandibulanın olası protrizyonunu önlemek için, amaç ortostatik bir duruş sağlamak olmalıdır. Baş omurgaya göre ne kadar önde olursa, etkili ağırlığı o kadar büyük olur. Fonksiyon sırası dışında (yani çiğneme, yutma ve konuşma) dişler istirahat dinlenme poziyonunda olmalıdır. Duruş eğitimi yaygın bir fizik tedavi yaklaşımı olmasına rağmen, temporomandibular bozukluklarla ilişkisi iyi anlaşılmamıştır ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır(de Leeuw & Klasser, 2018; Valdés, Astaburuaga, Falace, Ramirez, & Manns, 2014).

Egzersizler

Aktif bir egzersiz programının, iskelet-kas ve eklem rahatlığı ve fonksiyonun sürdürülmesi için önemli olduğunu göstermektedir. Bu egzersizlerin amacı, hastaya ilgili sinoviyal eklemlere zarar veren aktivitelerden nasıl kaçınılacağını öğretmektir. Ayrıca, servikal ve çiğneme kaslarını gerrek gevşetmek, temporomandibular eklemleri harekete geçirmek, kas fonksiyonunu arttırmak ve hastaları çenelerini hareket ettirmekten alıkoyan ağrı nedeniyle temporomandibular bozuklukta meydana gelebilecek olumsuz etkilerin doğrudan etkilerine karşı çıkmayı amaçlamaktadır(Craane et al., 2012; J. P. Okeson, 2019; Wright & Klasser, 2019). Bu egzersizlerde en basit olan yöntem, başparmağınızı ile işaret parmağınızı bir "makas" açma germe hareketi şeklinde, düzenli aralıklarla ağrı toleransı dahilinde yapmaktır. Direnç ağrısı hissedilene kadar hafif kuvvet uygulanır ve daha sonra pozisyon birkaç saniye tutulur. Zamanla, ağrısız olası ağız açıklığı kademeli olarak arttırılabilir(Brantingham et al., 2013). Yapılan çalışmalarda, temporomandibular eklem rahatsızlığı olan hastaları tedavi etmek için egzersizler, ağrıyı azaltmak ve çiğneme kaslarının işlev ve ağrı duyarlılığını iyileştirmek için daha iyi sonuçlar vermiştir. Ayrıca, splint tedavisi, kişisel postür düzeltme eğitim programı veya akupunktur gibi diğer aktif tedavi yöntemleri ile kıyaslandığında, bu tedaviler arasında önemli bir fark bulunmamıştır(Klobas, Axelsson, & Tegelberg, 2006; Xue, Ding, Su, Wang, & Tan, 2007).

Mobilizasyon

Mobilizasyon tekniklerinin, kas kontraktürü disk yer değiştirmesi ve eklemdeki fibröz adezyonlar nedeniyle azalmış hareket ve ağrı yoğunluğunun iyileştirilmesi için endikedir. Mobilizasyonun etkisini arttırmak için genellikle kasın gevşemesi ve ağrının azaltılması gerekir. Bu nedenle, termal, soğuk, ultrason ve elektrik stimülasyon gibi bir kombinasyon destek tedavisi genellikle mobilizasyondan önce veya mobilizasyon ile birlikte kullanılır(J. P. Okeson, 2019; Wright & Klasser, 2019). Mobilizasyon, alt çenede posterior bölgedeki dişlerin oklüzal yüzeylerinden başparmak ile sıkıca kavranmasıyla gerçekleştirilebilir. Etkilenmeyen taraf güvenli bir şekilde tutturulur ve mandibulaya aşağı, ileri ve içe doğru sert ama kontrollü bir kuvvet uygulanır.

Fiziksel ajanlar

Akupunktur, Botox, Kayropraktik (Chiropractic) çene manipülasyonları ve diğer tedaviler temporomandibular bozukluk yönetiminde denenmiş, ancak bu yöntemlerin etkinliğine dair kanıt eksikliği nedeniyle henüz genel uygulamaya kabul edilmemiştir(Laskin, 2012). Çiğneme kaslarına, özellikle de masseter ve temporalis'e fiziksel ajanların uygulanmasının terapötik etkileri, çene hareketini arttırmak için, kas gevşemesi ve germe egzersizleri ile birleştirilebilir. Bununla birlikte, kas hasarının akut aşamalarında, ısı uygulaması kontrendike olabilir ve bunun yerine iltihabı azaltmak ve doku iyileşmesini desteklemek için kriyoterapi veya termal olmayan ultrason kullanılabilir. Ultrason, indometasin veya hidrokortizon gibi ağrı giderici ve antienflamatuar ilaçların transdermal iletimini desteklemek için kullanıldığında buna fonoforez denir. Fonoforez temporomandibular eklemde ağrıyı azaltmada etkili olabilir ancak çiğneme kas fonksiyon bozukluğuna bağlı ağrıyı hafifletme üzerindeki etkinliği belirlenmemiştir(Kraus, Bender, & Prodoehl, 2018; Wing, 1982).

Kayropraktik (Chiropractic) çene manipülasyonları, temporomandibular eklem rahatsızlıklarını tedavi edeceği düşünülmektedir. Genel olarak, kayropraktiğin bel ağrısı için diğer manuel tedavilerle karşılaştırılabilir fayda sağlayabileceğine dair genel bir görüş doğruluğu olmasına rağmen, güvenilir bir etkililik kanıtı yoktur(Ernst & Singh, 2008).

Akupunkturun temporomandibular bozukluk için etkili bir semptomatik tedavi olduğuna dair sınırlı kanıt vardır. Temporomandibular bozuklukta akupunkturdan sonra kas kaynaklı kas ağrısında kısa süreli bir azalma görülebilir ve bu, plasebo ile görülenden daha fazladır. Akupunkturun temporomandibular eklem bozukluğu için kullanıldığında bildirilen herhangi karşıt bir olumsuzluk yoktur. Ek olarak bazı çalışmalara göre akupunkturun, temporomandibular eklem bozukluğundaki diğer tedavilere yardımcı olarak kullanıldığını en iyi sonuçlar elde edileceğini öne sürmektedir(Cho & Whang, 2010; La Touche et al., 2010).

Botulinum toksini (BTX), kas içine enjekte edildiğinde nöromüsküler kavşakta asetilkolin salınımını geçici olarak önleyecek ve kas kasılma gücünde genel bir azalmaya neden olacak bir nörotoksindir. Temporomandibular eklem rahatsızlığı olan hastalarda, miyofasyal ağrı için etkili olduğu düşünülse de, yapılan bir çalışmada, botulinum toksininin temporomandibular eklem bozukluğunu ve miyofasyal ağrıyı tedavi etmek için diğer konvesyonel tedavilere göre daha etkili olmadığı sonucuna varmışlar(Dall'Antonia, Netto, Sanches, & Guimarães, 2013).

2.5. Ortopedik Tedavi

Ortopedik tedavide genellikle, interoklüzal splintler, ortezler, ısırma plakları veya bruksizm apareyleri temporomandibular eklem rahatsızlıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Dişleri kaplayan çıkarılabilir akrilik plaklar geleneksel olarak oklüzal ilişkileri değiştirmek ve oklüzal kuvvetleri yeniden dağıtmak, dişlerin aşınmasını ve hareketliliğini önlemek, bruksizmi ve parafonksiyonu azaltmak, çiğneme kas ağrısı ve disfonksiyonunu tedavi etmek için kullanılmaktadır. Ayrıca, bu ortopedik apareyler ağrılı temporomandibular eklemleri tedavi etmek ve temporomandibular eklemdeki yapısal ilişkileri değiştirmek için de kullanılmaktadır(Klasser, Greene, & Lavigne, 2010). Ancak araştırmacılar, etki mekanizması, en etkili oklüzal tasarımın ne olduğu veya apareylerin plasebolardan veya diğer tedavilerden daha etkili olup olmadığı konusunda anlaşamamışlardır. Genel olarak çalışmalar, orofasiyal ağrıda ve temporomandibular bozukluklarla ilişkili diğer semptomlarda bir azalma olduğunu bildirmiştir.

Stabilizasyon uygulamaları

Stabilizasyon apareyleri tüm maksiller veya mandibular dişlerin üzerini kaplar. Stabilizasyon apareyler, miyojenik ve artrojen temporomandibular ekelm rahatsızlıkları ile ilişkili semptomları yönetmek için kullanılan yardımcı tedavi apareyleridir. Bu apareyler genellikle uyku sırasında kullanılır(de Leeuw & Klasser, 2018; Franco et al., 2002). Akrilik, mineden daha yumuşak ve bu tedaviler geri dönüşümlü olduğu için, çene kaslarının gevşemesini, temporomandibular eklemi rahatlatmayı ve dişleri bruksizm sonucu oluşacak aşınmadan korumak için kullanılmıştır. Ayrıca, bu stabilizasyon apareyleri, çoklu çift taraflı posterior bölgedeki diş temaslarının eksik olması gibi dengesiz bir oklüzyonun yönetimi için de kullanılmaktadır. Bunların yanı sıra, çene eklem kilitlenmesinin neden olduğu kulak ağrısı, diş ağrısını ve bazı geçici baş ağrısını azaltmak için kullanılmaktadır(Andreasen, Andreasen, Mejare, & Cvek, 2004; Ekberg & Nilner, 2006). Birden çok sistematik derlemede, temporomandibular eklem bozukluklarında stabilizasyon apareylerin etkisini değerlendirmiştir. Çalışmalar, stabilizasyon apareylerin ağrı üzerinde düşük ile orta bir etkiye, palpasyon ağrısı ve kas yorgunluğu üzerinde orta bir etkiye ve temporomandibular bozukluğu olan hastalarda çiğneme kapasitesi üzerinde düşük bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir(Ebrahim et al., 2012; Fricton et al., 2010).

Anterior Pozisyonlandırma uygulamaları

Anteriora konumladırma apareyleri, genellikle mandibulayı protrizyona doğru konumlandırmak için üst çene arkına yerleştirilen apareylerdir. Çene ark boyunca mevut olan dişlerin yüzeyleri kaplıdır. Alt ve üst çenedeki dişlerin birbirine temasını önler, ayrıca apareyin ön kısmındaki çıkıntıda mandibulanın geri ters hareketini önlemektedir. Bu şekildeki apareyin tasarımı, daha rahat bir terapötik kondil-disk-fossa ilişkisine rehberlik ederek, arktaki dişler vasıtasıyla eklemlere iletilen kuvvetleri eşit bir şekil ark boyunca dağıtmaktadır. Anterior konumlandırma apareyleri, temporomandibular eklem rahatsızlıklarında eklem ağrısını, tıklama sesini ve ilişkili sekonder kas semptomlarını azaltmak için kullanılır(de Leeuw & Klasser, 2018; Tallents, Katzberg, Macher, & Roberts, 1990).

2.6. Kognitif Davranış Değişikliği

Değişen uyumsuz alışkanlıklara ve davranışlara yaklaşımlar temporomandibular eklem rahatsızlığı olan hastalar için genel tedavi programının önemli bir parçasıdır. Her ne kadar basit alışkanlıklar hasta bunlardan haberdar edildiğinde değiştirilebilse de kalıcı alışkanlıkların değiştirilmesi davranış değişikliği konusunda eğitilmiş bir klinisyen tarafından kolaylaştırılan yapılandırılmış bir program gerektirebilir. Etken faktörleri değiştirmek için genellikle hastanın yaşam tarzında önemli değişiklikler yapılması gerekir. Tedavi, hastanın problemlerine, tercihlerine ve yaşam tarzına en uygun şekilde kişiselleştirilmelidir(De Freitas, Ferreira, Barbosa, & Calderon, 2013; Ferguson & Gerwin, 2005).

Biofeedback, bir birey istenen bir değişiklik hakkında bilgi aldığında ve değişikliği yapmak için desteklendiğinde, değişikliğin gerçekleşme olasılığının daha yüksek olduğu teorisine dayanan yapılandırılmış bir terapidir(Ferguson & Gerwin, 2005). Genel olarak biofeedback eğitimi biyolojik aktiviteyi ölçmek için ekipman kullanır. Ekipman(cihaz), bir "geribildirim" döngüsü ile tasarlanmıştır, böylece hastanın hemen bilgi alabilmesi için bir dizi kontrollü çalışma, yüzey elektromiyografik biofeedback kullanımı ile veya kullanmadan gevşeme eğitiminin günlük tonik kas aktivitesini azaltabileceğini göstermiştir. Gece elektromiyografik biofeedback kullanımının gece bruksizminin kontrolünde etkili olduğu bildirilmiştir(Wang et al., 2014). Bununla birlikte, bu tür çalışmalar genellikle kısa sürelidir ve kısa süreli biofeedback tedavisini, bruksizmde ölçülebilir uzun süreli azalmalar izlememiştir(Clark, 1984; Ferguson & Gerwin, 2005).

KAYNAKLAR

Abbadie, C., & Besson, J.-M. (1994). Chronic treatments with aspirin or acetaminophen reduce both the development of polyarthritis and Fos-like immunoreactivity in rat lumbar spinal cord. *Pain, 57*(1), 45-54.

Agius, A., Jones, N., & Muscat, R. (2013). A Randomized Controlled Trial comparing the efficacy of low-dose amitriptyline, amitriptyline with pindolol and surrogate placebo in the treatment of chronic tension-type facial pain. *Rhinology, 51*(2), 143-153.

Alstergren, P., Appelgren, A., Appelgren, B., Kopp, S., Lundeberg, T., & Theodorsson, E. (1996). The effect on joint fluid concentration of neuropeptide Y by intraarticular injection of glucocorticoid in temporomandibular joint arthritis. *Acta Odontologica Scandinavica, 54*(1), 1-7.

Andreasen, J., Andreasen, F., Mejare, I., & Cvek, M. (2004). Healing of 400 intra-alveolar root fractures. 2. Effect of treatment factors such as treatment delay, repositioning, splinting type and period and antibiotics. *Dental traumatology, 20*(4), 203-211.

Armijo-Olivo, S., Pitance, L., Singh, V., Neto, F., Thie, N., & Michelotti, A. (2016). Effectiveness of manual therapy and therapeutic exercise for temporomandibular disorders: systematic review and meta-analysis. *Physical therapy, 96*(1), 9-25.

Arnold, L. M., Palmer, R. H., Gendreau, R. M., & Chen, W. (2012). Relationships among pain, depressed mood, and global status in fibromyalgia patients: post hoc analyses of a randomized, placebo-controlled trial of milnacipran. *Psychosomatics, 53*(4), 371-379.

Association, A. P. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*: American Psychiatric Pub.

Berkman, N., Brownley, K., Peat, C., & Cullen, K. (2015). Evidence-based practice center systematic review protocol. Project title: Management and outcomes of binge eating disorder (BED). In.

Bjørnland, T., Gjaerum, A., & Møystad, A. (2007). Osteoarthritis of the temporomandibular joint: an evaluation of the effects and complications of corticosteroid injection compared with injection with sodium hyaluronate. *Journal of Oral Rehabilitation, 34*(8), 583-589.

Borenstein, D. G., & Korn, S. (2003). Efficacy of a low-dose regimen of cyclobenzaprine hydrochloride in acute skeletal muscle spasm: results of two placebo-controlled trials. *Clinical therapeutics, 25*(4), 1056-1073.

Brantingham, J. W., Cassa, T. K., Bonnefin, D., Pribicevic, M., Robb, A., Pollard, H., . . . Korporaal, C. (2013). Manipulative and multimodal therapy for upper extremity and temporomandibular disorders: a systematic review. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics, 36*(3), 143-201.

Calderon, P. d. S., Tabaquim, M. d. L. M., Oliveira, L. C. d., Camargo, A. P. A., Ramos Netto, T. d. C., & Conti, P. C. R. (2011). Effectiveness of cognitive-behavioral therapy and amitriptyline in patients with chronic temporomandibular disorders: a pilot study. *Brazilian dental journal, 22*(5), 415-421.

Calixtre, L., Moreira, R., Franchini, G., Alburquerque-Sendín, F., & Oliveira, A. (2015). Manual therapy for the management of pain and limited range of motion in subjects with signs and symptoms of temporomandibular disorder: a systematic review of randomised controlled trials. *Journal of Oral Rehabilitation, 42*(11), 847-861.

Campi, L. B., Camparis, C. M., Jordani, P. C., & Gonçalves, D. (2013). Influence of biopsychosocial approaches and self-care to control chronic pain and temporomandibular disorders. *Rev Dor, 14*(3), 219-222.

Cascos-Romero, J., Vázquez Delgado, E., Vázquez Rodríguez, E., & Gay Escoda, C. (2009). The use of tricyclic antidepressants in the treatment of temporomandibular joint disorders: systematic review of the literature of the last 20 years. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugia Bucal, 2009, vol. 14, num. 1, p. 3-7*.

Cho, S.-H., & Whang, W.-W. (2010). Acupuncture for temporomandibular disorders: a systematic review. *Journal of Orofacial Pain, 24*(2).

Clark, G. T. (1984). A critical evaluation of orthopedic interocclusal appliance therapy: design, theory, and overall effectiveness. *Journal of the American Dental Association (1939), 108*(3), 359-364.

Craane, B., Dijkstra, P., Stappaerts, K., & De Laat, A. (2012). One-year evaluation of the effect of physical therapy for masticatory muscle pain: a randomized controlled trial. *European Journal of Pain, 16*(5), 737-747.

Dall'Antonia, M., Netto, R. M. d. O., Sanches, M. L., & Guimarães, A. S. (2013). Jaw muscles myofascial pain and botulinum toxin. *Revista Dor, 14*(1), 52-57.

De Freitas, R., Ferreira, M., Barbosa, G., & Calderon, P. (2013). Counselling and self-management therapies for temporomandibular disorders: a systematic review. *Journal of Oral Rehabilitation, 40*(11), 864-874.

de Leeuw, R., & Klasser, G. (2018). Differential diagnosis and management of TMDs. *Orofacial pain: guidelines for assessment, diagnosis, and management/American Academy of Orofacial Pain*, 143-207.

Dionne, R. A. (1997). Pharmacologic treatments for temporomandibular disorders. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 83*(1), 134-142.

Durham, J., Al-Baghdadi, M., Baad-Hansen, L., Breckons, M., Goulet, J.-P., Lobbezoo, F., . . . Peck, C. (2016). Self-management programmes in temporomandibular disorders: results from an international D elphi process. *Journal of Oral Rehabilitation, 43*(12), 929-936.

Ebrahim, S., Montoya, L., Busse, J. W., Carrasco-Labra, A., Guyatt, G. H., & Group, M. U. S. R. (2012). The effectiveness of splint therapy in patients with temporomandibular disorders: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of the American Dental Association, 143*(8), 847-857.

Ekberg, E., & Nilner, M. (2006). Treatment outcome of short-and long-term appliance therapy in patients with TMD of myogenous origin and tension-type headache. *Journal of Oral Rehabilitation, 33*(10), 713-721.

Ernst, E., & Singh, S. (2008). *Trick or treatment: The undeniable facts about alternative medicine*: WW Norton & Company.

Ferguson, L. W., & Gerwin, R. (2005). *Clinical mastery in the treatment of myofascial pain*: Lippincott Williams & Wilkins.

Firmani, M., Miralles, R., & Casassus, R. (2015). Effect of lidocaine patches on upper trapezius EMG activity and pain intensity in patients with myofascial trigger points: a randomized clinical study. *Acta Odontologica Scandinavica, 73*(3), 210-218.

Franco, A. A., Yamashita, H. K., Lederman, H. M., Cevidanes, L. H., Proffit, W. R., & Vigorito, J. W. (2002). Fränkel appliance therapy and the temporomandibular disc: a prospective magnetic resonance imaging study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 121*(5), 447-457.

Fricton, J., Look, J. O., Wright, E., Alencar Jr, F. G., Chen, H., Lang, M., . . . Miriam Velly, A. (2010). Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials evaluating intraoral orthopedic appliances for temporomandibular disorders. *Journal of Orofacial Pain, 24*(3), 237.

Gauer, R., & Semidey, M. J. (2015). Diagnosis and treatment of temporomandibular disorders. *American family physician, 91*(6), 378-386.

Gewandter, J. S., McDermott, M. P., McKeown, A., Hoang, K., Iwan, K., Kralovic, S., . . . Raja, S. N. (2016). Reporting of cross-over clinical trials of analgesic treatments for chronic pain: Analgesic, Anesthetic, and Addiction Clinical Trial Translations, Innovations, Opportunities, and Networks systematic review and recommendations. *Pain, 157*(11), 2544-2551.

Giro, G., Policastro, V. B., Scavassin, P. M., Leite, A. R. P., Marin, D. O. M., de Godoi Gonçalves, D. A., . . . Pero, A. C. (2016). Mandibular kinesiographic pattern of women with chronic TMD after management with educational and self-care therapies: A double-blind, randomized clinical trial. *The Journal of prosthetic dentistry, 116*(5), 749-755.

Gritzner, S., Jackson, V., Strigo, I., & Spiegel, D. (2019). Treating the TMD/Chronic Pain Patient: Psychiatry and Psychology. In *Contemporary Management of Temporomandibular Disorders* (pp. 199-214): Springer.

HAAS, D. A. (1999). Adverse drug interactions in dental practice: interactions associated with analgesics: part III in a series. *The Journal of the American Dental Association, 130*(3), 397-407.

Haddad, I. K. (2000). Temporomandibular joint osteoarthrosis. *Saudi Med J, 21*, 675-679.

Hersh, E. V., Balasubramaniam, R., & Pinto, A. (2008). Pharmacologic management of temporomandibular disorders. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America, 20*(2), 197-210.

Houston, M. C. (1991). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antihypertensives. *The American journal of medicine, 90*(5), S42-S47.

Huang-Lionnet, J. H., Hameed, H., & Cohen, S. P. (2018). Pharmacologic Management of Myofascial Pain. In *Essentials of Pain Medicine* (pp. 475-484. e472): Elsevier.

Inchingolo, F., Tatullo, M., Marrelli, M., Inchingolo, A., Tarullo, A., Inchingolo, A., . . . Cagiano, R. (2011). Combined occlusal and pharmacological therapy in the treatment of temporo-mandibular disorders. *Eur Rev Med Pharmacol Sci, 15*(11), 1296-1300.

Jick, H. (1994). Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *The Lancet, 343*(8900), 769-772.

Klasser, G. D., Greene, C. S., & Lavigne, G. J. (2010). Oral appliances and the management of sleep bruxism in adults: A century of clinical applications and search for mechanisms. *International Journal of Prosthodontics, 23*(5).

Klobas, L., Axelsson, S., & Tegelberg, Å. (2006). Effect of therapeutic jaw exercise on temporomandibular disorders in individuals with chronic whiplash-associated disorders. *Acta Odontologica Scandinavica, 64*(6), 341-347.

Kobayashi, H., Hasegawa, Y., & Ono, H. (1996). Cyclobenzaprine, a centrally acting muscle relaxant, acts on descending serotonergic systems. *European journal of pharmacology, 311*(1), 29-35.

Kraus, S. L., Bender, S. D., & Prodoehl, J. (2018). Muscle-Based Conditions. In *Temporomandibular Disorders* (pp. 141-171): Springer.

La Touche, R., Goddard, G., De-la-Hoz, J. L., Wang, K., Paris-Alemany, A., Angulo-Díaz-Parreño, S., . . . Hernández, M. (2010). Acupuncture in the treatment of pain in temporomandibular disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The Clinical journal of pain, 26*(6), 541-550.

Laskin, D. M. (2012). Botulinum toxin A in the treatment of myofascial pain and dysfunction: the case against its use. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 70*(5), 1240-1242.

Mejersjö, C., & Wenneberg, B. (2008). Diclofenac sodium and occlusal splint therapy in TMJ osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Journal of Oral Rehabilitation, 35*(10), 729-738.

Michelotti, A., Iodice, G., Vollaro, S., Steenks, M. H., & Farella, M. (2012). Evaluation of the short-term effectiveness of education versus an occlusal splint for the treatment of myofascial pain of the jaw muscles. *The Journal of the American Dental Association, 143*(1), 47-53.

Mountziaris, P. M., Kramer, P. R., & Mikos, A. G. (2009). Emerging intra-articular drug delivery systems for the temporomandibular joint. *Methods, 47*(2), 134-140.

Navrátil, L., Navratil, V., Hajkova, S., Hlinakova, P., Dostalova, T., & Vranová, J. (2014). Comprehensive treatment of temporomandibular joint disorders. *CRANIO®, 32*(1), 24-30.

Okeson, J. (1992). General consideration in the treatment of temporomandibular disorders. *Management of temporomandibular joint disorders and occlusion*, 345-378.

Okeson, J. (2013). Etiology of functional disturbances in the masticatory system. *Management of temporomandibular disorders and occlusion, 7*, 130-163.

Okeson, J. P. (2019). *Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion-E-Book*: Elsevier Health Sciences.

Orlando, B., Manfredini, D., Salvetti, G., & Bosco, M. (2007). Evaluation of the effectiveness of biobehavioral therapy in the treatment of temporomandibular disorders: a literature review. *Behavioral medicine, 33*(3), 101-118.

Ouanounou, A., Goldberg, M., & Haas, D. A. (2017). Pharmacotherapy in Temporomandibular disorders: A review. *J Can Dent Assoc, 83*(h7), 1488-2159.

Ouanounou, A., & Haas, D. A. (2015). Pharmacotherapy for the elderly dental patient. *J Can Dent Assoc, 80*(18).

Pettengill, C. A., & Reisner-Keller, L. (1997). The use of tricyclic antidepressants for the control of chronic orofacial pain. *CRANIO®, 15*(1), 53-56.

Pimentel, G., Bonotto, D., & Hilgenberg-Sydney, P. B. (2018). Self-care, education, and awareness of the patient with temporomandibular disorder: a systematic review. *BrJP, 1*(3), 263-269.

Reynolds, B. C. (2019). Thrust Joint Manipulation to the Cervical Spine in Participants with a Primary Complaint of Temporomandibular Disorder (TMD): A Randomized Clinical Trial.

Rizzatti-Barbosa, C. M., Martinelli, D. A., Ambrosano, G. M., & de Albergaria-Barbosa, J. R. (2003). Therapeutic response of benzodiazepine, orphenadrine citrate and occlusal splint association in TMD pain. *CRANIO®, 21*(2), 116-120.

Rizzatti-Barbosa, C. M., Nogueira, M. T., De Andrade, E. D., Ambrosano, G. M., & de Albergaria Barbosa, J. R. (2003). Clinical evaluation of amitriptyline for the control of chronic pain caused by temporomandibular joint disorders. *CRANIO®, 21*(3), 221-225.

Silva, R. G., Gerloni, V., & Connelly, S. T. (2019). Medical Management of TMD. In *Contemporary Management of Temporomandibular Disorders* (pp. 35-74): Springer.

Tallents, R. H., Katzberg, R. W., Macher, D. J., & Roberts, C. A. (1990). Use of protrusive splint therapy in anterior disk displacement of the temporomandibular joint: a 1-to 3-year follow-up. *The Journal of prosthetic dentistry, 63*(3), 336-341.

Valdés, C., Astaburuaga, F., Falace, D., Ramirez, V., & Manns, A. (2014). Effect of tongue position on masseter and temporalis electromyographic activity during swallowing and maximal voluntary clenching: a cross-sectional study. *Journal of Oral Rehabilitation, 41*(12), 881-889.

Vlaeyen, J. W., Morley, S., Linton, S. J., Boersma, K., & de Jong, J. (2012). *Pain-related fear: Exposure-based treatment of chronic pain*: IASP press.

Wang, L.-F., Long, H., Deng, M., Xu, H., Fang, J., Fan, Y., . . . Han, X.-L. (2014). Biofeedback treatment for sleep bruxism: a systematic review. *Sleep and Breathing, 18*(2), 235-242.

Wing, M. (1982). Phonophoresis with hydrocortisone in the treatment of temporomandibular joint dysfunction. *Physical therapy, 62*(1), 32-33.

Wright, E. F., & Klasser, G. D. (2019). *Manual of temporomandibular disorders*: John Wiley & Sons.

Xue, W., Ding, M., Su, X., Wang, Y., & Tan, H. (2007). Clinical observation on warming needle moxibustion plus exercise for treatment of temporomandibular joint dysfunction syndrome. *Zhongguo zhen jiu= Chinese acupuncture & moxibustion, 27*(5), 322-324.

Bölüm 38

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI OLAN BİREYLERİN GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİNİ YAPABİLME DURUMLARI[1]

Dilek YILDIRIM GÜRKAN[2]
Nuran GÜLER[3]

1 Bu çalışma yüksek lisans tezinden üretilmiştir.

2 Öğr. Gör. Yozgat Bozok Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu dilek.yildirim@yobu.edu.tr ORCID: 0000-0001-8967-7939

3 Prof. Dr. Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi nuranguler@yohoo.com ORCID: 0000-0001-8703-3494

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH); tam olarak geri dönüşümlü olmayan, genellikle zararlı partiküllere veya gazlara maruziyet ile akciğerlerde gelişen anormal inflamatuar yanıt ile ilişkili, ilerleyici solunumsal semptomlar ve ciddi sistemik sonuçlarla birlikte görülen, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır (1). 2017 yılında Dünyada ve Türkiye'de üçüncü ölüm nedeni haline gelen KOAH, dünyada tüm ölümlerin %5.5'inden sorumlu iken, Türkiye'de solunum sistemi hastalıklarından kaynaklanan ölümlerin %61.5'inden sorumludur (2). KOAH'ın en önemli kronik sakatlık nedenleri sıralamasında 2002 yılında 11.sırada iken, 2030 yılında yedinci sıraya çıkması beklenmektedir. KOAH'a ilişkin ölümlerdeki artışta toplumun yaşlı nüfüs yapısındaki değişim ve sigara içme salgınındaki artışın büyük katkısı bulunmaktadır (3*)*. BOLD (Burden of Lung Disease Initiative) metodolojisi kullanılarak Adana ilinde 2004 Ocak ayı içinde yapılan prevalans çalışmalarında, bu ildeki 40 yaş üstü yetişkinlerde sabit oran ölçütü kullanıldığında KOAH prevalansının %19.1 olduğu saptanmıştır (4).

Günümüzde KOAH önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olmasına rağmen, yeterli farkındalığın oluşturulmadığı, yeterince tanı konulmayan ve yeterince tedavi edilmeyen bir hastalıktır (5). KOAH'a yönelik düzenli bakım ve tedavi alamayan hastalarda hastalık semptomları şiddetlenmekte, yaşamı tehdit eden ciddi komplikasyonlar ve önemli fonksiyonel kayıplarla, hastalık solunum ya da kalp yetmezliğine doğru ilerlemektedir (1). KOAH'ın erken dönemde saptanamaması, uygun tedavi ve bakım alamama nedeniyle ABD'de KOAH ataklarından yılda 500.000 yatış ve 110.000 ölüm olduğu tahmin edilmektedir (6). Bu hastalığın küresel ekonomik maliyetinin Amerikan doları olarak değeri 2.1 trilyondan, 2030 yılına kadar 4.8 trilyon dolara yükselmesi beklenmektedir (7). Ülkemizde ise hastalığın neden olduğu doğrudan ve dolaylı ekonomik kayıplar hakkında bilgi verecek maliyet analizi çalışması yapılmamasına rağmen, sistemli bir taburculuk planlamasının ve evde bakım hizmetinin bulunmaması nedeniyle maliyetlerin gelişmiş ülkelerden çok daha yüksek olduğu düşünülmektedir.

Ülkemizde halk sağlığı hemşireliğinin etkin bir şekilde uygulanmaması, KOAH'lı hastanın kendi olanakları ile hastalıkla baş etmeye çalışmalarına neden olmaktadır. Her hastanın, pulmoner eğitim programlarına ulaşamadığı ülkemiz koşullarında, KOAH'lı hasta öğretiminin taburculuktan önceki bir dönemde hastanede başlatılması, evde bakım hemşireleri tarafından sürdürülmesi, ailenin ve hasta için önemli olan kişilerin de bakıma katılması önerilmektedir. KOAH'lı hastaların hemşireler tarafından izlemlerinin devam ettirilmesi, planlı ziyaretlerle evde bakım gereksinimlerinin karşılanması hastalar da komplikasyonlar nedeniyle ölümlerin, tekrarlı yatışların azalması ve maliyetin düşmesine katkı sağlayabilir. Bu girişimler

için de ilk adım, gerek sağlık hizmetlerinin gerekse sosyal hizmetlerin planlanmasında, hastalığın bireyin günlük yaşam aktivitelerini nasıl etkilediğinin belirlenmesidir. Hemşireler veri toplama aşamasında bireyin günlük yaşam aktivitelerini yapabilme durumunu ve hastalığın günlük yaşam aktivitelerine etkisini de değerlendirmelidirler (8). Hastalığın bireyin günlük yaşam aktivitelerini ne derecede etkilediğinin bilinmesi, bireye ve ailesine yönelik olarak sunulacak sağlık ve sosyal hizmetlerin planlaması ve uygulanmasında etkili olarak, klinikte ve sahada çalışan hemşirelerin KOAH'lı hasta bakımını etkin planlamalarına, hastaların bağımsızlık düzeyinin artmasına, daha ciddi fiziksel ve psikolojik komplikasyonların önlenmesine ve hastaların hastalıklarını daha etkin yöneterek kaliteli bir yaşam sürdürmelerine katkı verileceği düşünülmektedir.

II. YÖNTEM

II.1. Araştırmanın Tipi

Bu araştırma, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı olan bireylerin günlük yaşam aktivitelerini yapabilme durumlarını belirlemek amacıyla tanımlayıcı olarak yapılmıştır.

II.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer

Araştırma Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi ve Sivas Numune Hastanesi Göğüs Hastalıkları kliniğinde yapıldı.

II.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklem Seçimi

Araştırmaya Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Sivas Numune Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniğinde KOAH tanısı ile yatan, bilinci açık, işitme ve görme kaybı olmayan, zihinsel engeli bulunmayan, Sivas ili belediyesi sınırları içinde yaşayan, ev ziyaretini kabul eden hastaların tamamı (200 KOAH'lı birey) alınmıştır.

II.4. Araştırmanın Sınırlılıkları

Araştırmaya yalnızca Sivas ili belediyesi sınırlarında yaşayan KOAH tanısı ile yatıp taburcu olan hastalardan yukarıda belirtilen özellikleri taşıyanlar alınmıştır.

II.5. Veri Toplama Araçları

Veri toplama aracı olarak, Kişisel Bilgi Formu, Günlük Yaşam Aktiviteleri ve Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği kullanılmıştır.

II.5.1. Kişisel Bilgi Formu

Bu form literatür doğrultusunda, araştırmaya alınan bireylerin sosyodemografik özelliklerini ve hastalık özellikleri ile ilgili bilgileri içeren sorulardan oluşmaktadır.

II.5.2. Katz Activities Of Daily Living (ADL) Scale (Günlük Yaşam Aktiviteleri (GYA) Ölçeği)

Katz tarafından 1979 yılında geliştirilen bu ölçek yurt içi ve yurt dışı pek çok çalışmada geçerli ve güvenilir olarak kullanılmıştır (9,10). Bu çalışmada ölçeğin cronbach alpha değeri 0.77 bulunmuştur. GYA indeksi, tuvalet, boşaltım, hareket, banyo, beslenme ve giyinme aktiviteleri ile ilgili altı sorudan oluşmaktadır. Buna göre KOAH'lı bireyler günlük yasam aktivitelerini kendisi yapıyorsa üç puan, başka biriyle yapabiliyorsa iki puan, hiç yapamıyorsa bir puan verilerek ölçek doldurulmaktadır. GYA indeksinde; 0-6 puan "bağımlı", 7-12 puan "yarı bağımlı", 13-18 puan "bağımsız" olarak değerlendirilmiştir (9).

II.5.3 Lawton and Brody Instrumental Activities Of Daily Living (IADL) Scale (Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri (EGYA) Ölçeği)

EGYA ölçeğinin, Angela ve ark.'nın (2002) toplumda ve bakım evlerinde bulunan yaşlı bireylerde yaptıkları geçerlilik güvenirlilik çalışmasında cronbach alpha 0.88, ölçümler arası geçerlilik 0.98, test-retest geçerliliği 0.96 olarak belirlenmiştir (11). Bu çalışmada ise ölçeğin cronbach alpha değeri 0.77 olarak bulunmuştur. EGYA indeksi telefon kullanma, günlük ev işlerini yapma, yemek hazırlama, çamaşırları yıkama, ulaşım aracına binebilme, alış veriş yapma, ilaçları kullanabilme ve para idaresi ile ilgili sekiz sorudan oluşmaktadır. Bireyin aktiviteleri bağımsız olarak yapması üç puan, yardım alarak yapması 2 puan, hiç yapamıyor olması 1 puan olarak değerlendirmektedir. EGYA de; 0-8 puan ''bağımlı'', 9-16 puan ''yarı bağımlı'', 17-24 puan ''bağımsız'', olarak değerlendirilmektedir (12).

II. 6. Veri Toplama Araçlarının Uygulanması

Araştırmanın yapılması için gerekli olan izinler Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğünden ve Numune hastanesinin başhekimliğinden yazılı olarak alınmıştır. Hastanede kişisel bilgi formu doldurulan her hastanın telefon numaraları ve ev adresleri alınıp bir ay sonra telefonla randevu alınarak ev ziyaretleri gerçekleştirilmiştir. Bir ay sonrasında ise evlerinde GYA ve EGYA ölçeği yüz yüze uygulanmıştır.

II.7. Verilerin Değerlendirilmesi

Bu çalışmada elde edilen veriler SPSS (15.0) programıyla, sayı, yüzdelikler ve nonparametrik testler kullanılarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Bu bölümde Sivas il merkezinde bulunan 200 KOAH'lı bireyin günlük yaşam aktiviteleri ve enstrümental günlük yaşam aktiviteleri ölçeğinden elde edilen bulguları yer almaktadır.

Tablo 1: KOAH'lı Bireylerin Sosyo-Demografik Özellikleri (n:200)

Yaş	Sayı	%
49 yaş ve altı	8	4.0
50-59 yaş	27	13.5
60-69 yaş	77	38.5
70-79 yaş	63	31.5
80 yaş ve üzeri	25	12.5
Cinsiyet		
Kadın	83	41.5
Erkek	117	58.5
Eğitim düzeyi		
Okur-yazar değil	97	48.5
Okur yazar	30	15.0
İlkokul	51	25.5
Ortaokul	10	5.0
Lise	9	4.5
Üniversite	3	1.5
Medeni durumu		
Evli	131	65.5
Bekar	5	2.5
Dul	64	32.0
Mesleği		
İşçi	1	0.5
Serbest meslek	1	0.5
Emekli	100	50.0
Ev hanımı	83	41.5
İşsiz	15	7.5
Sosyal güvence		
Var	200	100
Ekonomik geliri		
Var	198	99.0
Yok	2	1.0
Birlikte yaşadığı kişiler		
Aile bireyleri	189	94.5
Yalnız	11	5.5

Tablo 1'e göre araştırma kapsamına alınan KOAH'lı bireylerin %38.5'inin 60-69 yaş grubunda, %58.5'nin erkek, %65.5'nin evli olduğu, %48.5'nin okuryazar olmadığı belirlenmiştir. Bireylerin mesleğine göre dağılımlarına bakıldığında, %50'sinin emekli, %41.5'nin ise ev hanımı ve tamamının bir sağlık güvencesi olduğu belirlenmiştir. Bireylerin gelir durumuna bakıldığında %99.0'unun bir ekonomik gelir kaynağına sahip olduğu, %94.5'nin ise aile bireyleriyle birlikte yaşadığı tespit edilmiştir.

Tablo 2: KOAH'lı Bireylerin Hastalık Özellikleri ile ilgili Tanıtıcı Bilgileri (n:200)

Hastalık süresi	**Sayı**	**%**
1-5 yıl	69	34.5
6-10 yıl	55	27.5
11-15 yıl	33	16.5
16-20 yıl	32	16.0
21 yıl ve üzeri	11	5.5
KOAH nedeniyle daha önceden hastanede yatma		
Evet	186	93.0
Hayır	14	7.0
Son bir yılda hastanede yatma		
1 kez	70	35.0
2-5 kez	89	44.5
6-9 kez	23	11.5
10 kez ve üzeri	18	9.0
Son bir yıl içerisinde KOAH nedeniyle acile başvurma		
Evet	187	93.5
Hayır	13	6.5
Kontrollere gitme		
Evet	80	40.0
Hayır	120	60.0
KOAH dışı sağlık problem		
Var	151	75.5
Yok	49	24.5
KOAH dışı sağlık problemleri (n:151)*		
Osteoporoz	136	90.1
Hipertansiyon	72	47.7
Kroner arter hastalığı	63	41.7
Diabetes mellitus	41	27.2
Corpulmonale	29	19.2
Solunum yetmezliği	17	11.3
Osteoatrit	10	6.6
Prostat	10	6.6
Diğer	7	4.7

**İfadeler birden fazla olduğu için yüzdeler n üzerinden alınmıştır.*

Tablo 2'de KOAH'lı bireylerin hastalık özellikleri ile ilgili tanıtıcı bilgileri gösterilmektedir. Tabloya göre bireylerin %34.5'i 1 ile 5 yıl arasında KOAH tanısına sahip olup, %93'ünün KOAH nedeniyle hastanede yattığı, %44.5'inin ise son bir yılda 2-5 kez hastanede yattığı belirlenmiştir. Bireylerin %93.5'nin bu hastalık nedeniyle acile başvurmuş

olduğu, %60'nın ise kontrollere gitmediği bulunmuştur. Tabloya göre bireylerin %75.5'inde KOAH dışı sağlık problemi olduğu belirlenmiştir. KOAH dışı sağlık problemi olanların %90.1'nin osteoporozu olduğu, %4.7'yi oluşturan 7 bireyden 3'ünde pnömoni, 3'ünde guatr ile romatizma ve 1'inde ise uyku apne sendromu olduğu bulunmuştur.

Tablo 3: KOAH'lı Bireylerin Hastalık Hakkında Sağlık Personelinden Eğitim Alma Durumları, Eğitimin Konusu ve Eğitimin Etkinliğine İlişkin Özellikleri

Eğitim alma (n:200)*	**Sayı**	**%**
Evet	14	7.0
Hayır	186	93.0
Eğitimi aldığı sağlık personeli (n:14)*		
Doktor	9	64.3
Hemşire	2	14.3
Öğrenci hemşire	3	21.4
Eğitimin konusu (n:14)*		
KOAH'ın özellikleri	8	57.2
KOAH nedenleri	3	21.4
KOAH tedavisi	3	21.4
Eğitimin etkinliği (n:14)*		
Etkili	9	64.3
Kısmen etkili	4	28.6
Etkisiz	1	7.1

**Yüzdeler n üzerinden alınmıştır.*

Tablo 3'de KOAH'lı bireylerin hastalık hakkında sağlık personelinden eğitim alma durumları, eğitimin konusu ve eğitimin etkinliğine ilişkin özellikleri gösterilmektedir. Tabloya göre bireylerin %7'sinin eğitim aldıkları ve eğitim alan bireylerin ise %64.3'ü doktordan, %21.4'nün öğrenci hemşireden, %14.32'sinin ise hemşireden eğitim aldıkları belirlenmiştir. Eğitim alan KOAH'lı bireylerin hangi konularda eğitim aldığı incelendiğinde %57.2'sinin KOAH'ın özellikleri, %21.4'ünün KOAH nedenleri, %21.4'ünün ise KOAH'ın tedavisi hakkında eğitim aldığı tespit edilmiştir. Bu eğitimleri alan hastalardan %64.3'ünün yaşantısında eğitimin etkili olduğunu, %28.6'sı ise kısmen etkili olduğunu ifade etmişlerdir.

Tablo 4: KOAH'lı Bireylerin Sigara ve Alkol Kullanma Özellikleri

Sigara kullanma alışkanlığı (n:200)*	**Sayı**	**%**
Var	22	11.0
Yok	103	51.5
Hastalık nedeniyle bırakan	75	37.5
Sigara kullanma süresi (n:22)*		
1-9 yıl	2	9.1

10-19 yıl	1	4.5
20-29 yıl	3	13.6
30 yıl ve üzeri	16	72.7
Sigara adeti (n:22)*		
1 paketten az/gün	7	31.8
1 paket/gün	9	40.9
1 paketten fazla /gün	6	27.3
Sigarayı bırakmayı isteme (n:22)*		
Evet	20	90.9
Hayır	2	9.1
Sigarayı bırakmak için sağlık personeline başvuru (n:22)*		
Evet	3	13.6
Hayır	19	86.4
Alkol kullanma alışkanlığı (n:200)*		
Var	35	17.5
Yok	165	82.5
Alkol kullanım süresi (n:35)*		
1-9 yıl	10	28.6
10-19 yıl	9	25.7
20-29 yıl	6	17.1
30 yıl ve üzeri	10	28.6

**Yüzdeler n üzerinden alınmıştır.*

Tablo 4'de KOAH'lı bireylerin sigara ve alkol kullanma özelliklerine göre dağılımı gösterilmektedir. Tabloya göre bireylerin %48.5'inin sigara kullandığı, %37.5'nin hastalık sonrası sigarayı bırakmış olduğu tespit edilmiştir. Aktif olarak sigara kullanan KOAH'lı bireylerden %72.7'sinin 30 yıl ve daha fazla süredir sigara kullanmakta olduğu belirlenmiştir. Sigara içmeye devam eden bireylerin %40.9'unun günde 1 paket sigara tükettiği, %90.9'nun sigarayı bırakmak istediği ve yalnız %13.6'sının sağlık personeline başvurduğu bulunmuştur. Tabloya göre bireylerden %17.5'inin alkol kullanmakta olduğu, %28.6'sının 30 yıl ve üzeri süredir alkol kullandığı belirlenmiştir.

Tablo 5:KOAH'lı Bireylerin İlaç Kullanma Özellikleri (n:200)

İlaç kullanma süresi	**Sayı**	**%**
1-5 yıl	76	38.0
6-10 yıl	62	31.0
11-15 yıl	33	16.5
16 ve üzeri yıl	29	14.5
İlaçların isimlerini bilme durumu		
Tamamını	3	1.5

Bir kısmını	13	6.5
Hiç birini	184	92.0
İlaçların etkisini bilme durumu		
Tamamını	2	1.0
Bir kısmını	23	11.5
Hiç birini	175	87.5
İlaçların yan etkisini bilme durumu		
Bir kısmını	4	2.0
Hiç birini	196	98.0
İlaçları önerilen şekilde kullanma		
Evet	106	53.0
Hayır	94	47.0
İlaçları düzenli olarak kullanmama nedeni (n:94)*		
Unutma	59	62.8
İyi hissettiğinde kullanmama	21	22.3
Hastalığın ciddiyetinin farkında olmama	4	4.3
İhmalkarlık	4	4.3
İlaçların faydasını görmeme	3	3.2
Diğer	3	3.2

**Yüzdeler n üzerinden alınmıştır.*

Tablo 5'de KOAH'lı bireylerin ilaç kullanma özelliklerine göre dağılımı gösterilmektedir. Tabloya göre bireylerin %35'inin 1 ile 5 yıl arasında, %31'inin de 6 ile 10 yıl arasında KOAH tedavisi için ilaç kullanmakta olduğu saptanmıştır. Hastaların %92'sinin kullandığı ilaçların isimlerini bilmediği, %87.5'inin kullandığı ilaçların etkisini bilmediği, %98'inin ise kullandığı ilaçların yan etkisini bilmediği belirlenmiştir. Hastaların %47'sinin ilaçları önerilen şekilde kullanmadığı saptanmıştır. Hastaların ilaçları düzenli kullanmama nedeni irdelendiğinde %62.8'nin ilaçları içmeyi unuttuğu, %22.3'ünün de iyileşme dönemlerinde ilaçları kullanmadığı belirlenmiştir. %3.2'yi oluşturan 3 kişiden 1'i ilaçlarının ağzında yara yapacağı, 1'i ilaçlarının bağımlılık yapacağı, 1'i ilaç dozlarını ayarlayamadığı için düzenli kullanamadığı belirlenmiştir.

Tablo 6: KOAH'lı Bireylerin Evde Cihaz Kullanımı, Kullandıkları Cihazın Türü ve Cihaz Kullanımında Yaşadığı Sorunlar

Evde cihaz kullanma (n:200)*	**Sayı**	**%**
Kullanıyor	146	73.0
Kullanmıyor	54	27.0
Cihaz türü (n:146)**		
Oksijen konsantratörü	98	67.1
Nebülizatör	124	84.9
Bpap	13	8.9

Cihazı kullanmada sorun yaşama durumu(n:146)*		
Evet	18	12.3
Hayır	128	87.7
Cihazı kullanmada yaşadıkları sorunlar (n:18)*		
Ekonomik nedenler	6	33.3
Maskenin daraltması	4	22.2
Oksijen konsantratörünün sesinden rahatsız olma	3	16.7
Baş ağrısı	2	11.1
Kullanmayı bilmeme	1	5.6
Elektrikler kesilince konsantratörün çalışmaması	1	5.6
Yanlış bilgi	1	5.6

***Birden fazla seçenek olduğu için yüzdeler n üzerinden alınmıştır.*

**Yüzdeler n üzerinden alınmıştır.*

Tablo 6'da KOAH'lı bireylerin evde cihaz kullanımına ilişkin bilgileri gösterilmektedir. Tabloya göre bireylerin %73'ünün evde bir cihaz kullanmakta olduğu bulunmuştur. Bu bireylerden %84.9'unun nebülizatör, %67.1'inin oksijen konsantratörü, %8.9'unda bipap kullandığı belirlenmiştir. Evde cihaz kullanmak zorunda olan bireylerden %87.7'si cihaz kullanımında bir sorun yaşamaz iken, %12.3'ü cihaz kullanmada sorun yaşadığını ifade etmiştir. Cihazı kullanmada sorun yaşayan bireylerden %33.3'ü ekonomik nedenlerden dolayı, %22.2'si ise maskenin kendilerini daraltmasından dolayı düzenli kullanmadıklarını belirtmişlerdir.

Tablo 7: KOAH'lı Bireylerin Uzun Süreli Oksijen Tedavisini Sürdürme Durumları ve Sürdürmeme Nedenleri

Uzun Süreli Oksijen Tedavisini Sürdürme (n:98)*	**Sayı**	**%**
Evet	34	34.7
Hayır	64	65.3
Uzun Süreli Oksijen Tedavisini Sürdürememe Nedeni (n:64)*		
Hareketleri kısıtlaması	14	21.9
Gerekli olduğuna inanmama	7	10.9
Hastalığın ciddiyetinin farkında olmama	6	9.4
Yanlış bilgi	6	9.4
Sesinden rahatsız olma	6	9.4
İhmal	5	7.8
Konsantratörü alamama	5	7.8
Bağımlılık yapar korkusu	4	6.3
Baş ağrısı	4	6.3
Bilgi eksikliği	3	4.7
Ekonomik nedenler	2	3.1
Taşıyamama	1	1.6
Makine bozulur korkusu	1	1.6

** Yüzdeler n üzerinden alınmıştır.*

Tablo 7'de KOAH'lı bireylerin oksijen konsantratörü kullanımına ilişkin bilgileri gösterilmektedir. Tabloya göre evde oksijen konsantratörü kullanan 98 hastadan %65.3'ünün oksijeni düzenli kullanmadığı bulunmuştur. Oksijeni düzenli olarak kullanmama nedenleri incelendiğinde, %21.9'u oksijen kullanmanın hareketlerini kısıtladığını, %10.9'u ise günde 16 saat kullanmasının gerekli olduğuna inanmadığı için kullanmadıklarını belirtmişlerdir.

*Tablo 8: KOAH'lı Bireylerin Günlük Yaşam Aktivitelerinde Değişim Yaşama Durumları (n:198)**

Özellikler	**Bağımlı**		**Yarı bağımlı**		**Bağımsız**	
GYA	**Sayı**	**%**	**Sayı**	**%**	**Sayı**	**%**
Banyo	7	3.5	120	60.6	71	35.9
Giyinme	7	3.5	58	29.3	133	67.2
Tuvalet	2	1.0	35	17.7	161	81.3
Hareket	3	1.5	22	11.1	173	87.4
Boşaltım	5	2.5	117	59.1	76	38.4
Beslenme	2	1.0	25	12.6	171	86.4
GYA Ölçeği Toplam	Min 6.00		Max 18.00		15.81±2.02	

**Araştırmaya katılan bireylerden iki kişi öldüğü için bir ay sonra evdeki görüşme yapılamamıştır (n:198).*

Tablo 8'de KOAH'lı bireylerin evde günlük yaşam aktivitelerinde değişim yaşama durumu gösterilmektedir. Tabloya göre bireylerin günlük yaşam aktivitelerinden, banyo (%60.6) ve boşaltım (%59.1) aktivitesinde yarı bağımlı olduğu bulunmuştur. Giyinme (%67.2), tuvalet (% 81.3), hareket (% 87.4), beslenme (%86.4) aktivitelerinde ise bağımsız olduğu belirlenmiştir.

*Tablo 9: KOAH'lı Bireylerin Enstrümental Günlük Yaşam Aktivitelerinde Değişim Yaşama Durumu (n:198)**

Özellikler	**Bağımlı**		**Yarı bağımlı**		**Bağımsız**	
EGYA	**Sayı**	**%**	**Sayı**	**%**	**Sayı**	**%**
Telefon kullanma	35	17.7	62	31.3	101	51.0
Alışveriş yapma	92	46.5	41	20.7	65	32.8
Yemek hazırlama	81	40.9	44	22.2	73	36.9
Ev işlerini yapma	113	57.1	76	38.4	9	4.5
Çamaşır yıkama	146	73.7	16	8.1	36	18.2
Ulaşım araçlarını kullanma	14	7.1	119	60.1	65	32.8
İlacını kullanma	10	5.1	55	27.8	133	67.2
Parayı idare edebilme	80	40.4	96	48.5	22	11.1
EGYA Ölçeği Toplam	MİN 8.0		MAX 24.0		15.66±3.96	

**Araştırmaya katılan bireylerden iki kişi ex olduğundan bir ay sonra evdeki görüşme yapılamamıştır (n:198).*

Tablo 9'da KOAH'lı bireylerin evde, enstrümental günlük yaşam aktivitelerinde değişim yaşama durumuna ilişkin bilgileri gösterilmektedir. Tabloya göre bireylerin enstrümental günlük yaşam aktivitelerinden alışveriş yapma (%46.5), yemek hazırlama (%40.9), ev işlerini yapma (%57.1), çamaşır yıkama (%73.7) aktivitelerinde bağımlı olduğu bulunmuştur. Bireylerin ulaşım araçlarını kullanma (%60.1) ve para idaresinde (%48.5) yarı bağımlı, telefon kullanma (%51.0) ve ilaç kullanmada (%67.2) ise bağımsız oldukları belirlenmiştir.

Tablo 10: KOAH'lı Bireylerin Cinsiyete Göre Günlük Yaşam Aktivitelerini Yerine Getirmedeki Bağımlılık-Bağımsızlık Durumu (n:198)

	Cinsiyet			
Banyo	**Kadın**	**Erkek**	**Toplam**	**Test**
	Sayı (%)	**Sayı (%)**	**Sayı (%)**	
Bağımlı	4 (4.9)	3 (2.6)	7 (3.5)	p = 0.128
Yarı Bağımlı	55 (67.1)	65 (56.0)	120 (60.6)	
Bağımsız	23 (28.0)	48 (41.4)	71 (35.9)	
Giyinme				
Bağımlı	4 (4.9)	3 (2.6)	7 (3.5)	p = 0.709
Yarı Bağımlı	24 (29.3)	34 (29.3)	58 (29.3)	
Bağımsız	54 (65.9)	79 (68.1)	133 (67.2)	
Tuvalet				
Bağımlı	2 (2.4)	0 (0.0)	2 (1.0)	p = 0.271
Yarı Bağımlı	13 (15.9)	22 (19.0)	35 (17.7)	
Bağımsız	67 (81.7)	94 (81.0)	161 (81.3)	
Hareket				
Bağımlı	3 (3.7)	0 (0.0)	3 (1.5)	p = 0.115
Yarı Bağımlı	10 (12.2)	12 (10.3)	22 (11.1)	
Bağımsız	69 (84.1)	104 (89.7)	173 (87.4)	
Boşaltım				
Bağımlı	4 (4.9)	1 (0.9)	5 (2.5)	**p = 0.000**
Yarı Bağımlı	60 (73.2)	57 (49.1)	117 (59.1)	
Bağımsız	18 (22.0)	58 (50.0)	76 (38.4)	
Beslenme				
Bağımlı	2 (2.4)	0 (0.0)	2 (1.0)	p = 0.300
Yarı Bağımlı	10 (12.2)	15 (12.9)	25 (12.6)	
Bağımsız	70 (85.4)	101 (87.1)	171 (86.4)	
Toplam	82 (100.0)	116 (100.0)	198 (100.0)	**p = 0.027**

Tablo 10'da KOAH'lı bireylerin cinsiyete göre günlük yaşam aktivitelerini yerine getirmedeki bağımlılık-bağımsızlık durumu gösterilmektedir. Tablo istatistiksel olarak incelendiğinde günlük yaşam aktivitelerinden banyo, giyinme, tuvalet, hareket, beslenme aktivitelerindeki bağımlılık-bağımsızlık durumların da cinsiyete göre anlamlı bir fark olmadığı belirlenirken ($p>0.05$), boşaltım aktivitesinde

erkeklerin kadınlardan daha bağımsız olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$). GYA ölçeğinin toplam puanı da, cinsiyete göre istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tablo 11: KOAH'lı Bireylerin Cinsiyete Göre Enstrümental Günlük Yaşam Aktivitelerini Yerine Getirmedeki Bağımlılık-Bağımsızlık Durumu (n:198)

Cinsiyet				
Telefon Kullanma	**Kadın**	**Erkek**	**Toplam**	**Test**
	Sayı (%)	**Sayı (%)**	**Sayı (%)**	
Bağımlı	24 (29.3)	11 (9.5)	35 (17.7)	**p = 0.000**
Yarı Bağımlı	39 (47.6)	23 (19.8)	62 (31.3)	
Bağımsız	19 (23.2)	82 (70.7)	101 (51.0)	
Alışveriş Yapma				
Bağımlı	57 (69.5)	35 (30.2)	92 (46.5)	**p = 0.000**
Yarı Bağımlı	12 (14.6)	29 (25.0)	41 (20.7)	
Bağımsız	13 (15.9)	52 (44.8)	65 (32.8)	
Yemek Hazırlama				
Bağımlı	33 (40.2)	48 (41.4)	81 (40.9)	p = 0.851
Yarı Bağımlı	17 (20.7)	27 (23.3)	44 (22.2)	
Bağımsız	32 (39.0)	41 (35.3)	73 (36.9)	
Ev İşi Yapma				
Bağımlı	45 (54.9)	68 (58.6)	113 (57.1)	p = 0.851
Yarı Bağımlı	33 (40.2)	43 (37.1)	76 (38.4)	
Bağımsız	4 (4.9)	5 (4.3)	9 (4.5)	
Çamaşır Yıkama				
Bağımlı	52 (63.4)	94 (81.0)	146 (73.7)	**p = 0.015**
Yarı Bağımlı	8 (9.8)	8 (6.9)	16 (8.1)	
Bağımsız	22 (26.8)	14 (12.1)	36 (18.2)	
Ulaşım				
Bağımlı	8 (9.8)	6 (5.2)	14 (7.1)	**p = 0.035**
Yarı Bağımlı	55 (67.1)	64 (55.2)	119 (60.1)	
Bağımsız	19 (23.2)	46 (39.7)	65 (32.8)	
İlaç Kullanma				
Bağımlı	4 (4.9)	6 (5.2)	10 (5.1)	p = 0.394
Yarı Bağımlı	27 (32.9)	28 (24.1)	55 (27.8)	
Bağımsız	51 (62.2)	82 (70.7)	133 (67.2)	
Para İdaresi				
Bağımlı	48 (58.5)	32 (27.6)	80 (40.4)	**p = 0.000**
Yarı Bağımlı	30 (36.6)	66 (56.9)	96 (48.5)	
Bağımsız	4 (4.9)	18 (15.5)	22 (11.1)	
Toplam	82 (100.0)	116 (100.0)	198 (100.0)	**p = 0.004**

Tablo 11'de KOAH'lı bireylerin cinsiyete göre enstrümental günlük yaşam aktivitelerini yerine getirmedeki bağımlılık-bağımsızlık durumu gösterilmektedir. Tablo istatistiksel olarak incelendiğinde bireyler arasında

yemek hazırlama, ev işi yapma ve ilaç kullanma aktiviteleri arasında cinsiyete göre anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir ($p>0.05$). EGYA'den telefon kullanma, alışveriş yapma, para idaresi ve ulaşım araçlarını kullanma gibi aktiviteler istatistiksel olarak incelendiğinde erkeklerin bu aktivitelerde kadınlardan daha bağımsız olduğu belirlenirken, çamaşır yıkama aktivitesinde ise kadınların erkeklerden daha bağımsız olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$). Cinsiyete göre EGYA ölçek puanları arasındaki fark istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tablo 12: Evdeki KOAH'lı Bireylerin Yaşa Göre Günlük Yaşam Aktivitelerini Yerine Getirmedeki Bağımlılık-Bağımsızlık Durumu (n:198)

	Yaş						
Banyo	**49 ve altı**	**50-59**	**60-69**	**70-79**	**80 ve üzeri**	**Toplam**	**Test**
	Sayı (%)	**Sayı (%)**	**Sayı (%)**	**Sayı (%)**	**Sayı (%)**	**Sayı (%)**	
Bağımlı	0 (0)	0 (0)	3 (3.9)	0 (0)	4 (16)	7 (3.5)	
Yarı Bağımlı	4 (50)	14 (51.9)	40 (52.6)	45 (72.6)	17 (68)	120 (60.6)	**p=0.005**
Bağımsız	4 (50)	13 (48.1)	33 (43.4)	17 (27.4)	4 (16)	71 (35.9)	
Giyinme							
Bağımlı	0 (0)	1 (3.7)	1 (1.3)	1 (1.6)	4 (16)	7 (3.5)	
Yarı Bağımlı	1 (12.5)	5 (18.5)	18 (23.7)	24 (38.7)	10 (40)	58 (29.3)	**p=0.011**
Bağımsız	7 (87.5)	21 (77.8)	57 (75.0)	37 (59.7)	11 (44)	133 (67.2)	
Tuvalet							
Bağımlı	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (8)	2 (1)	
Yarı Bağımlı	1 (12.5)	2 (7.4)	15 (19.7)	11 (17.7)	6 (24)	35 (17.7)	p=0.137
Bağımsız	7 (87.5)	25 (92.6)	6 (80.3)	51 (82.3)	17 (68)	161 (81.3)	
Hareket							
Bağımlı	0 (0)	0 (0)	1 (1.3)	0 (0)	2 (8)	3 (1.5)	
Yarı Bağımlı	1 (12.5)	1 (3.7)	4 (5.3)	12 (19.4)	4 (16)	22 (11.1)	**p=0.024**
Bağımsız	7 (87.5)	26 (96.3)	71 (93.4)	50 (80.6)	19 (76)	173 (87.4)	
Boşaltım							
Bağımlı	0 (0)	0 (0)	1 (1.3)	2 (3.2)	2 (8)	5 (2.5)	
Yarı Bağımlı	3 (37.5)	13 (48.1)	45 (59.2)	39 (62.9)	17 (68)	117 (59.1)	p=0.246
Bağımsız	5 (62.5)	14 (51.9)	30 (39.5)	21 (33.9)	6 (24)	76 (38.4)	
Beslenme							
Bağımlı	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (8)	2 (1)	
Yarı Bağımlı	0 (0)	1 (3.7)	7 (9.2)	9 (14.5)	8 (32)	25 (12.6)	**p=0.004**
Bağımsız	8 (100)	26 (96.3)	69 (90.8)	53 (85.5)	15 (60)	171 (86.4)	
Toplam	8 (100)	27 (100)	76 (100)	62 (100)	25 (100)	198 (100)	**p = 0.000**

Tablo 12'de KOAH'lı bireylerin yaşa göre günlük yaşam aktivitelerini yerine getirmedeki bağımlılık-bağımsızlık durumu gösterilmektedir. Tablo istatistiksel olarak incelendiğinde günlük yaşam aktivitelerinden tuvalet ve

boşaltım aktivitelerindeki bağımlılık-bağımsızlık durumların da yaşa göre anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir (p>0.05). Banyo, giyinme, hareket ve beslenme aktivitesinde ise yaşla bağımlılık-bağımsızlık oranlarında anlamlı bir fark olduğu bulunmuş olup (p<0.05), yaş artıkça bağımlılık oranlarında da artış olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 13: KOAH'lı Bireylerin Yaşa Göre Enstrümental Günlük Yaşam Aktivitelerini Yerine Getirmedeki Bağımlılık-Bağımsızlık Durumu (n:198)

	Yaş						
Telefon Kullanma	**49 ve altı**	**50-59**	**60-69**	**70-79**	**80 ve üzeri**	**Toplam**	**Test**
	Sayı (%)	**Sayı (%)**	**Sayı (%)**	**Sayı (%)**	**Sayı (%)**	**Sayı (%)**	
Bağımlı	1 (12.5)	2 (7.4)	8 (10.5)	12 (19.4)	12 (48)	35 (17.7)	
Yarı Bağımlı	0 (0)	10 (37)	22 (28.9)	27 (43.5)	3 (12)	62 (31.3)	**p= 0.000**
Bağımsız	7 (87.5)	15 (55.6)	46 (60.5)	23 (37.1)	10 (40)	101 (51)	
Alışveriş Yapma							
Bağımlı	1 (12.5)	9 (33.3)	31 (40.8)	33 (53.2)	18 (72)	92 (46.5)	
Yarı Bağımlı	2 (25)	8 (29.6)	15 (19.7)	13 (21)	3 (12)	41 (20.7)	**p= 0.037**
Bağımsız	5 (62.5)	10 (37)	30 (39.5)	16 (25.8)	4 (16)	65 (32.8)	
Yemek Hazırlama							
Bağımlı	1 (12.5)	7 (25.9)	29 (38.2)	28 (45.2)	16 (64)	81 (40.9)	
Yarı Bağımlı	1 (12.5)	7 (25.9)	15 (19.7)	15 (24.2)	6 (24)	44 (22.2)	**p= 0.024**
Bağımsız	6 (75)	13 (48.1)	32 (42.1)	19 (30.6)	3 (12)	73 (36.9)	
Ev İşi Yapma							
Bağımlı	2 (25)	10 (37)	41 (53.9)	40 (64.5)	20 (80)	113(57.1)	
Yarı Bağımlı	4 (50)	15 (55.6)	30 (39.5)	22 (35.5)	5 (20)	76 (38.4)	**p= 0.003**
Bağımsız	2 (25)	2 (7.4)	5 (6.6)	0 (0)	0 (0)	9 (4.59	
Çamaşır Yıkama							
Bağımlı	2 (25)	19 (70.4)	54 (71.1)	48 (77.4)	23 (92)	146(73.7)	
Yarı Bağımlı	1 (12.5)	1 (3.7)	6 (7.9)	8 (12.9)	0 (0)	16 (8.1)	**p= 0.005**
Bağımsız	5 (62.5)	7 (25.9)	16 (21.1)	6 (9.7)	2 (8)	36 (18.2)	
Ulaşım							
Bağımlı	0 (0)	0 (0)	4 (5.3)	5 (8.1)	5 (20)	14 (7.1)	
Yarı Bağımlı	4 (50)	15 (55.6)	42 (55.3)	41 (66.1)	17 (68)	119(60.1)	**p= 0.035**
Bağımsız	4 (50)	12 (44.4)	30 (39.5)	16 (25.8)	3 (12)	65 (32.8)	
İlaç Kullanma							
Bağımlı	0 (0)	1 (3.7)	1 (1.3)	3 (4.8)	5 (20)	10 (5.1)	
Yarı Bağımlı	0 (0)	5 (18.5)	18 (23.7)	22 (35.5)	10 (40)	55 (27.8)	**p= 0.003**
Bağımsız	8 (100)	21 (77.8)	57 (75)	37 (59.7)	10 (40)	133(67.2)	
Para İdaresi							
Bağımlı	1 (12.5)	11 (40.7)	25 (32.9)	28 (45.2)	15 (60)	80 (40.4)	
Yarı Bağımlı	7 (87.5)	11 (40.7)	39 (51.3)	30 (48.4)	9 (36)	96 (48.5)	p= 0.076
Bağımsız	0 (0)	5 (18.5)	12 (15.8)	4 (6.5)	1 (4)	22 (11.1)	
Toplam	8 (100)	27 (100)	76 (100)	62 (100)	25 (100)	198 (100)	**p= 0.000**

Tablo 14'de KOAH'lı bireylerin yaşa göre enstrümental günlük yaşam aktivitelerini yerine getirmedeki bağımlılık-bağımsızlık durumu

gösterilmektedir. Tablo istatistiksel olarak incelendiğinde para idaresi ile yaş arasında anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir ($p>0.05$). EGYA'den telefon kullanma, alışveriş yapma, yemek hazırlama, ev işi yapma, çamaşır yıkama, ulaşım araçlarını kullanma ve ilaç kullanma gibi aktiviteler istatistiksel olarak incelendiğinde yaş ile aralarında anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiş olup ($p<0.05$), yaş ilerledikçe bireylerin bağımlılık oranlarında artış olduğu bulunmuştur.

TARTIŞMA

KOAH, hastalık tablosunu şiddetlendiren olumsuzlukların yaşandığı dönemlerde ilerleme gösteren, hastalık semptomlarının sıklığının ve şiddetinin artmasıyla hastaneye tekrarlı yatışı zorunlu hale getiren bir hastalıktır. Bu çalışmada KOAH'lı bireylerin %65'inin son bir yılda hastalıklarına bağlı tekrarlı yatışlarının olduğunu ve %44.5'i son bir yılda 2-5 kez hastaneye yattığını ifade etmişlerdir (Tablo 2). Jones ve ark.'nın (2007) yaptığı çalışmada da KOAH'lı bireylerin, %31'nin yeniden hastaneye yattığı bulunmuştur. Korkmaz'ın (2008) KOAH'lı bireylerle yaptığı çalışmada bireylerin %32.5'inin 3-5 kez hastanede yattığı, Aras ve Tel'in (2009) KOAH'lı bireylerle yaptığı çalışmada ise bireylerin %33.3'ünün yılda iki ve daha fazla sayıda hastanede yattığı bulunmuştur. Ergin'nin (2019) çalışmasında son bir yılda hastaneye iki ve daha fazla yatışların %64.2 olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada KOAH'lı bireylerin diğer çalışmalara göre tekrarlı hastaneye yatışların daha fazla olduğu görülmektedir.

Hastaneye tekrarlı yatışların sık olmasında hastalığın ileri yaş grubu bireylerde görülmesi, hastalarda KOAH dışı sağlık problemlerinin varlığı, pulmoner rehabilitasyon ve evde bakım hizmetlerinin olmaması, hastalara planlı eğitim-öğretimin yapılmaması, hastaların düzenli kontrolleri yaptırmaması, düzenli ilaç ve oksijen kullanmaması, sigara, alkol ve biomass yakıt kullanımının olması gibi pek çok nedenden kaynaklı olduğu düşünülebilir. Bu çalışmadaki bireylerin tamamına yakını (%96) 50 ve üzeri yaş grubu bireyler olup (Tablo 1), %75.5'inde KOAH dışında sağlık problemleri bulunmaktadır (Tablo 2). Bu verilerde literatürle uyumlu olup, hastanın yaşı ve KOAH dışı sağlık probleminin varlığı tekrarlı yatış üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir (7,8,16).

Araştırmaya alınan hastalarda hastalık süresi genelde uzun olmasına ve hastaların tekrarlı yatışlarla sık sık hastanede yatarak tedavi görmelerine karşın, hastalık hakkında eğitim alan birey sayısı %7 bulunmuştur (Tablo 3). Vicdan'ın (2018) yaptığı çalışmada da KOAH'lıların %35.5'inin, hastalık hakkında eğitim aldıkları belirlenmiştir. Ergin'in (2019) çalışmasında da hastaların %53.7'sinin inhaler ilaç kullanımı hakkında eğitim aldıkları bulunmuştur. Bu çalışmada KOAH'lı bireylerin

yarıdan fazlasının (%64.3) KOAH konusundaki eğitimi doktordan aldığı belirlenirken, sadece %14.3'ü hemşireden ve %21.4'ü öğrenci hemşireden eğitim almıştır (Tablo 3). Vicdan'ın (2018) çalışmasında da KOAH'lı bireylerin %88.7'sinin doktordan eğitim almak istediği bulunmuştur. Ergin (2019)'nin çalışmasında da inhaler ilaç kullanımına ilişkin eğitim alanların %61.1'i bu eğitimi doktorlardan almıştır. Bu çalışmada da doktordan eğitim alma oranları daha yüksek bulunmuştur. İlaç kullanımına ilişkin eğitim alan birey sayısı çok azdır. Bu çalışmada hastalık hakkında eğitim alan KOAH'lı bireylerin az olmasının nedeni, araştırma yapılan kurumda sağlık personelinin iş yükünün fazla olması, yetersiz eleman ile çalışılması, sağlık personelinin ağırlıklı olarak ilaçla tedavi yaklaşımından kaynaklanmış olabileceği gibi, hastaların hastalıkları hakkında bilgi alma talebinde bulunmamalarından da kaynaklanmış olabilir.

KOAH'lı bireylerin hastalık süreci ve hastalık belirtileri üzerinde kontrol sağlayabilmeleri için sigara kullanımının sonlandırılması gerekmektedir (17). Bu çalışmanın yapıldığı hastanelerde, düzenli olarak hasta eğitim ve öğretiminin yapılmamasından kaynaklı olarak, aktif sigara kullanımı yüksek bulunmuştur. Çalışmada aktif sigara kullanmaya devam eden KOAH'lı birey sayısı %11 iken (Tablo 4), Vicdan'ın (2018) çalışmasında bu değer %30.6, Takmak'ın (2019) çalışmasında da %12 olarak bulunmuştur. Aktif ya da pasif içicilik KOAH'lı bireylerin sağlık durumunun daha fazla bozulmasına, hastalığın daha hızlı ilerlemesine neden olur (17,19). Hastalığın ileri evrelere taşınması hastalıkla baş etmeyi önemli derecede etkileyerek, günlük yaşam aktivitelerindeki bağımlılığın artmasına sebep olmaktadır. Evde hastalıkla baş etmeyi etkileyen diğer faktörlerde kontrollerin ve tedavinin sürdürülmesidir.

KOAH'da bireylerin düzenli kontrollere gitmesi ve tedavilerini sürdürmeleri ile bireyin egzersiz kapasitesi artarak, günlük yaşam aktivitelerindeki bağımlılığı da azalmaktadır (20). Korkmaz'ın (2008) çalışmasında KOAH'lı bireylerin %70.6'sının düzenli kontrollere gittiği belirlenirken, bu çalışmada ise bireylerin %40'ının düzenli kontrollere gittiği bulunmuştur (Tablo 2). Takmak'ın (2019) çalışmasında da düzenli doktor kontrolüne gitme oranı %36.6 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada KOAH'lı bireylerin düzenli kontrollere gitme oranının düşük olmasının nedeni, KOAH'da düzenli kontrollerin öneminin kavratılmamış olması ve bireylerin herhangi bir sorun yaşadıklarında tamamına yakının (%93.5) acile başvurmasıdır. Acile gelen bireyler acilde uygulanan ilaçlar sonrası rahatlamakta ve tekrar polikliniğe kontrole gelmeye ihtiyaç duymadıkları düşünülebilir.

KOAH'da hastalık semptomları üzerinde kontrol sağlayabilmek, hastalık komplikasyonlarını önleyebilmek ilaç tedavisi ile yakından ilişkilidir. KOAH'lı bireylerin kullandıkları ilaç sayısının fazla olması,

ilaç yan etkileri, ilaçlar hakkında öğretim yapılmaması, düzenli ilaç kullanma oranının ve tedavinin başarısının azalmasına neden olmaktadır (18). Çalışmaya katılan KOAH'lı bireylerin tamamı (%100) hastalıkları nedeniyle ilaç kullanmakta olup, sadece %1'i kullandığı ilaçların etkisini, %2'si de kullandığı ilaçların yan etkisini tamamen bilmektedir (Tablo 5). Teorik olarak ilaç kullanma süresinin artmasıyla, bireylerin ilaçlar hakkındaki bilgilerinin de artması yönünde beklentiler olmasına karşın, çalışmaya katılan hastaların bu konudaki bilgileri oldukça sınırlı bulunmuştur. Ulaşılan bu sonuçlara göre, çalışmaya katılan hastaların KOAH'da ilaç tedavisinin amaçları, en sık kullanılan ilaçlar, ilaçların beklenen etkileri, yan etkileri, ilaçlara devam etmeme durumunda hastalık sürecinde gelişebilecek olumsuzluklar hakkında planlı bir öğretime gereksinimleri olduğu düşünülmektedir. Literatürde planlı öğretim yapılan hastaların ilaç kullanımına uyumlarının artarak düzenli ilaç kullanmaya başladıkları görülmüştür (16,18,21).

KOAH'lı bireylerin evde hastalıkla baş etmede yaşadığı önemli sorunlardan biride tedavinin önemli bir parçası olan cihazların kullanımıdır. Bu çalışmada KOAH'lı bireylerin %73'ünün evde bir cihaz kullanmak zorunda olduğu belirlenmiştir (Tablo 6). Hastaların en çok Bipap ve oksijen konsantratörü kullanmada sorun yaşarken, nebülizatör kullanmada sorun yaşamadıkları bulunmuştur. Oksijen konsantratörünü kullanmada sıkıntı yaşayan hastalar uzun süreli oksijen tedavisini de etkin sürdürememektedir.

Bu çalışmada KOAH'lı bireylerin oksijeni düzenli olarak kullanmama nedenleri incelendiğinde; oksijen kullanmanın hareketlerini kısıtladığı, günde 16 saat kullanmasının gerekli olduğuna inanmadığı ve konsantratörü alamadıkları için kullanmadıklarını ifade ederken, bir kısmının ise hastalığın ciddiyetinin farkında olmadığı, konsantratörün sesinden rahatsız olduğu için kullanmadığı, bağımlılık yapar korkusu, baş ağrısı, bilgi eksikliği, ekonomik nedenler, konsantratörü taşıyamama ve makine bozulur korkusu ile düzenli olarak oksijeni kullanamadıkları belirlenmiştir (Tablo 7). Pekçalışkan ve arkadaşlarının (2007) çalışmasında oksijeni düzenli olarak kullanmama nedenleri sırası ile konsantratörün bozulması, bakım pahalılığı ve bakımın yapılmaması, oksijenin az gelmesi, gürültü, elektrik kesintisi veya tüketimi, tedavi ile ilgili eğitim verilmemesi olarak saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda düzensiz oksijen kullanım nedeni, büyük oranda bilgilendirme ve eğitim eksikliği ile önerilere yeterince uyulmamasına bağlanmıştır (22).

Kronik hastalığı olan bireyler, hastalığın semptomlarına bağlı olarak genellikle günlük yaşam aktivitelerini yerine getirmede yetersizlikler yaşamaktadırlar. Ortaya çıkan bu yetersizlikler, günlük yaşam aktivitelerinin kendi başına veya yardımla yapılma düzeylerine bakılarak değerlendirilebilir. KOAH'da fonksiyonların azalmasına neden olan en

muhtemel fiziksel semptomlar, dispne, yorgunluk ve uyuma güçlüğüdür (23). Semptomlar, genellikle merdiven inip çıkma, yürüme, banyo yapma ve hatta yemek yeme gibi günlük aktivitelerinin yerine getirilmesini güçleştirebilir ve hastaların günlük yaşamdaki bağımsızlıklarını etkileyecek düzeye ulaşabilmektedir (23). Bu çalışmada KOAH'lı bireylerin evde günlük yaşam aktivitelerini yerine getirmedeki bağımlılık düzeylerine bakılmıştır. Çalışmada bireylerin banyo (%60.6) ve boşaltım (%59.1) aktivitesinde yarı bağımlı olduğu, diğer aktivitelerde ise bağımsız oldukları belirlenmiştir. Ölçeğin toplam puanına göre değerlendirme yapıldığında hastaların 15.81 puan ile bağımsız olduğu bulunmuştur (Tablo 9). Literatürde bu çalışmayı destekler nitelikte ölçek toplam puanında KOAH'lı bireylerin bağımsız olduğunu bulan çalışmalar mevcuttur (23,27,28). Yılmaz ve arkadaşlarının çalışmasında da bireyler bu çalışma da olduğu gibi banyo aktivitesinde yarı bağımlıdır.

Bu çalışmadaki bireylerin enstrümental günlük yaşam aktivitelerinde değişim yaşama durumuna bakıldığında ise, alışveriş yapma (%46.5), yemek hazırlama (%40.9), ev işlerini yapma (%57.1), çamaşır yıkama (%73.7) aktivitelerinde bağımlı, ulaşım araçlarını kullanma (%60.1) ve para idaresinde (%48.5) yarı bağımlı, telefon kullanma (%51.0) ve ilaç kullanmada (%67.2) ise bağımsız oldukları belirlenmiştir. Bu sonuçlara bakıldığında bireylerin daha fazla efor harcamalarını gerektiren (ev işi yapma, alışveriş yapma vb gibi) aktivitelerde bağımlı olduğu belirlenirken, daha az efor harcamalarını gerektiren aktivitelerde (telefon kullanma ve ilaç kullanma) bağımsız oldukları belirlenmiştir (Tablo 10). Yılmaz ve arkadaşlarının (2017) çalışmasında da bireyler çamaşır yıkama ve alışveriş yapma aktivitelerinde bağımlı olarak bulunmuştur. Bu çalışmada, EGYA ölçeği toplam puanı 15.66 bulunmuşken, Yılmaz ve arkadaşlarının (2017) çalışmasında da 16.31 olarak çalışmamızla uyumlu ve yarı bağımlı olarak bulunmuştur.

Kaya ve arkadaşlarının (2010) KOAH'lı bireylerle ilgili yaptığı çalışmada bütün hastaların tüm aktivitelerinde bağımsız oldukları belirlenirken, bu çalışmada ise bireylerin GYA'lerinden banyo ve boşaltım aktivitesinde, EGYA'lerinden ise ulaşım araçlarını kullanma, parayı idare edebilme aktivitelerinde yarı bağımlı, alışveriş yapma, yemek hazırlama, ev işlerini yapma, çamaşır yıkama aktivitelerinde ise bağımlı oldukları bulunmuştur. Bu açıdan bu çalışmadan elde edilen veriler arasında paralellik bulunmamaktadır. Bu farklılığın Kaya ve ark.'nın çalışmasını yaptığı hastanenin 2. basamak bir hastane olmasından (2. basamakta genel durumu kötüleşen hastalar 3. basamağa sevk edilmektedir.) kaynaklanmış olabilir. Bu çalışmada ise 2. basamak ve 3. basamak hastanelerde tedavi gören KOAH'lı bireyler alınmıştır.

Lahaije ve arkadaşlarının (2010) 21 KOAH'lı hastayla yaptığı çalışmada 14 hastanın dispne nedeniyle elektrik süpürgesi kullanırken, 11 hastanın

ağırlık taşırken, 6 hastanın duş alırken, 5 hastanın üzerini değiştirirken, 5 hastanın merdiven çıkarken, 2 hastanın dişlerini fırçalarken zorlandığı belirlenmiştir. Vaes ve arkadaşlarının (2011) 100 KOAH'lı, 20 sağlıklı bireyle yapmış oldukları çalışmada da bütün hastaların çorap ayakkabı ve giysi giyinme işlemini, 8 adet havlu katlamayı, yiyecekleri dolaba koyma ve 4 çay bardağı, 4 tabak ve 4 çay tabağı yıkamayı durmaksızın yapabildiği ancak bireylerden 5'nin yeri 4 dk süpürme işlemini efor dispnesi nedeniyle yapamadığı bulunmuştur. KOAH'lı bireylerin diğer aktiviteleri sağlıklı bireylerden daha uzun sürede tamamlayabildikleri ve hastaların GYA sonrasındaki dispne ve yorgunluk skorlarının sağlıklı bireylerinkinden daha fazla olduğu da bulunmuştur. Annegarn ve arkadaşlarının (2012) yaptığı çalışmada KOAH'lı bireylerin en çok problem yaşadıkları GYA'nin (%68) yürüme, (%35) merdiven çıkma ve (%30) bisiklet sürme olduğu bulunmuştur.

Yapılan çalışmalarda bireylerin banyo ve hareket aktivitelerinde bağımlı olan birey sayılarının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada ise banyo ve boşaltım aktivitesinde bireylerin yarı bağımlı olduğu bulunmuştur. Bu çalışmadaki KOAH'lı hastaların boşaltım aktivitesinde yardıma ihtiyaç duymalarının nedeni, solunum güçlüğü nedeniyle oksijen ihtiyacı yüksek olan hastaların, tuvalete gidip gelme ve boşaltım esnasında da efor harcaması ile oksijen ihtiyaçları daha da artmaktadır. Bu nedenle de tuvalete başkalarının yardımıyla gidip gelerek kendilerini daha güvende hissettikleri gözlenmiştir. Bir kısım hastanın da geçmişte tuvalet ve banyo sonrası senkop öyküsüyle acile geldikleri belirlenmiştir.

KOAH'lı bireylerin GYA ve EGYA'deki bağımlılık düzeylerinin cinsiyet ile ilişkisi incelendiğinde, boşaltım aktivitesinde erkeklerin kadınlardan daha bağımsız olduğu bulunmuştur ($p<0.05$), (Tablo 11). EGYA'lerinden telefon kullanma, alışveriş yapma, ulaşım, para idaresi aktivitelerinde erkeklerin kadınlardan daha bağımsız olduğu belirlenirken ($p<0.05$), çamaşır yıkama aktivitesinde kadınların daha bağımsız olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$), (Tablo 12). Kadınlar özellikle telefon edebilme, alışveriş, para idaresi, ulaşım araçlarına binme gibi entelektüel yetenek gerektiren ve eğitim düzeyi ile yakından ilişkili olan aktivitelerde, erkeklere göre daha düşük bağımsızlık durumuna sahip iken, erkeklerin toplumsal roller açısından ağırlıklı olarak kadınların yerine getirmesi beklenen çamaşır yıkama aktivitesinde bağımsızlık durumlarının daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bu durumun bireylerin eğitim düzeyi ve kültürel özellikleri ile ilgili olduğu düşünülebilir.

Kaya ve arkadaşlarının (2010) KOAH'lı hastalarda yaptığı çalışmasında cinsiyetler açısından bağımlılık durumları değerlendirildiğinde, EGYA'de de kadınların daha bağımlı oldukları görülmesine karşın, banyo yapma her iki cinsiyette de en bağımlı olunan temel günlük yaşam aktivitesidir.

Cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Kanervisto ve arkadaşlarının (2010) KOAH'lı bireylerle yaptığı çalışmada kadınların GYA ve EGYA de erkeklerden daha yetersiz olduğu bulunmuştur. Biçer ve arkadaşlarının çalışmasında da (2016) Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan bireylerin GYA'lerindeki bağımlılık düzeylerinin cinsiyet ile ilişkisi incelendiğinde, giyinebilme ve banyo yapabilme aktivitesinde kadınların erkeklerden daha bağımsız olduğu bulunmuştur.

Bu çalışmadaki bireylerin GYA'lerindeki bağımlılıklarının yaşa göre dağılımlarına bakıldığında, banyo, giyinme, hareket, beslenme aktivitelerinde yaşla birlikte bağımlılık düzeyinin artığı belirlenmiştir ($p<0.05$), (Tablo 13). EGYA'lerine bakıldığında yaş gruplarıyla bağımlılık-bağımsızlık düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.05$). Bu çalışmada yaşla birlikte EGYA'deki bağımlılık düzeyinin arttığı bulunmuştur (Tablo 14). Bu sonuçların ortaya çıkmasında yaş artıkça başka kronik hastalıklarında ortaya çıkmasının ve hastalık şiddetinin artmasının etkili olabileceği düşünülebilir. Literatürde araştırma sonuçlarını destekler çalışma bulunmaktadır (8).

SONUÇ VE ÖNERİLER

KOAH'lı bireylerden kadınların GYA'den boşaltım aktivitesinde, EGYA'den de alışveriş yapma, telefon kullanma, ulaşım, para idaresi aktivitesinde erkeklerden daha bağımlı olduğu belirlenirken, çamaşır yıkama aktivitesinde ise erkeklerin, kadınlardan daha bağımlı olduğu bulunmuştur. Bireylerin yaşı artıkça beslenme, banyo, hareket, giyinme, ev işi yapma, alışveriş yapma, yemek hazırlama, telefon kullanma, çamaşır yıkama, ulaşım araçlarını ve ilaç kullanma aktivitelerindeki bağımlılık düzeyinin arttığı bulunmuştur. KOAH bireylerin GYA'lerini ve EGYA'lerini sürdürmesinde bağımlılık yaşamasına neden olmaktadır. Bu hastaların GYA ve EGYA'ni sürdürmede daha bağımsız olmalarını destekleyen evde bakım ve göğüs fizyoterapisi uygulamalarının ve planlı hasta eğitim uygulamalarının yaygınlaştırılması önerilmektedir..

KAYNAKLAR

1. Keskin, T., Başkurt, Z. (2020) KOAH Tanılı Yaşlı Bireylerde Pulmoner Rehabilitasyon. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, *8*(1), 157-161.

2. Bozkurt, C., Yıldırım, Y., Aykar, F. Ş., & Fadıloğlu, Z. Ç. (2021) Henderson Hemşirelik Modeli'ne Göre Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Olan Bir Bireyin Değerlendirilmesi. *Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, *6*(1).

3. Kocabaş, A. (2010). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastaliği Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri. *TTD Toraks Cerrahisi Bülteni*, *1*(2), 105-113.

4. T.C Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Türkiye Kronik Hava Yolu Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı (2014-2017) https://bursaism.saglik.gov.tr/Eklenti/11306/0/turkiye-kronik-hava-yolu-hastaliklari-onleme-ve-kontrol-programipdf.pdf

5. Kocabaş, A., Atış, S., Çöplü, L., Erdinç, E., Ergan, B., Gürgün, A.,Yıldırım, N. (2014). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) Koruma, Tanı ve Tedavi Raporu 2014. *Official Journal of The Turkish Thoracic Society*, *15*.

6. Hernandez, M., Rubio, T., Ruiz, F. (2000). Result of A Home-Based Training Program For Patients with COPD,Chest 118, 1-6.

7.Yıldırım, N. (2014). Hastaneye Yatırılan KOAH Alevlenmelerinin Tedavi Maliyetlerini Etkileyen Klinik Faktörler. *Eurasian J Pulmonol*, 16: 210-1.

8. Biçer, S., Ceyhan, Y. Ş., Demir, G., & Ünsal, A. (2016). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Günlük Yaşam Aktiviteleri Düzeyi ve Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi, *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, *25*(1), 7-13.

9. Shelkey M, Wallace M. (1999). Katz Index Of İndependence İn Activities Of Daily Living. *J Gerontol Nurs.* 25(3): 8-9.

10. Selçuk, K. T.,Avcı, D. (2016). Kronik Hastalığa Sahip Yaşlılara Bakım Verenlerde Bakım Yükü ve Etkileyen Etmenler. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, *7*(1), 1-9.

11. Angela Y.C., Tong M.S. (2002). The Validation of the Hong Kong Chinese Version of the Lawton Instrumental Activities of Daily Living Scale for Institutionalized Elderly Persons, *Occupation Participation and Health*, 22(4),132-142.

12. Balcı, H., Başer, G., Yılmaz, E., & Özkalp, B. (2021). Hemodiyaliz Hastalarının Evde Bakım Gereksinimleri. *Turkiye Klinikleri J Intern Med*, *6*(1), 6-13.

13. Jones, I., Kirbiy, A., Ormiston, P. ve ark. (2007). The Needs of Patients Dying of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the Community, *Family Practice*, 21, 310-313.

14. Korkmaz, T. (2008). Konya Numune Hastanesi Göğüs Hastalıkları Servisinde Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) Tanısı ile Yatan Hastaların Anksiyete, Depresyon ve Sosyal Destek Düzeylerinin Belirlenmesi, Yüksek Lisans Tezi, *Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Konya, 76s

15. Aras, A., Tel, H. (2009). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Olan Hastalarda Algılanan Sosyal Destek ve İlişkili Faktörlerin Belirlenmesi. *Türk Toraks Dergisi*, *10*(2), 63-68.

16. Helvacı, A. (2018). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalarına Verilen Eğitim ve Danışmanlık Programının Dispne, Sağlık Durumu ve Bakım Bağımlılığı Üzerine Etkileri, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi *Sağlık Bilimleri Enstitüsü,* Ankara,112s.

17.Vicdan, A. K. (2018). Kronik Obstrüktif Akciğer hastalarının uyku kalitesinin değerlendirilmesi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi*, *11*(1), 14-18.

18. Ergin, Ç. (2019). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) Tanısı Almış Bireylere Verilen İnhaler İlaç Eğitiminin Öz-Bakım Gücü ve Öz-Yeterlilik Düzeyine Etkisi, Yüksek Lisans Tezi, *Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Nevşehir, 95s.

19. Esen, H. (2008). KOAH Hastalarında Uyku Kalitesi ve Yaşam Kalitesi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, *Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü,* Afyonkarahisar, 112s.

20. Gökoğlu, F., Bilgin, G. ve Okumuş, M. (2006). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Ayaktan Takip Edilen Hastaların Pulmoner Rehabilitasyon Sonrası Kısa Dönem Sonuçları, *Toraks Dergisi*, 7(3), 173- 177.

21. Takmak, Ş. (2019). KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı)'ta Akılcı İlaç Kullanımı ve Semptom Kontrolü Eğitiminin Öz Etkililik, Emosyonel Durum ve Klinik Parametrelere Etkisi. Doktora Tezi, *Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Denizli, 69s.

22. Pekçalıskan Kurtar, N., Uçan, E. S., Sahbaz, S., Ellidokuz, H., Çımrın, A. H., & Kurtar, E. (2007). Uzun Süreli Oksijen Tedavisinin Etkinliği ve Hasta Uyumu. *Toraks Dergisi*, *8*, 163-9.

23. Kaya, E., Özbek, S., Tekin, A., Ergin, S. ve Yaman, A. (2010). KOAH'lı Yaşlı Hastalarda Günlük Yaşam Aktivitelerinin Değerlendirilmesi, *Turkish Journal Of Geriatrics*, 13(2), 111-116.

24. Lahaije, A.J.M.C., Van Helvoort, H.A.C., Dekhuijzen, P.N.R. ve Heijdra, Y.F. (2010). Physiologic Limitations During Daily Life Activities in COPD Patients, *Respiratory Medicine,* 104, 1152-1159.

25. Vaes A.W., Wouters E.F., Franssen F.M. ve ark. (2011). Task-Related Oxygen Uptake During Domestic Activities of Daily Life in Patients With COPD and Healthy Elderly Subjects, *Chest,* 140(4), 970-979.

26. Annegarn, J., Meijer, K., Passos, V. L., Stute, K., Wiechert, J., Savelberg, H. H., ... & Network, C. R. (2012). Problematic Activities Of Daily Life Are Weakly Associated With Clinical Characteristics in COPD. *Journal of the American Medical Directors Association*, *13*(3), 284-290.

27. Albayrak, D. (2018). KOAH'lı Hastalara Yaşam Modeline Göre Verilen Hemşirelik Eğitiminin Günlük Yaşam Aktiviteleri ve Yaşam Kalitesine Etkisi, Yüksek Lisans Tezi, *İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Malatya,60s.

28. Yılmaz, C. K., Aşiret, G. D., Çetinkaya, F.,Kapucu, S. (2017) Kronik Obstürüktif Akciğer Hastalarında Yorgunluğun Günlük ve Enstrümental Yaşam Aktiviteleri Üzerine Etkisi. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, *20*(2).

29. Kanervisto, M., Saarelainen, S., Vasankari, T., Jousilahti, P., Heistaro, S., Heliövaara, M., &Paavilainen, E. (2010). COPD, Chronic Bronchitis And Capacity For Day-To-Day Activities: Negative İmpact Of İllness On The Health-Related Quality Of Life. *Chronic Respiratory Disease*, *7*(4), 207-215.

Bölüm 39

ENDODONTİK İRRİGASYONDA AKTİVASYONUN ÖNEMİ

Tuğçenur YILDIZ[1]

1 (Araştırma Görevlisi), Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, e-mail: dttugceyildiz@gmail.com
ORCID iD: 0000-0003-2689-0622

GİRİŞ

Başarılı bir endodontik tedavi; kök kanallarının mekanik olarak yeterince şekillendirilmesi, irrigasyon solüsyonları ile dezenfeksiyonunun sağlanması ve koronalden apikale üç boyutlu olarak hermetik bir şekilde doldurulması ile mümkündür (1).

Kök kanal sistem anatomisinin karmaşık yapıda olması nedeniyle kanalları tümüyle temizlemek ve şekillendirmek mümkün değildir (2). Bunun sonucunda da kök kanalı içerisinde hiç temas edilmemiş alanlar, smear tabakası, artık pulpa dokuları, dentin debrisi, mikroorganizmalar ve bu mikroorganizmaların ürünleri kalabilmektedir (3). Enstrümantasyon sonrası uzaklaştırılamayan kalıntılar kalan mikroorganizmalar için besin kaynağı oluşturarak canlılıklarını sürdürmelerini sağlar (4-6) ve sonuçta inatçı periapikal enfeksiyonun varlığı kaçınılmaz olmaktadır (7). Bütün bu durumlar göz önüne alındığında endodontik tedavinin başarılı olmasında; etkin irrigasyon ve kök kanallarının dezenfeksiyonu kilit konu hâline gelmektedir (8,9).

Günümüzde kanal şekillendirmede kullanılan tekniklerin ve rutinde kullanılan irrigasyon solüsyonlarının kalıntıları uzaklaştırmada yetersizliği göz önünde bulundurularak, araştırıcılar yeni sistemlerin etkinliklerini tespit etmek amacıyla çalışmalar yapmaktadırlar (10,11). Son yıllarda, kanal içinde irrigasyon solüsyonlarının aktive edilmesiyle artıkların ve smear tabakasının daha etkin bir biçimde uzaklaştırılabileceğini öne süren çalışmalar mevcuttur (12,13). Organik ve inorganik doku kalıntılarını çözmede ve uzaklaştırmada kullanılan solüsyonlara ek olarak bu solüsyonların aktivasyonu için manuel ve mekanik aktivasyon yöntemleri geliştirilmiştir. Manuel yöntem olarak geleneksel şırınga irrigasyonunun, endodontik fırçaların, manuel-dinamik irrigasyonun; mekanik yöntem olarak ise rotary fırçaların, sonik aletlerin, ultrasonik aletlerin (14,15) diğer irrigasyon sistemlerinin (16,17) ve lazerlerin (18,19) kullanımı önerilmektedir.

A) MANUEL AKTİVASYON YÖNTEMLERİ:

1.Geleneksel Şırınga İrrigasyon Yöntemi:

Enjektör kullanılarak yapılan irrigasyon yöntemi diş hekimleri tarafından yaygın olarak uygulanmaktadır. Bu yöntem irrigasyon solüsyonunun kanal içerisine enjektörle pasif ya da aktif olarak uygulanmasını içermektedir. Aktif uygulama, enjektör ucunun yukarı aşağı yönde hareketi ile solüsyonun aktive edilmesi şeklinde elde edilmektedir. Enjektör ucu apikalden yaklaşık 1-2 mm koronalde olacak şekilde konumlandırılmaktadır. Geleneksel irrigasyon tekniği ile; irrigasyon solüsyonu, iğne ucunun yalnızca 1 mm ilerisine ulaşabilmektedir (20). Bu da kanalın tamamının temizlenmesine engel oluşturan bir durumdur. İrrigasyon esnasında iğne

dar bir kanalın koronal 1/3'ünde ya da en iyi ihtimalle orta 1/3'ünde konumlandırılabilmektedir. Bu durum yüzünden, irrigasyon solüsyonunun dentin kanallarını temizleme etkinliği ve penetrasyon derinliği sınırlanmış olmaktadır (21).

Diş kökü kemik soketi ile çevrili kapalı bir ortam içerisinde bulunduğu için kök kanalları kapalı sonlanan alanlar olarak kabul edilmektedir. Bu kapalı alanda yani kökün apikalinde oluşabilen gaz hareketleri, irrigasyon solüsyonunun uygulanması sırasında 'vapor lock etkisi' yaratabilmektedir (22). 'Vapor lock' ucu kapalı kanallarda sıvı akışı tarafından oluşturulan buhar kilidi olarak bilinen bir fiziksel fenomendir (23). Bu şekilde ucu kapalı kanallara sıvının penetre olma yeteneği; sıvının temas açısı ile kanalın genişlik ve derinliğine bağlıdır. Buhar kilidi fenomeni, irrigasyon solüsyonları koronal veya orta üçlüden şırınga yoluyla kanala gönderildiğinde, akışın tamamen sağlanmasına imkân vermeyen klinik bir engeldir. Kanalın apikalindeki bu etki, solüsyonların bu alana temasını dolayısıyla da bu alanın dezenfeksiyonunu engelleyebilir. Senia ve ark. yaptığı çalışmada, apikal daralımın 30 numaraya kadar genişletilmiş olduğu kanallarda bile NaOCl'nin minör apikal daralım noktasının ancak 3 mm yakınına kadar ulaşabildiğini göstermişlerdir (24). Bu durum, preparasyon sonrası NaOCl'nin, kanalın içerisindeki organik materyal ile tepkimesi sonucu mikrogaz formuna dönüşüp apikal sonlanmada bulunan gaz ile birleşmesi ile izah edilmektedir (25).

Kökün apikalinde bulunan hava kabarcıklarının bu alanda irrigasyon derinliğini ve etkinliğini engelleyebildiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (22,26-30). Konuya ilişkin yapılan diğer çalışmalarda, irrigasyon sonrası özellikle apikal 0,5-1mm'lik kısımda daha fazla miktarda smear tabakasının ve debrisin kaldığı gösterilmiştir (31). Kök kanalı içerisindeki hava kabarcıklarının geleneksel irrigasyon yöntemleri ile uzaklaştırılamayacağı düşünülmektedir (22).

İğnenin uç tipi, şırınganın hacmi, enjektörün kanal içerisindeki yukarı aşağı hareketi, iğnenin kanal içerisindeki konumu ve hekimin pistona verdiği basınç gibi faktörler yıkama solüsyonunun apikalden taşmasını etkileyen faktörlerdendir (32). İğne uçlarının bazıları irrigasyon solüsyonunu en uçtaki sonlanmalarından dağıtırken, bazıları ise kapalı uca sahip lateral boşluklardan dağıtmaktadır. Lateralden perfore olan bu iğneler irrigasyon solüsyonlarının apikalden taşma olasılığını azaltmak ve hidrodinamik aktivasyonu arttırmak amacıyla tasarlanmıştır (33).

İrrigasyon işlemi boyunca iğnenin kanal içinde sıkışmadan serbest bir şekilde hareket etmesi, solüsyonun geri çıkışını ve koronal yönde daha fazla miktarda debrisin yer değiştirmesini sağlaması, aynı zamanda irrigan solüsyonların periapikal dokulara taşması ile oluşacak istenmeyen etkileri önlemesi açısından çok önemlidir (34).

2.Endodontik Fırçalar:

Endodontik fırçalar direkt olarak irrigasyon işlemi için olmamakla birlikte, kanal duvarlarından daha etkin bir şekilde smear tabakasının uzaklaştırılmasına yardımcı olmak amacıyla kullanılmaktadır (35). Kök kanalı içerisindeki irrigasyon solüsyonunu ajite etmesi ve çevresinde bulunan kılları sayesinde kanal içi debrisi uzaklaştırarak kanalı temizlemesi amaçlanarak tasarlanmıştır. Farklı özelliklere sahip birçok fırça piyasaya sürülmüştür.

NaviTip FX (Ultradent Products Inc, South Jordan, UT, ABD); 30 numaralı irrigasyon iğnelerinin fırçalarla kaplanmasıyla elde edilmiştir (21). NaOCl'in %5.25 yoğunlukta irrigasyon solüsyonu olarak kullanıldığı bir çalışmada, NaviTip FX iğneleri, geleneksel iğnelere oranla kanalın koronal ve orta üçlüsünde kanal duvarlarından daha fazla miktarda debris uzaklaştırırken, apikal üçlüde bu iki iğnenin etkinliği arasında önemli bir fark saptanmamıştır (36).

Endobrush (C&S Microinstruments Ltd, Markham, Ontario, Kanada), naylon kılların bükülmüş olan bir tel içine yerleştirilmesi ile elde edilen, uzunluğu boyunca aynı boyutlara sahip, manuel olarak kullanılan spiral şekilli bir fırçadır. Endobrush'ın boyutundan dolayı apikalde debris birikimine neden olabileceğinden çalışma boyuna kadar kullanımı önerilmemektedir (21). Kanal aletlerinin ulaşamadığı lateral kanal, girinti, isthmus gibi ulaşılması güç alanlardan doku artıklarını uzaklaştırması hedeflenir. Naylon kıllarda kopmaların meydana gelebilmesi ve bu kıllarının radyolusent olması nedeniyle radyografide görüntülenememeleri ise dezavantaj oluşturmaktadır (22).

3.Manuel-Dinamik İrrigasyon:

Manuel-dinamik irrigasyon yöntemi, guta-perka gibi inert bir materyalin kanal içinde irrigasyon solüsyonu varken apikale doğru aşağı yukarı yönde hareket ettirilmesiyle elde edilen bir tekniktir (37). Araştırmalar prepare edilmiş kanallarda, kanala iyi uyumlu bir ana konun nazikçe 2-3 mm'lik aşağı-yukarı hareketinin yeterli hidrodinamik etki sağlayabileceğini ve irrigasyon solüsyonunun yer değişimini kayda değer ölçüde arttıracağını göstermiştir (38,39). Bazı çalışmalarda; bu irrigasyon yönteminin, otomatik- dinamik irrigasyon sistemine ve statik irrigasyona oranla daha etkili olduğu gösterilmiştir (37,40). Bu sonucun ortaya çıkmasında birtakım faktörler etkili olmuş olabilir (38);

i. Kanala iyi uyum sağlayan guta-perka ile itme çekme hareketi yapılması solüsyonun basınçla temas edilmemiş kanal yüzeylerine teması sağlanmaktadır,

ii. Guta-perka ile yapılan itme çekme hareketinin frekansının (3,3 Hz, 30 saniyede 100 vurum) RinsEndo'ya (1,6 Hz) oranla daha büyük

olması ve sonuçta kanalda oluşan türbülansın yüksek olmasıdır,

iii. Guta-perkanın itme-çekme hareketi visköz kıvamdaki sıvının kırılarak ve yan taraflara dağılarak hareket etmesine sebep olmaktadır (41).

Jiang ve ark. yaptıkları çalışmalarında; kök kanallarından debrisi uzaklaştırmada, açılı veya açısız guta-perka konları ile yapılan manuel dinamik irrigasyonun, ultrasonik irrigasyon yöntemine oranla etkinliğinin daha az olduğunu gözlemlemişlerdir (42).

B) MEKANİK AKTİVASYON YÖNTEMLERİ

1.Rotary Fırçalar:

Roeko Canalbrush (Coltene/Whaledent, Langenau, Almanya) polipropilenden yapılmış, esnek, manuel olarak ya da anguldruva ile kullanılabilen endodontik bir mikrofırçadır. Kanal içinde ulaşılamayan kısımları temizleyerek irrigasyon solüsyonlarının kanal temizliğindeki etkinliğini arttırdığı üretici firma tarafından iddia edilmektedir (21).

2.Kanal Preparasyonu Sırasında Kesintisiz İrrigasyon Yapan Sistemler:

Quantec-E (SybronEndo, Orange, Kalifornia, ABD) sistemi, kök kanalı prepare edilirken aynı zamanda irrigasyon yaparak irrigasyon solüsyonunun dentin tübüllerinin daha derinlerine penetrasyonunu sağlamak, debris birikimini önlemek ve taze solüsyon hacmini arttırmak amacıyla geliştirilmiştir. Quantec-E, rotary sistemine ek olarak iki irrigasyon rezervuarı ve pompa konsolu içermektedir (43). Setlock ve ark. konvansiyonel yönteme kıyasla Quantec-E sistemi ile yapılan kanal irrigasyonunda; kanalın koronal üçlüsünde smear tabakası ve debrisin daha fazla miktarda uzaklaştırılabildiğini ancak orta ve apikal üçlüde iki yöntem arasında bir fark bulunmadığını ifade etmişlerdir (44). Walters ve ark. benzer bir şekilde konvansiyonel şırınga irrigasyonu ile Quantec-E sistemi arasında anlamlı bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir (43).

Self Adjusting File (SAF) (ReDent-Nova Ltd, İsrail), kendisini üç boyutlu olarak kök kanalına göre şekillendiren, işlem sırasında sürekli solüsyon akışının sağlandığı, santral metal çekirdeği olmayan, içi boş, fleksibl ve sıkıştırılabilir Ni-Ti eğe sisteminden oluşmaktadır. Preparasyon esnasında, titreşimli hareketi sayesinde sürekli irrigasyon yapılmasına imkân vermektedir. Sahip olduğu ağsı yapı sayesinde uzun oval yapıdaki kök kanal duvarları üzerinde genişleyerek çalıştığı ve hem yuvarlak hem de oval şekilli kanal sistemlerini başarı ile temizlediği gösterilmiştir (45). İrrigasyon solüsyonunun kanal içinde devamlı yenilenmesi eğeleme işlemi sırasında oluşan debris artıklarının kanaldan uzaklaşmasını sağlamaktadır (46). Bu sayede debris birikimi ve bundan kaynaklanan apikal transportasyon gibi komplikasyonların oluşma riski de azalacaktır (47).

De-Deus ve ark. yaptıkları bir mikrobiyolojik bir çalışmada, SAF sisteminin antimikrobiyal etkinliğinin geleneksel şırınga irrigasyonu yöntemi ile döner aletlerin birlikte kullanılmasından daha başarılı bulunduğunu bildirmişlerdir (48).

3.Sonik İrrigasyon:

Sonik sistemler; 1-6 kHz aralığında frekans dalgaları kullanılarak solüsyon içerisinde akustik aktivasyon sağlayarak çalışan ve ilk olarak 1985 yılında Tronstad ve ark. tarafından tanıtılan sistemlerdir. Bu sistemler aşağı-yukarı vertikal yönde hareket ile güçlü bir hidrodinamik etki oluşturarak irrigasyon solüsyonlarının etkinliğini artırırlar. Sinüzoidal ve salınma hareketleri ile transfer edilen titreşim enerjisi aletlere iletilmektedir (49). Sonik irrigasyon ultrasonik irrigasyon sistemine göre daha küçük makaslama kuvveti oluşturmaktadır (50).

Geleneksel olarak sonik irrigasyon kanal preparasyonundan sonra MicroMega 1500 sonik motora takılan Rispi-Sonic (Medidenta International Inc., Las Vegas, Nevada, ABD) adlı kanal aleti yardımıyla yapılmaktadır. Rispi-Sonic kanal aleti düzensiz konisiteli ve çentikli bir yapıya sahiptir. Sahip olduğu dikenli yapısından dolayı aktivasyon esnasında yanlışlıkla kanal duvarlarına takılıp tamamlanmış şekillendirmeye zarar verebilir (21).

Sabins ve ark. yaptıkları bir çalışmada yalnızca enjektörle yapılan geleneksel irrigasyona kıyasla, Sonic Air MM 1500 ile aktifleştirilerek yapılan kanal irrigasyonunda daha temiz kanallar elde edildiği bildirilmiştir (51).

EndoActivator (Dentsply Tulsa Dental Specialties, Tulsa, OK, ABD), pille çalışan taşınabilir el ünitesine ve üç farklı hız ayarına (33 Hz, 100 Hz ve 167 Hz) sahip, kesici özelliği bulunmayan, güvenli üç farklı ebatta polimer uç ile vibrasyon yaparak etki gösteren yeni nesil sonik irrigasyon cihazıdır. Esnek yapıda olan ve kolay kırılmayan uçlar tek kullanımlıktır (21,52). Bu uçların fleksibl ve kolay kırılmayan bir yapıya sahip olduğu iddia edilmektedir ve düz şekilli oldukları için dentini kesmezler.

Caron G. yaptığı bir çalışmada EndoActivator sisteminin molar dişlerin eğimli kök kanalı içerisindeki biyofilm tabakasını uzaklaştırdığını, yan kanallardaki debrisi temizlediğini ve smear tabakasını kaldırdığını rapor etmiştir (39).

Titreşim yapan ucun kanal içerinde ileri-geri hareket ettirilmesi güçlü bir hidrodinamik etki yaratmaktadır (21). Bu etkisi sayesinde; Kanter ve ark. yaptıkları bir çalışmada EndoActivator ile yapılan irrigasyonun, geleneksel yönteme kıyasla kanallardan daha fazla miktarda debrisi uzaklaştırdığını ve daha temiz kanalların elde edildiğini göstermişlerdir (53).

Merino ve ark. eğimli ve farklı boyutlarda enstrümante edilmiş kök kanallarının apikal kısmına irrigasyon solüsyonunun ulaşması açısından, ultrasonik irrigasyonun EndoActivator sisteme kıyasla daha etkili olduğunu belirtmişlerdir (54).

Vibringe (Vibringe BV, Amsterdam, Hollanda) irrigasyon sistemi, 10 mL tek kullanımlık naylon şırınga içerisine yerleştirilebilen, şarj edilebilir bir batarya ile çalışan başparmak halkası ve pistondan oluşan, manuel ve sonik aktivasyonun kombine edildiği bir sistemdir. Bu sistem kök kanal boyutuna uyumlu irrigasyon iğnesiyle kombine olarak kullanılmaktadır. Halkanın iç kısmındaki butona basılması ile kök kanal sistemine irrigasyon solüsyonu verilmeye ve bununla eş zamanlı olarak irrigasyon iğnesinde frekansı 150 Hz olan vibrasyon meydana gelmeye başlamaktadır. Bu sistem irrigasyon solüsyonunun tek adımda ajitasyonuna ve dağılımına izin vermektedir (55,56).

Rödig ve ark. Vibringe sonik sisteminin konvansiyonel şırınga irrigasyonuna kıyasla apikal üçlüyü daha iyi temizlediğini belirtmişler; fakat ultrasonik irrigasyon sisteminin kök kanalının tümünde Vibringe ve geleneksel şırınga irrigasyonuna göre daha etkili temizlik sağladığını rapor etmişlerdir (57).

Eddy (VDW, Münih, Almanya), 5000 ile 6000 Hz frenkans aralığında salınım yapan sonik aktivasyon sistemi olup üç boyutlu vibrasyon hareketi sayesinde irigasyon solüsyonunu aktive etmektedir. Bu sayede lateral kanalların, kanal içindeki düzensiz kısımların ve isthmus alanlarının kimyasal dezenfeksiyonunu sağlamaktadır. Apikaldeki çapı 0.2 mm ve boyu 28 mm olan poliamid yapısındaki dentinden daha esnek ucu sayesinde, kanal anatomisine uyum sağladığı ve dentinde basamak ya da perforasyon gibi komplikasyonların oluşumuna izin vermediği bildirilmektedir (58,59). İrrigasyon solüsyonu içinde oluşturduğu kavitasyon ve akustik akım etkisi uç boyunca sarmal girdaplar oluşmasını sağlar.

Neuhaus ve ark. eğimli ve düz kanallarda Eddy sisteminin antibakteriyel etkinliğini pasif ultrasonik irrigasyona benzer bulmuşlardır (60). Benzer olarak Urban ve ark. düz kanalların apikal, orta ve koronal bölgelerinden smear ve debris uzaklaştırma etkinliklerinin incelendiği bir çalışmada Eddy sisteminin pasif ultrasonik irrigasyon ile benzer sonuçlar gösterdiğini ve manuel irrigasyondan daha etkili olduğunu bildirilmişlerdir (59).

4.Ultrasonik İrrigasyon:

Endodontide ilk olarak 1957 yılında Richman tarafından tanıtılan ultrasonikler, günümüzde irrigasyon solüsyonunun aktivasyonunu sağlayarak solüsyonun etkinliğini artırmak amacıyla kullanılan yöntemlerden birisidir (21). Endodontide kullanılan ultrasonik uçlar, 25-30 kHz frekansla enine titreşimlerle çalışmaktadırlar (61). Ultrasonik sistemler sonik sistemlere benzer şekilde sinüzoidal ve salınma hareketleri ile gönderilen vibrasyon enerjisini aletlere transfer eden çalışma prensibine sahip cihazlardır (62). Fakat sonik enerjiye oranla ultrasonik enerji daha düşük genlikte daha yüksek frekans üretmektedir. Literatürde iki çeşit ultrasonik irrigasyondan bahsedilmektedir;

I. aktif (enstrümantasyonla aynı anda yapılan) ultrasonik irrigasyon (Uİ)

II. pasif ultrasonik irrigasyon (PUİ)

Aktif Uİ sırasında hem kök kanal preparasyonu hem de irrigasyon solüsyonlarının ajitasyonu aynı anda yapılabilmektedir. Aktif olan uçların kanal içerisinde kontrolsüz bir şekilde kullanımı; özellikle eğimli kanallarda basamak oluşumuna ve fazla miktarda dentin kaldırılıp kanal içerisinde düzensizlik oluşturma riskine sahip olduğu için günümüzde kanal şekillendirme metodu olarak pek kullanılmamaktadır (50,63).

Ultrasonik enstrümantasyondan bağımsız olarak yalnızca irrigasyon aktivasyonunu içeren ve dolayısıyla eğenin kesici özelliğinin bulunmamasından ötürü 'pasif' terimi ile kullanılan PUİ daha yaygın olarak kullanılmaktadır (64). PUİ sağladığı akustik akım irrigasyon çözeltisinin hem antibakteriyel hem de yüzey gerilim özelliklerini olumlu olarak değiştirmektir ve bu sayede yan kanallar, dentin tübülleri, isthmus, C-şekilli kanallar gibi temizlenmesi zor alanların daha etkin bir şekilde temizlenmesi sağlanmaktadır. Özellikle nekrotik olgularda bu durum daha da önemli hâle gelmektedir (65).

Ahmad ve ark. PUİ yöntemini konvansiyonel şırınga yöntemi ile karşılaştırdıkları çalışmalarında, PUİ yönteminin pulpa dokusu artıklarını, dentin debrisini ve planktonik bakterileri daha etkin şekilde uzaklaştırdığını tespit etmişlerdir (50).

Kuah ve ark. yaptıkları bir çalışmada, enstrümante edilmiş kök kanallarının apikal kısmında yer alan smear tabakası ve debrisin uzaklaştırılmasında en etkili yöntemin ultrasonikle aktive edilmiş 1 dakikalık EDTA irrigasyonunu takiben NaOCl uygulaması oldu- ğunu bildirmişlerdir (66).

Baker ve ark. sonik sistemlere göre ultrasonik sistemlerin debris uzaklaştırmada çok daha etkili olduğu rapor etmişlerdir (67). Yapılan diğer çalışmalarda ultrasonik irrigasyonda, kanal boyunca irrigan akış hızının ve hacminin daha yüksek olması sebebiyle kök kanallarından organik ve inorganik debrisin uzaklaştırılmasında daha etkili olduğu ifade edilmiştir (68,69).

5.Negatif Basınç Sistemleri:

Geleneksel şırınga irrigasyonu ile yapılan irrigasyon solüsyonu dağıtımında ikilem yaratan iki fenomen bulunmaktadır. Bunlardan birincisi efektif temizlikte ve smear tabakasını uzaklaştırmada irriganların kanal duvarları ile direkt teması arzu edilmektedir; fakat iğne ucunun apikal sonlanmalara uzak konumlandırıldığı durumlarda, irriganların hava boşlukları yüzünden apikal kısımlara ulaşması güçtür (24). Bunun aksine ikinci durum yani iğne ucunun apikal sonlanmalara çok yakın konumlandırıldığı durumlarda ise periapikal dokularda ciddi hasarlarla

sonuçlanabilen, irriganların apikal foramenden taşma olasılığı artmış olur (70). Eş zamanlı olarak irrigasyon solüsyonunun dağıtımını ve aspirasyonunu sağlayan negatif basınç sistemlerinin kullanımı ile bu problemlere makul bir çözüm sağlanması hedeflenmektedir.

Basınç değiştiren irrigasyon sistemlerinin kullanılmasının en önemli nedenlerinden bir diğeri de vapor-lock (buhar kilidi) etkisidir. Apikal alana yeterli miktarda irrigasyon solüsyonunun ulaşabilmesi ve periapikal bölgeye solüsyon taşmasının önlenmesi için geliştirilen negatif basınç prensibi ile çalışan sistemlerde, aspirasyon sırasında negatif basınç iğnesi kanal içerisine yerleştirildiğinde, kanalın apikal bölgesindeki basınç, atmosfer basıncına göre daha düşük olmaktadır. Basınçta oluşan bu farklılığa bağlı olarak pulpa odasında bulunan irrigasyon ajanları, aspiratör uç tarafından toplandığı yerden apikal alana yönlendirilir. Böylece apikal bölgenin dezenfeksiyonu sağlanmaktadır.

EndoVac (Discus Dental, Culver City, CA, ABD) negatif basınç prensibi ile çalışan, mikrokanül ya da makrokanülün bir tüp yoluyla irrigasyon solüsyonu şırıngasına bağlandığı ve yüksek emiş gücüne sahip ünite içeren bir irrigasyon sistemidir (25). İrrigasyon solüsyonlarının kanal içerisinde çalışma boyuna ulaşabilmesi için geliştirilmiştir (71). Bu sistemde konvansiyonel irrigasyon iğnesi kullanılmaz. Onun yerine sistemin enjektörü olan Master Delivery Tip (MDT) kullanılır. MDT, sadece pulpa odasından irrigasyon solüsyonunu verebilecek şekilde tasarlanmış kısa kanüllü bir irrigasyon aracıdır. Negatif aspirasyon için MDT ile beraber kullanılmak üzere makrokanül ve mikrokanül bulunur. Makrokanül tedavinin başlangıcında kanalın koronal bölgesinin irrigasyonundan sorumlu iken mikrokanül ise apikal bölgeden sorumludur. Kök kanalı içerisindeki kanül negatif basınç oluşturarak kanal içine pulpa odasındaki irrigan stoğundan yeni irrigasyon solüsyonunun çekilmesini sağlar. İrrigasyon solüsyonu kökün apikaline doğru çekilir, kanül içine girer, kanülden de sakşına geçer. Bu sayede çalışma boyunda negatif basınç oluşur ve böylece devamlı yeni irrigasyon solüsyonu akışı sağlanmış olur.

Nielsen ve ark. eş zamanlarda Endovac sistemi ile geleneksel şırınga irrigasyonunda kullanılan irrigasyon solüsyon hacimlerini ölçmüşlerdir ve EndoVac sisteminin önemli ölçüde üstün olduğunu ve yine aynı çalışmada apikal 1 mm'de EndoVac sisteminin debris uzaklaştırma etkinliğinin şırınga irrigasyonuna göre daha başarılı olduğunu bildirmişlerdir (17). Aynı şekilde farklı irrigasyon sistemlerinin kök kanallarından debris uzaklaştırma etkinliklerini kıyaslamak amacıyla yapılan bir çalışmada, EndoVac sisteminin kök kanallarındaki debrisi daha fazla miktarda uzaklaştırdığı rapor edilmiştir (72).

EndoSafe (Safety-Irrigator) (VPro; Vista Dental, Racine, WI) sistemi negatif basınç prensibi ile çalışan, eş zamanlı olarak solüsyonu çalışma boyunda dağıtmak ve boşaltmak için tasarlanmış bir sistemdir.

Konvansiyonel şırıngaya ek olarak özel bir bağlantı yoluyla ünitin sakşınını kullanır. Geleneksel irrigasyona göre kök kanalı içine daha fazla miktarda irrigasyon solüsyonunun ulaşmasına imkân sağlaması sayesinde teorik olarak daha fazla temizlik yapması beklenir. Ancak Sarno ve ark. büyük azı dişlerle yaptıkları bir çalışmada, EndoSafe sistemi ile konvansiyonel şırınga irrigasyonu arasında apikal bölgeyi temizleme açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığını ifade etmişlerdir (73).

RinsEndo (Dürr Dental, Bietigheim-Bissingen, Almanya) sistemi, negatif basınç prensibi ile çalışan diğer bir kök kanal irrigasyon cihazıdır (33,37). Sistem solüsyonun 65 µL'sini 1.6 Hz frekansta titreşim hareketi yaparak kanüle aktarır ve kanala uyumlu bu kanülün sayesinde kök kanallarına taşınmasını sağlar. Aspirasyon ise otomatik olarak gerçekleştirilir. Bu sikluslar dakikada yaklaşık olarak 100 kere tekrarlanmaktadır (33).

Caron ve ark. eğimli kanallarda yaptığı çalışmada irrigasyon sistemi olarak RinsEndo kullanılmış ve bu sistemle yapılan irrigasyonun EndoActivator ve manuel dinamik irrigasyon yöntemlerine göre apikal bölgede daha fazla smear tabakası bıraktığını bildirmişlerdir (74).

McGill ve ark. RinsEndo sisteminin kanal duvarlarını temizlemede etkinliğinin yetersizliğini kanıtlamak amacıyla yaptıkları çalışmalarında, RinsEndo sisteminin prepare edilmiş kanallarla iyi uyumlu guta-perka ile aktive edilmiş manuel-dinamik irrigasyondan daha az etkili olduğunu göstermişlerdir (37).

6.Lazerler:

Günümüzde lazerler, diş hekimliğinde birçok farklı alandaki uygulamalar için kullanılmaktadır. Endodontik tedavide özellikle kök kanallarının temizlenmesi ve preparasyonunda, debrislerin ve smear tabakasının kaldırılmasında, irrigasyon solüsyonlarının aktivasyonu ve mikroorganizmaların eliminasyonunda kullanılabileceği bildirilmiştir (12,75-80).

Lazerle irrigasyon solüsyonu ajitasyonunun, kök kanalının solüsyon ile doldurulmasının ardından sıvının yüksek hızla dalgalanarak kanal içinde kavitasyonel etki oluşturmasıyla sağlandığı gösterilmiştir (81). Ek olarak lazerlerin termal etkisi sayesinde, su moleküllerinde genişleme ve büzülmeye neden olarak kanal içerisindeki sıvıya sekonder kavitasyon oluşturmaktadır. Erbium:Yttrium Aluminum Garnet (Er:YAG), Erbium, Chromium:Yttrium, Scandium, Gallium ve Garnet (Er,Cr:YSGG), Neodmiyum:Yttrium Aluminum Garnet (Nd:YAG) ve diyot lazerler, endodontide kök kanallarında bulunan mikroorganizmaların eliminasyonunda ve kök kanallarında gerçekleştirilen kemo-mekanik temizliğin desteklenmesinde kullanılan lazer tipleri olarak sayılabilir (82). Kök kanal dezenfeksiyonu için en çok tercih edilen lazer tipi Nd:YAG lazerdir. Nd:YAG lazerlerin tek başına kullanımı, kök kanallarında mikroorganizma sayısında büyük ölçüde azalma sağlamalarına rağmen, NaOCl solüsyonunun tek başına kullanılmasından daha az etkili olduğu tespit edilmiştir (83).

De Groot ve ark. Er:YAG lazerin irrigasyon solüsyonunda meydana getirdiği akışı ve kavitasyonu görüntüleyerek değerlendirme yaptıkları çalışmalarında, kanalın apikal bölgesindeki debrisin uzaklaştırılmasında, lazerle ajitasyonun PUİ veya manuel irrigasyon yöntemine göre daha efektif olduğunu ifade etmişlerdir (84). Yapılan diğer bir araştırmada ise, argon ve Nd:YAG lazer sistemlerinin, enstrümante edilmiş kanallardan smear tabakasını uzaklaştırma etkinlikleri incelenmiş; argon lazerin kullanıldığı grupta kanalların orta kısmından, Nd:YAG lazerin kullanıldığı grupta ise orta ve apikal kısımlarından smear tabakasının uzaklaştırıldığı gözlemlenmiştir (18).

PIPS (Photon Induced Photoacoustic Streaming: Foton İndüklenmiş Fotoakustik Dalgalanma), irrigasyon solüsyonlarını Er:YAG tipi lazerle aktive ederek direkt ve termal etkiler oluşturmadan dolaylı yoldan çalışan yeni bir sistemdir (13,85). Etki mekanizması irriganlarla kök kanal sisteminde üç boyutlu olarak akan güçlü bir fotoakustik darbe dalgası oluşturmaktır. Diğer geleneksel lazer uygulamalarının aksine radyal ve şerit şeklinde tasarlanmış eşsiz PIPS ucunun kanal sisteminin içine yerleştirilmesi zorunlu değildir, yalnızca pulpa odasına yerleştirilmesi etkinliği için yeterli olmaktadır. Termal etkisi olmayan bu basınç dalgasının hem vital hem de devital dokuları ve biyofilm tabakasını etkili bir şekilde uzaklaştırabildiği, mikroorganizmaları öldürebildiği hatta dentin tübüllerini dezenfekte edebildiği bildirilmiştir (13,86). Yapılan başka bir çalışmada %5.25'lik NaOCl'in kök kanalları içinde PIPS ile ajite edilmesinin, solüsyonun dezenfeksiyon etkisini arttırdığı sonucuna ulaşılmıştır (87).

SONUÇ

Kök kanal tedavisinde başarısızlığın en temel sebeplerinden biri etkin ve yeterli preparasyon ve irrigasyona rağmen ulaşılamayan kompleks kök kanal anatomileri (isthmuslar, anastomozlar, aksesuar kanallar vb.) ve bu bölgelerde çoğalmaya devam eden mikroorganizmalardır. Bu problemin önüne geçebilmek amacıyla irrigasyon solüsyonlarının aktive edilme konusu gündeme gelmiştir. İrrigasyon aktivasyonunu sağlamak üzere geliştirilmiş klinik uygulama ve cihazlar sayesinde endodontik tedavinin başarısının uzun dönemli olması hedeflenmektedir. Son zamanlarda piyasaya sunulmuş olan sistem ve teknolojik ürünlerin kullanımı ile gerçekleştirilen kanal dezenfeksiyonunun tedavi başarısını arttırdığına ilişkin çalışmalar gösterilmiştir. Tedavilerde olgunun durumuna göre bu yöntemlerin tek başına ya da kombine olarak kullanımı önerilmektedir. İrrigasyon solüsyonlarının aktivasyonu için yöntemlerin tek başına ya da kombine olarak kullanılabilirliği üzerine ve tekniklerin etkinliği ile mekanizmalarının daha detaylı inceleneceği yeni çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

KAYNAKÇA

1. Seltzer S, Bender IB. Cognitive Dissonance in Endodontics. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1965;20:505-16.
2. Peters OA. Current challenges and concepts in the preparation of root canal systems: A review. J Endod 2004;30:559-67.
3. Siqueira Jr JF, Rôças IN. Clinical implications and microbiology of bacterial persistence after treatment procedures. Journal of Endodontics 2008;34(11):1291-301.
4. Siqueira Jr JF, Araujo MC, Garcia PF, Fraga RC, Dantas CJ. Histological evaluation of the effectiveness of five instrumentation techniques for cleaning the apical third of root canals. J Endod 1997;23:499 –502.
5. Walton RE. Histologic evaluation of different methods of enlarging the pulp canal space. J Endod 1976;2:304 –11.
6. Zuolo ML, Walton RE, Imura N. Histologic evaluation of three endodontic instrument/preparation techniques. Endod Dent Traumatol 1992;8:125–9.
7. Wu MK, de Schwartz FB, van der Sluis LW, Wesselink PR. The quality of root fillings remaining in mandibular incisors after root-end cavity preparation. Int Endod J 2001;34:613-19.
8. Mohammadi Z, Abbott P. The properties and applications of chlorhexidine in endodontics. Int Endod J 2009;42:288– 302.
9. Radcliffe CE, Potouridou L, Qureshi R, Habahbeh N, Qualtrough A, Worthington H, et al. Antimicrobial activity of varying concentrations of sodium hypochlorite on the endodontic microorganisms Actinomyces israelii, A. naeslundii, Candida albicans and Enterococcus faecalis. Int Endod J 2004;37:438–46.
10. Hulsmann M, Schade M, Schafers F. A Comparative Study of Root Canal Preparation with Hero 642 and Quantec Sc Rotary Ni-Ti Instruments. Int Endod J 2001;34:538-46.
11. Di Lenarda R, Cadenaro M, Sbaizero O. Effectiveness of 1 Mol L^{-1} Citric Acid and 15% Edta Irrigation on Smear Layer Removal. Int Endod J 2000;33:46-52.
12. De Moor RJ, Meire M, Goharkhay K, Moritz A, Vanobbergen J. Efficacy of Ultrasonic Versus Laser-Activated Irrigation to Remove Artificially Placed Dentin Debris Plugs. J Endod 2010;36:1580-3.
13. Peters OA, Bardsley S, Fong J, Pandher G, Divito E. Disinfection of Root Canals with Photon-Initiated Photoacoustic Streaming. J Endod 2011;37:1008- 12.
14. Cameron JA. The use of ultrasonics in the removal of the smear layer: a scanning electron microscope study. J Endod 1983;9(7), 289-292.

15. Cameron JA. The use of ultrasound for the removal of the smear layer. The effect of sodium hypochlorite concentration; SEM study. Aust Dent J 1988a;33(3), 193-200.

16. Cheung GS, Stock CJ. In vitro cleaning ability of root canal irrigants with and without endosonics. Int Endod J 1993;26(6), 334-343.

17. Nielsen BA, Baumgartner JC. Comparison of the EndoVac system to needle irrigation of root canals. J Endod 2007;33(5), 611-615.

18. Takeda FH, Harashima T, Kimura Y, Matsumoto K. Comparative study about the removal of smear layer by three types of laser devices. J Clin Laser Med Surg 1998b;16(2), 117-122.

19. Takeda FH, Harashima T, Kimura Y, Matsumoto K. A comparative study of the removal of smear layer by three endodontic irrigants and two types of laser. Int Endod J 1999;32(1), 32-39.

20. Ram Z. Effectiveness of root canal irrigation. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1977; 44:306-12.

21. Gu L-s, Kim JR, Ling J, Choi KK, Pashley DH, Tay FR. Review of contemporary irrigant agitation techniques and devices. Journal of Endodontics 2009;35(6):791-804.

22. Paragliola R, Franco V, Fabiani C, Mazzoni A, Nato F, Tay FR, et al. Final rinse optimization: influence of different agitation protocols. J Endod 2010;36(2):282-5.

23. Bankoff SB. Entrapment of gas in the spreading of a liquid over a rough surface. AIChE Journal 1958;4(1), 24-26.

24. Senia ES, Marshall FJ, Rosen S. The solvent action of sodium hypochlorite on pulptissue of extracted teeth. Oral Surgery, Oral Medicine and Oral Pathology 1971;31(1), 96-103.

25. Schoeffel GJ. The EndoVac method of endodontic irrigation: part 2-efficacy. Dentistry Today 2008;27(1), 82,84,86-87.

26. de Gregorio C, Estevez R, Cisneros R, Heilborn C, Cohenca N. Effect of EDTA, sonic, and ultrasonic activation on the penetration of sodium hypochlorite into simulated lateral canals: an in vitro study. J Endod 2009;35(6):891-5.

27. Parente JM, Loushine RJ, Susin L, Gu L, Looney SW, Weller RN, et al. Root canal debridement using manual dynamic agitation or the EndoVac for final irrigation in a closed system and an open system. Int Endod J 2010;43(11):1001-12.

28. Susin L, Liu Y, Yoon JC, Parente JM, Loushine RJ, Ricucci D, et al. Canal and isthmus debridement efficacies of two irrigant agitation techniques in a closed system. Int Endod J 2010;43(12):1077-90.

29. Vera J, Hernandez EM, Romero M, Arias A, van der Sluis LW. Effect of maintaining apical patency on irrigant penetration into the apical two millimeters of large root canals: an in vivo study. J Endod 2012;38(10):1340-3.

30. Peeters HH, Gutknecht N. Efficacy of laser driven irrigation versus ultrasonic in removing an airlock from the apical third of a narrow root canal. Aust Endod J 2014;40(2):47-53.

31. Park E, Shen Y, Khakpour M, Haapasalo M. Apical pressure and extent of irrigant flow beyond the needle tip during positive-pressure irrigation in an in vitro root canal model. J Endod 2013;39(4):511-5.

32. Boutsioukis C, Lambrianidis T, Kastrinakis E, Bekiaroglou P. Measurement of pressure and flow rates during irrigation of a root canal ex vivo with three endodontic needles. International Endodontic Journal 2007;40(7), 504-513.

33. Hauser V, Braun A, Frentzen M. Penetration depth of a dye marker into dentine using a novel hydrodynamic system (RinsEndo). International Endodontic Journal 2007;40(8), 644-652.

34. van der Sluis LW, Gambarini G, Wu MK, Wesselink PR. The influence of volume, type of irrigant and flushing method on removing artificially placed dentine debris from the apical root canal during passive ultrasonic irrigation. International Endodontic Journal 2006;39(6), 472-476.

35. Al-Hadlaq SM, Al-Turaiki SA, Al-Sulami U, Saad AY. Efficacy of a new brush- covered irrigation needle in removing root canal debris: a scanning electron microscopic study. Journal of Endodontics 2006;32: 1181-1184.

36. Chandra V, Gandi P, Shivanna AK, Srivanas S, Himgiri S, Nischith KG. A scanning electron microscopic study to evaluate the efficacy of naviTip FX in removing the canal debris during root canal preparation: an in vitro study. J Contemp Dent Pract 2013; 14: 653-6.

37. McGill S, Gulabivala K, Mordan N, Ng YL. The efficacy of dynamic irrigation using a commercially available system (RinsEndo) determined by removal of a collagen 'bio-molecular film' from an ex vivo model. International Endodontic Journal 2008;41(7), 602-608.

38. Machtou P. Irrigation investigation in endodontics. Paris VII University, Paris, France: Masters thesis. 1980

39. Caron G. Cleaning efficiency of the apical millimeters of curved canals using three different modalities of irrigant activation: an SEM study. Paris VII University, Paris,France: Masters thesis. 2007

40. Huang TY, Gulabivala K, Ng YL. A Bio-Molecular Film Ex-Vivo Model to Evaluate the Influence of Canal Dimensions and Irrigation Variables on the Efficacy of Irrigation. Int Endod J 2008;41:60-71.

41. Wiggins S, Ottino JM. Foundations of chaotic mixing. Philosophical Transactions. Series A, Mathematical, Physical and Engineering Sciences 2004;362(1818), 937-970.

42. Jiang LM, Lak B, Eijsvogels LM, Wesselink P, van der Sluis LW. Comparison of the Cleaning Efficacy of Different Final Irrigation Techniques. J Endod 2012;38:838-41.

43. Walters MJ, Baumgartner JC, Marshall JG. Efficacy of irrigation with rotary instrumentation. Journal of Endodontics 2002;28(12), 837-839.

44. Setlock J, Fayad MI, BeGole E, Bruzick M. Evaluation of Canal Cleanliness and Smear Layer Removal after the Use of the Quantec-E Irrigation System and Syringe: A Comparative Scanning Electron Microscope Study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2003;96:614-7.

45. Peters OA, Schonenberger K, Laib A. Effects of four Ni-Ti preparation techniques on root canal geometry assessed by micro computed tomography. International Endodontic Journal 2001;34(3), 221-230.

46. Metzger Z. The self-adjusting file (SAF) system: An evidence-based update. Journal of conservative dentistry 2014;17: 401.

47. Metzger Z, Zary R, Cohen R, Teperovich E, Paque F. The quality of root canal preparation and root canal obturation in canals treated with rotary versus self- adjusting files: a three-dimensional micro-computed tomographic study. Journal of endodontics 2010;36: 1569-73.

48. De-Deus G, Souza EM, Barino B, Maia J, Zamolyi RQ, Reis C, Kfir A. The self-adjusting file optimizes debridement quality in oval-shaped root canals. Journal of Endodontics 2011;37(5), 701-705.

49. Tronstad L, Barnett F, Schwartzben L, Frasca P. Effectiveness and safety of a sonic vibratory endodontic instrument. Endodontics & Dental Traumatology 1(2) 1985;69-76.

50. Ahmad M, Pitt Ford TR, Crum LA. Ultrasonic debridement of root canals: an insight into the mechanisms involved. Journal of Endodontics 13(3) 1987;93–101.

51. Sabins RA, Johnson JD, Hellstein JW. A comparison of the cleaning efficacy of short-term sonic and ultrasonic passive irrigation after hand instrumentation in molar root canals. J Endod 2003; 29: 674-8.

52. Ruddle CJ. Endodontic disinfection: tsunami irrigation. Endodontic Practice 2008;11, 7-15.

53. Kanter V, Weldon E, Nair U, Varella C, Kanter K, Anusavice K, Pileggi R. A quantitative and qualitative analysis of ultrasonic versus sonic endodontic systems on canal cleanliness and obturation. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2011;112: 809-13.

54. Merino A, Estevez R, de Gregorio C, Cohenca N. The effect of different taper preparations on the ability of sonic and passive ultrasonic irrigation to reach the working length in curved canals. International Endodontic Journal 2013;46(5), 427-433.

55. Basrani B. Endodontic irrigation, chemical disinfection of the root canal system. Switzerland: Springer International Publishing 2015;47-160.

56. Ricardo S, Nursasongko B. Comparison of Apical Third Cleanliness of Smear Layer Using Endoactivator® and Vibringe®. Journal of International Dental & Medical Research, 2016, 9.

57. Rödig T, Bozkurt M, Konietschke F, Hülsmann M. Comparison of the Vibringe system with syringe and passive ultrasonic irrigation in removing debris from simulated root canal irregularities. Journal of Endodontics 2010;36(8), 1410-1413.

58. Zeng C, Willison J, Meghil MM, Bergeron BE, Cutler CW, Tay FR, et al. Antibacterial efficacy of an endodontic sonic-powered irrigation system: An in vitro study. J Dent 2018.

59. Urban K, Donnermeyer D, Schafer E, Burklein S. Canal cleanliness using different irrigation activation systems: a SEM evaluation. Clin Oral Investig 2017;21(9):2681-7.

60. Neuhaus KW, Liebi M, Stauffacher S, Eick S, Lussi A. Antibacterial efficacy of a new sonic irrigation device for root canal disinfection. Journal of Endodontics 2016;42: 1799-803.

61. Walmsley A, Williams A. Effects of constraint on the oscillatory pattern of endosonic files. Journal of Endodontics 1989;15: 189-94.

62. Spangberg L. Instruments, materials, and devices. In: Pathways of the Pulp, Eight edition, Cohen, S., Burns, R.C. Mosby Inc, Philadelphia, USA. 2002;521- 572.

63. Weller RN, Brady JM, Bernier WE. Efficacy of ultrasonic cleaning. J Endod. 1980 Sep;6(9):740-3.

64. van der Sluis LW, Wu MK, Wesselink PR. A comparison between a smooth wire and a K-file in removing artificially placed dentine debris from root canals in resin blocks during ultrasonic irrigation. Int Endod J 2005;38:593-6.

65. Al-Jadaa A, Paqué F, Attin T, Zehnder M. Necrotic pulp tissue dissolution by passive ultrasonic irrigation in simulated accessory canals: Impact of canal location and angulation. Int Endod J 2009;42:59-65.

66. Kuah HG, Lui JN, Tseng PS, Chen NN. The effect of EDTA with and without ultrasonics on removal of the smear layer. J Endod 2009;35:393-6.

67. Baker NA,Eleazer PD,Averbach RE,Seltzer S. Scanning electron microscopic study of the efficacy of various irrigating solutions. J Endod 1975 Apr;1(4):127-35.

68. Garrido ADB, Fonseca TS, Alfredo E, Silva-Sousa YTC, Sousa-Neto MD. Influence of ultrasound, with and without water spray cooling, on removal of post cemented with resin or zinz phosphate cements. J Endod 2004; 30(3): 173-6.

69. van der Sluis LW, Wu MK, Wesselink PR. The efficacy of ultrasonic irrigation to remove artificially placed dentine debris from human root canals prepared using instruments of varying taper. Int Endod J 2005; 38(10): 764–8.

70. Hülsmann M, Hahn W. Complications during root canal irrigation: literature review and case reports. International Endodontic Journal 2000;33(3), 186-193.

71. Munoz HR, Camacho-Cuadra K. In vivo efficacy of three different endodontic irrigation systems for irrigant delivery to working length of mesial canals of mandibular molars. Journal of Endodontics 2012;38: 445-48.

72. Howard RK, Kirkpatrick TC, Rutledge RE, Yaccino JM. Comparison of Debris Removal with Three Different Irrigation Techniques. J Endod 2011;37:1301-5.

73. Sarno MU, Sidow SJ, Looney SW, Lindsey KW, Niu LN, Tay FR. Canal and isthmus debridement efficacy of the VPro EndoSafe negative-pressure irrigation technique. Journal of Endodontics 2012;38(12), 1631-1634.

74. Caron G, Nham K, Bronnec F, Machtou P. Effectiveness of different final irrigant activation protocols on smear layer removal in curved canals. J Endod 2010 Aug;36(8):1361-6.

75. Dederich DN. Laser/tissue interaction: what happens to laser light when it strikes tissue? J Am Dent Assoc 1993;124(2), 57-61.

76. Koba K, Kimura Y, Matsumoto K, Takeuchi T, Ikarugi T, Shimizu T. A histopathological study of the morphological changes at the apical seat and in the periapical region after irradiation with a pulsed Nd:YAG laser. Int Endod J 1998;31(6), 415-420.

77. Kutsch VK. Lasers in dentistry: comparing wavelengths. J Am Dent Assoc 1993;124(2), 49-54.

78. Miller M, Truhe T. Lasers in dentistry: an overview. J Am Dent Assoc 1993;124(2), 32-35.

79. Myers ML. The effect of laser irradiation on oral tissues. J Prosthet Dent 1991;66(3), 395-397.

80. Pick RM, Powell GL. Laser in dentistry. Soft-tissue procedures. Dent Clin North Am 1993;37(2), 281-296.

81. Blanken J, De Moor RJ, Meire M, Verdaasdonk R. Laser Induced Explosive Vapor and Cavitation Resulting in Effective Irrigation of the Root Canal. Part 1: AVisualization Study. Lasers Surg Med 2009;41:514-9.

82. Christo JE, Zilm PS, Sullivan T, Cathro PR. Efficacy of low concentrations of sodium hypochlorite and low-powered Er,Cr:YSGG laser activated irrigation against an Enterococcus faecalis biofilm. Int Endod J 2016;49:279-86.

83. Lee BS, Lin CP, Hung YL, Lan WH. Structural Changes of Er:Yag Laser-Irradiated Human Dentin. Photomed Laser Surg 2004;22:330-4.

84. de Groot SD, Verhaagen B, Versluis M, Wu MK, Wesselink PR, van der Sluis LW. Laser-Activated Irrigation within Root Canals: Cleaning Efficacy and Flow Visualization. Int Endod J 2009;42:1077-83.

85. DiVito E, Peters OA, Olivi G. Effectiveness of the Erbium:Yag Laser and New Design Radial and Stripped Tips in Removing the Smear Layer after Root Canal Instrumentation. Lasers Med Sci 2012;27:273-80.

86. Jaramillo DE, Aprecio R, Angelov N, DiVito E, McClammy TV. Efficacy of photon induced photoacoustic streaming (PIPS) on the root canals infected with Enterococcus faecalis: a pilot study. Endodontic Practise 2012;7(3), 28–32.

87. Macedo RG, Wesselink PR, Zaccheo F, Fanali D, Van Der Sluis LW. Reaction rate of NaOCl in contact with bovine dentine: effect of activation, exposure time, concentration and pH. Int Endod J 2010;43(12), 1108-1115.

Bölüm 40

OBEZİTEDE YAĞ DOKU İNFLAMASYONU

Gülşah KOÇ[1]

1 **Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı,** Florya Yerleşkesi (Halit Aydın Yerleşkesi) Beşyol Mah. Inönü Cad.No:38 Sefaköy–Küçükçekmece / İSTANBUL, gulsahkoc@aydin.edu.tr
ORCID NO: 0000-0002-9678-5652

1. Obezite ve Nedenleri

Obezite, yaşam süresini azaltan, insülin direnci, diyabet, hipertansiyon, ateroskleroz ve kanser gibi bir dizi hastalığa da yol açan bir halk sağlığı sorunudur. Dünya çapında yaklaşık olarak 500 milyon yetişkin obez ve 1,5 milyardan fazla yetişkin ise kilolu veya obezdir (Hruby A ve Hu F, 2015). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tanımına göre vücutta aşırı ya da anormal yağ birikmesiyle meydana gelen obezitenin belirlenmesinde vücut kitle indeksi (VKİ) ölçümü kullanılan bir parametredir. VKİ; ağırlığın, boyun karesine bölünmesiyle elde edilir. VKİ değeri <18.5 olan kişiler zayıf, 18.50-24.99 arası normal, ≥25.00 olanlar ise kilolu ve obez olarak değerlendirilmektedir (Tablo 1.) (WHO, 2008).

Tablo 1. *DSÖ'ye göre VKİ Sınıflandırılması*

Sınıflandırma	**VKİ kg/m²**
Zayıf	<18.5
Normal	18.5-24.9
Fazla kilolu (Pre-obez)	25.0-29.9
I.Derece Obez	30.0-34.9
II.Derece Obez	35.0-39.9
III.Derece Obez	>40

Obezite, endojen ve ekzojen çok sayıda nedenden kaynaklanan kompleks bir hastalıktır (Wright SM ve Aronne LJ, 2012). Obezitenin oluşmasında başlıca risk faktörleri şunlardır:

- Yüksek kalorili ve aşırı beslenme
- Fiziksel aktivitenin yetersizliği
- Yaş
- Cinsiyet
- Eğitim düzeyi
- Sosyo – kültürel faktörler
- Gelir durumu
- Hormonal faktörler
- Metabolik faktörler
- Genetik faktörler
- Psikolojik sorunlar
- Düzenli alkol kullanımı
- Kullanılan bazı ilaçlar
- Doğum sayısı ve doğumlar arası kısa süre

Yukarıda belirtilen nedenlerin biri ya da birden fazlası obezitenin gelişiminde rol oynayabilir. Obezitede yağ dokusunun artmasına bağlı olarak önemli metabolik fonksiyon bozuklukları oluşmaktadır. Son yıllarda

yapılan çalışmalarla, yağ dokuda gelişen inflamasyonun obeziteyi daha kararlı hale getirdiği ve obezite ile ilişkili hastalıkları teşvik ettiği tespit edilmiştir. İnflamasyonun obezitenin bir sonucu olduğu düşünülmesine rağmen; tersi olarak obezitenin, inflamasyon sonucu olduğu da öne sürülmektedir (Das U.N, 2001).

2. Obezite ve İnflamasyon

İnflamasyon (iltihaplanma), canlı dokulara verilen hasarla tetiklenen bir yanıttır. Enfeksiyonlar, yaralanmalar ve toksinler gibi zarar veren etmenlere karşı vücudun kendini iyileştirmek amacıyla savaşma sürecini ifade eder. İnflamutuar yanıt, kan akışındaki değişiklikler, kan damarlarının geçirgenliğinde artış, dolaşıma antikorların ve inflamatuar yanıt proteinlerinin salınması ve doku hasarı olan bölgeye göçten oluşur. Akut inflamasyon durumunda tüm süreç genellikle birkaç saat veya birkaç gün sürer. Kronik iltihaplanma ise akut durum devam ettiğinde ortaya çıkar ve organizmayı sürekli bir alarm durumunda bırakır. Kronik inflamasyon, zaman ilerledikçe dokular ve organlar üzerinde olumsuz bir etki yaratır (Mullington JM ve diğerleri, 2001).

Aşırı yağ birikimi ile karakterize olan obeziteye, düşük dereceli kronik inflamasyon ve artmış oksidatif stres de eşlik etmektedir. Obezitede görülen düşük dereceli kronik inflamasyon oluşumunun nedenini açıklayan moleküler mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır, ancak proinflamatuar sitokinlerin merkezi bir rol oynadığı anlaşılmıştır. Obezite ile ilişkili pro-inflamatuar durumlarda, adipositlerin artan boyutu belirleyici bir rol oynar, yağ doku genişledikçe adipositokin üretimi artar ve bu durum inflamasyonla ilişkili bir dizi patofizyolojik süreci tetikler (L.F. Van Graal ve diğerleri, 2006).

İnflamatuar faktörlerin dengesizliğinin belirgin rol oynadığı düşük dereceli kronik inflamasyon durumu beyaz hücreli yağ doku, karaciğer, kas, pankreas ve hatta merkezi sinir sistemi organlarının insülin duyarlılığını etkiler (Hotamisligil, 2006). İnsülin direnciyle başlayan abdominal obezite beraberinde tip 2 diyabet, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı (KAH) olmak üzere pek çok sistemik hastalığı içinde barındıran metabolik sendromu oluşturur (Lumeng, C. N. ve Saltiel, A.R, 2011).

İnflamasyon doku hasarı veya inflamatuvar uyaran varlığında vücudun kendine özgü verdiği fizyolojik bir yanıttır ve normal koşullarda yara iyileşmesi ve doku yenilenmesi süreçlerinin başlamasını sağlayacak moleküler mekanizmaları harekete geçirir (Audial S ve Bonnotte B, 2015). Ancak, bu süreçte inflamatuar ve anti-inflamatuar mediatörlerin dengesiz üretimi, oksidatif stresin artışı, antioksidan biyo moleküllerin yetersizliği ve hipoksi yağ dokusunda düşük dereceli kronik inflamasyona neden olmaktadır (Clària, J. Ve diğerleri, 2012; Clària, J. Ve diğerleri, 2013). Son çalışmalar obezite-yağ doku ve inflamasyon arasındaki pozitif ilişkiyi doğrulamaktadır.

3. Yağ Dokusu

Yağ dokusu, yoğun bir kan kılcal damar ağı ile çevrili, hormonların, anjiyojenik faktörlerin ve sitokinlerin üretimini düzenleyen endokrin bir organdır (N. Halberg ve diğerleri, 2008; D.L. Crandall ve diğerleri, 1997). Diğer dokulardan farklı olarak tüm vücuda yaygın yerleşim gösteren yağ dokusu; adipositler, makrofajlar, lökositler, fibroblastlar ve endotelyal hücrelerden oluşmaktadır. Birincil görevi metabolizma için enerji dengesini sağlamak olan yağ dokusunun, termojenez, hormon sentezi-salınımı ve immün yanıtta da önemli rollleri vardır (Cinti S, 2012).

Vücutta fazla enerjiyi depolama, yağ dokusunun temel işlevlerinden biridir. Serbest yağ asitleri, trigliserit olarak lipit damlacığı şeklinde yağ dokuda depolanır (lipogenez). Adipositlerin boyutu, bu depolama esnasında 20 kata kadar genişleyecek şekilde değişebilir ve hipertrofik hale gelebilirler (Birsoy K ve diğerleri, 2013). Enerji ihtiyaç durumunda ise trigliseritler, serbest yağ asitlerine hidrolize edilir (lipoliz) ve dolaşıma salınır, metabolik ihtiyaçlara yanıt olarak diğer dokulara hareket ederler (Berlan M, 2004). Yağ dokusu dinamik bir yapıdadır, vücuda fazla enerji alımı olduğunda preadipositler (öncül), olgun adipositlere farklılaşırlar (hiperplazi). Bununla birlikte, makrofaj hücrelerinin infiltrasyonu, anjiyogenez ve mevcut adipositlerin genişlemesi metabolik dengenin bozulmasına, obezite ve ilişkili hastalıkların ortaya çıkmasına neden olur (Jordan B.F, 2017).

Yağ doku yapı, fonksiyon ve yerleşim yeri gibi özellikleri nedeniyle alt sınıflara ayrılmıştır. Genel olarak beyaz yağ dokusu, kahverengi yağ dokusu ve bej yağ dokusu olarak adlandırılır. Beyaz yağ dokusu yağların depolanması ve gerektiğinde enerjiye dönüştürülmesinden, kahverengi ve bej yağ dokusu termojenezden sorumludur (Ghaben AL ve Scherer PE, 2019) (Tablo 2).

Tablo 2. *Yağ Doku Türlerinin Sınıflandırılması, Morfolojisi ve Görevi*

Yağ Doku Sınıflandırması	Lokalizasyon	Morfoloji	Görevi
Beyaz Yağ Doku	Gluteofemoral, subkutan, visseral	Büyük ve tek lipit damlacığı, mitokondri sayısı az	Enerji depolama, yastıklama (destek), termoregülasyon enerjisi, adipokin salgılama
Kahverengi Yağ Doku	Paravertebral, böbrek üstü, supraklaviküler	Değişken boy, vaskülerize, çok sayıda küçük lipit damlacığı, mitokondri sayısı fazla	Vücut termoregülasyonu ↑, enerji harcama
Bej Yağ Doku	İnguinal, boyun	Orta boy ve çoklu lipit damlacığı, mitokondri sayısı az	Enerji depolama, ısı üretimi

3.1. Beyaz Yağ Dokusu

Yağ dokusunun büyüklüğü değişken olmakla beraber toplam vücut ağırlığının %5 ile %60'ı arasındadır ve çoğunluğunu beyaz yağ dokusu oluşturur (Bjorndal B ve diğerleri, 2011). Beyaz yağ dokusu vücutta visseral ve subkutan olmak üzere iki ana bölgede depolanır. Visseral beyaz yağ doku, kalp ve karın içi organların çevresinde yer alır. Lokalizasyonuna göre alt bölümlere ayrılır:

- retro-peritoneal
- omental
- perigonadal
- perirenal
- epikardiyal / perikardiyal
- mezenterik

Visseral yağ miktarının artması, insülin direnci, tip 2 diyabet, dislipidemi, aterosklerozis gelişimi, karaciğer yağlanması ve mortalite ile ilişkilidir (Thien T ve diğerleri, 2010). Subkutan beyaz yağ dokusu ise deri altı, uyluk ve kalçalarda bulunmaktadır. Visseral ve subkutan yağ dokunun, adiposit büyüklüğü, lipoliz, adrenerjik uyarıma yanıt, insuline duyarlılık gibi yapısal ve fonksiyonel özellikleri farklılıklar göstermektedir (DiSpirito JR, 2015).

Beyaz adipositlerde mitokondri az ve değişken miktardadır. Obez bireylerde beyaz yağ dokuda bulunan mitokondri sayısının azaldığı gözlenmiştir. Bozulmuş mitokondriyal aktivitenin obeziteye yatkınlığa neden olabileceği ve obezitede mitokondriyal biyogenezi değiştirdiği bildirilmiştir (Haczeyni F ve diğerleri, 2018; Birsoy K ve diğerleri, 2013).

Beyaz yağ dokusu, trigliserit ve kolesterol esterleri formunda enerjiyi depolayan, metabolizmayı kontrol eden, sitokinleri, proteinleri ve lipitleri salgılayan bir organ olarak kabul edilir. Bu doku tarafından salgılanan proteinler 'adipokinler' olarak adlandırılır (Luong Q, 2019).

Adipokinler hormonlar, büyüme faktörleri, anjiyojenik faktörler ve sitokinler olarak sınıflandırılır. Bunlar arasında leptin, adiponektin, visfatin, resistin, Adipsin, TNF-α, IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, VEGF, TGF-β, PAİ-1, SAA ve CRP en çok çalışılanlardır (Solange S.P ve diğerleri, 2014) (Tablo 3.).

Yağ dokusunun genişlemesine bağlı olarak adipokinlerin dengesizliği, obezitede görülen düşük dereceli kronik inflamasyonun gelişmesinde rol oynamaktadır. Adipokinler parakrin, otokrin ve endokrin sinyal yolları ile sitokin ve kemokin sekresyonlarını, hormon ve büyüme faktörlerini etkileyerek insülin, lipit ve glikoz metabolizmasında negatif değişikliklere neden olmaktadır (Ouchi N ve diğerleri, 2011; Ouchi N ve diğerleri, 2011). Anormal adipokin ve sitokin sinyali, obez metabolizmasının ve obezite

ile ilişkili hastalıkların fizyopatolojisinin temel özelliklerinden birisidir (Sánchez-Jiménez F ve diğerleri, 2019).

Tablo 3. *Yağ Dokusundan Salınan Adipositokinler ve Fonksiyonları*

Salgılanan mediyatör	Görevi	Obeziteye Yanıt
Leptin	Gıda alımı ve enerji harcamalarını düzenler	↑
Adiponektin	Glukoz ve lipid mekanizmasını, insülin duyarlılığını ve gıda alımını düzenler	↓
Visfatin	İnsülin metabolizmasında etki gösterir	↑
Resistin	İnflamasyonu düzenler	↑
Adipsin	Yağ depolanmasını arttırır	↑
TNF-α	Pro-inflamatuar yanıtta etki gösterir	↑
IL-1	Pro-inflamatuar, inflamasyonun erken mediyatörüdür	↑
IL-4	İnflamatuar sitokinlerin inhibisyonuna neden olur	↓
IL-6	Pro-inflamatuar, enerji homeastazı ve inflamasyonu düzenler	↑
IL-10	Anti-inflamatuar sitokindir	↓
VEGF	Vaskülogenezis, anjiyogenezis, T-hücreli sitokin yapımını uyarır	↑
TGF-β	Hücrelerin büyümesi, çoğalması, farklılaşması ve apoptozisi düzenler	↑
PAİ-1	İnflamasyon ve obezitede yükselen plazminojen aktivatörünü inhibe eder	↑
SAA	Akut faz proteinidir	↑
CRP	Akut faz proteinidir, inflamasyon boyunca artış gösterir	↑

TNF-α:Tümör nekroz faktör-α, IL-1: İnterlökin-1, IL-4: İnterlökin-4, IL-6: İnterlökin-6, IL-10: İnterlökin-10, VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü TGF-β; Dönüştürücü büyüme faktörü, PAİ-1: Plazminojen aktivatör inhibitörü-1, SAA: Serum amiloid A, CRP: C-reaktif protein

3.2. Kahverengi Yağ Dokusu

Kahverengi yağ doku vücutta sınırlı dağılım gösterir. Bu dokuya ait hücreler küçük yapılıdır, merkezlerinde nükleus ve sitoplazmalarında bol miktarda mitokondrileri vardır (Anna Fenzl ve Florian W Kiefer, 2014). Termojenezden sorumlu asıl yağ dokusudur. Hücrelerde, mitokondriyal solunum zinciri, iç mitokondriyal membran boyunca ATP üretimi için bir proton gradiyenti oluşturmaktadır. Kahverengi adipositlerin iç mitokondriyal zarında bulunan UCP1, protonların mitokondriye yeniden girmesine izin veren bir transmembran proteini görevi görür. Böylece ATP sentezini harekete geçiren elektrokimyasal gradient dağılır. Bu işlem, önemli miktarda kimyasal enerjinin ısı şeklinde açığa çıkmasına neden olur (Chouchani ve diğerleri, 2019). Termojenez olarak adlandırılan bu işlem, β3-adrenerjik reseptör sinyal yolu ile kontrol edilir (Fisher F.M ve diğerleri 2012).

Kahverengi adipositlerde, uzun zincirli yağ asitleri varlığında UCP-1 iç mitokondriyal membranın H^+ gerçirgenliğini arttırmakta ve ATP yerine ısı enerjisi üretmektedir. Termojenez de substrat oksidasyonunun ATP üretiminden ayrılması sağlanarak ısı oluşmaktadır. Kahverengi yağ doku, soğuğa maruziyet sırasında vücut sıcaklığının korunmasında görev alır ve solid organlarda biyokimyasal olayların gerçekleşebilmesi için optimum vücut sıcaklığının korunmasını sağlar (Argentato PP, 2018).

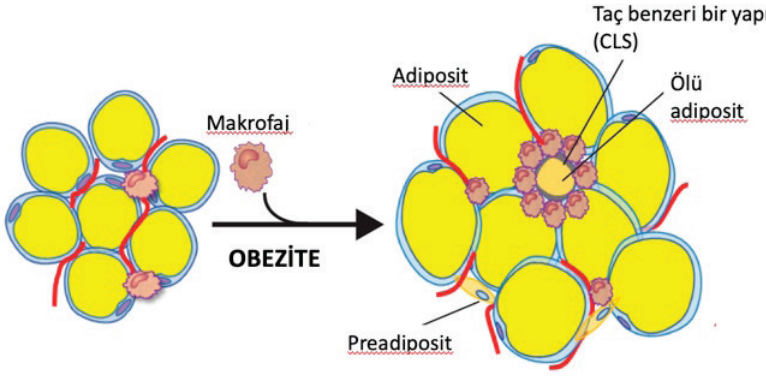
Birçok çalışma kahverengi ve bej yağ doku kaynaklı termojenezin enerji harcanmasına katkıda bulunduğu ve obeziteye karşı koruduğu görüşünü desteklemektedir (de Lima J ve diğerleri, 2019; Castro, É. ve diğerleri, 2017). Kahverengi yağ doku aynı zamanda vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) gibi pro-anjiyogenik faktörlerin ekspresyonunu indükler, bu durum kahverengi yağ dokunun anjiyogenik yeniden şekillenmesinin termojenez için gerekli olduğunu göstermektedir (Ikeda K ve diğerleri, 2018).

3.3. Bej Yağ Dokusu

Son yıllarda beyaz yağ depolarında, kahverengi yağ dokusu benzeri bir adiposit fenotipi gösteren yeni bir hücre grubu bulunmuştur. İki doku tipi arasında geçiş formu gibi gözüken bu yapıya bej yağ dokusu adı verilmiştir. Bej yağ dokuda adipositler multilokülerdir, artmış mitokondriyal fonksiyon ve UCP1 ekspresyonu nedeniyle termojenik özelliklere sahiptir. İnsanlarda yağ dokunun ara formu olan bej yağ dokusuna, hem subkutan hem de visseral bölgelerde rastlanmaktadır (Saito, 2014; Jankovic A ve diğerleri, 2015). Bej yağ doku enerji deposu olarak görev almasının yanı sıra termojenez, enerji homeostazı ve vücut kütlesi kontrolünde önemli rol oynar (Wankhade ve diğerleri, 2016). Beyaz yağ dokusunun bej yağ dokusuna dönüşebiliyor olması obezite ve ilişkili komplikasyonların tedavisinde potansiyel terapötik hedef olma ihtimalini güçlendirmektedir.

4. Yağ Dokusunda Bağışıklık Hücreleri

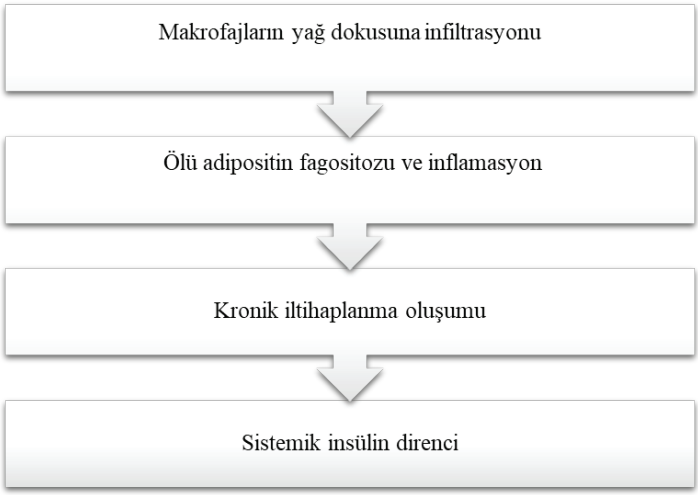
Son yıllarda, beyaz yağ dokuda bağışıklık yanıtının aktörleri arasında makrofajların sayı ve işlev açısından en önde gelen hücre türü olduğu ortaya çıkmıştır. Yağ dokunun %5'i makrofaj hücrelerinden oluşmaktadır. Makrofaj hücreleri görev durumlarına göre iki ayrı grup olarak tanımlanmıştır: M1 ve M2. M1 çok sayıda kemokin ve sitokin salgılar, M2 ise anti-inflamatuvar özellik gösterir, anjiyogenez ve yara onarımı ile ilişkilidir. Zayıf bireylerin beyaz yağ dokusunda M1, obez bireylerin beyaz yağ dokusunda ise M2 makrofajların yaygın olduğu belirlenmiştir. Obez bireylerde M1 artışı, makrofaj infiltrasyonu sağlar. İnfiltre olan M1'ler adiposit hücrelerini fagosite ederler ve düşük dereceli inflamasyonu teşvik ederler (Kuroda M ve Sakaue H, 2017).



Şekil 1. *Obezitede inflamasyonda adiposit ölümünün rolü.*

(Kaynakça: Ryan Kolb, Weizhou Zhabg.Obesity and Breast Cancer: A Case of Inflamed Adipose Tissue *Cancers* 2020, *12*(6)1686; https://doi.org/10.3390/cancers12061686)

Yağ dokusu makrofajlarının çoğu ölü adipositlerde lokalize olur ve taç benzeri bir yapı (CLS) oluşturur (Şekil 1.). CLS'deki makrofajlar, TNF - alfa ve IL - 6 gibi pro - inflamatuar sitokinler için pozitiftir; bu nedenle CLS, obezitede inflamatuar yanıtların merkezi olarak kabul edilmektedir (Cinti S, 2005). Yağ dokusu makrofajlarının infiltrasyonu, inflamasyon ve insülin direncini indüklemesiyle obezitenin ayırt edici özelliğidir. Son çalışmalar, adiposit ölümünün bu sürece katkıda bulunduğunu göstermektedir (Şekil 2.)



Şekil 2. *Adipoz dokuda, kronik inflamasyon süreci*

5. Beyaz Yağ Dokuda İnflamasyon Süreci

Beyaz yağ dokuda inflamasyonun sürekli ve kronik hala geçmesini sağlayan bazı metabolik olayların olduğu düşünülmektedir. Aşırı enerji alımı ve adiposit hipertrofisi ile başlayan süreçte aşağıda belirtilen olayların bir ya da daha fazlasının meydana gelmesi ile beyaz yağ dokuda inflamasyon hız kazanır (Saltiel AR, Olefsky JM,2017; Hersoug LG, 2016).

Bunlar;

- Yağ kütlesinin hızlı artışı nedeniyle oluşan fibroz ve mekanik stres
- Hücre dışı matris (ekstraselüler matriks) yeniden modellemesinin yetersizliği
- Genişleyen beyaz yağ dokuda yetersiz neovaskülarizasyona bağlı hipoksi
- Aşırı miktarda lipit ve glikozun trigliserit şeklinde depolanmasıyla meydana gelen adiposit yaşlanması ve hücre ölümü
- Lipid damlacıkları maksimum depolama sınırlarına ulaştığında serbest yağ asitlerinin sitoplazmaya sızması ve adipositlerdeki oksidatif stresi artırması

Beyaz yağ dokuda oluşan inflamasyonda, metabolik strese yanıt olarak adipositler içindeki pro-inflamatuar yollar (JNK ve NF-κB yolları) aktive olur. Adiposit kaynaklı pro-inflamatuar sitokinlerdeki artış, beyaz yağ dokudaki immün hücre popülasyonunda dramatik bir değişime neden olur. Beyaz yağ doku tarafından salınan pro - inflamatuar sitokinler, bazı kemokinleri içerir (örn. MCP - 1). Kemokin salınımıyla birlikte yeni immün hücrelerin oluşması tetiklenir (Hotamisligil GS ve diğerleri 1993; Weisberg SP ve diğerleri, 2003).

Yağ dokunun genişlemesiyle birlikte makrofajlar sayıca artışa geçerler ve obezitedeki aktivasyonlarının değişmeye başladığı gözlenir. Obezite de görülen bağışık yanıtta M1 makrofajları, lipid metabolizmasına özgü transkript ekspresyonunda, pro-inflamatuar sitokin salınımında ve fagositik aktivitede artış sergilerler. M1 makrofajları, iltihaplanmayı güçlendirmenin yanı sıra, lizozomal ekzositoz yoluyla ölü adiposit temizliğini teşvik ederler (Kratz M ve diğerleri 2014).

Obez hastalardan alınan yağ dokusunda, doğuştan gelen bağışıklık hücre sayısının da (örneğin nötrofiller, NK hücreleri, mast hücreleri ve dendritik hücreler) arttığı belirlenmiştir. Ayrıca, obez yağ dokularında pro-inflamatuar sitokin salgılayan CD4 + ve CD8 + T hücrelerinin arttığı, B hücrelerinde daha fazla pro-inflamatuar mediatörler ve immünoglobulin G antikorların salgılanarak inflamasyona katkıda bulunduğu gösterilmiştir. M2 tipi hücrelerde ise sitokin salınımı azalmaktadır. Bu olayların tümü, obezlerde beyaz yağ dokuda görülen düşük dereceli kronik inflamasyon durumunun sürdürülmesine katkıda bulunmaktadır (Ferrante AW Jr, 2013).

5.1. Beyaz Yağ Dokuda Patolojik İnflamasyonun Lokal ve Sistemik Sonuçları

Obez bireylerde iltihaplı beyaz yağ doku fonksiyonunda değişiklikler meydana gelir. İnsülin reseptör sinyal yolaklarında, insülin direncine yol açan Ser / Thr kinaz aktive edilir. İnsülün sinyal yolağında meydana gelen regülasyon bozuklukları, kan dolaşımında fazla miktarda bulunan serbest glikozun atılmasını azaltır ve lipolizi artırır. Bu durum, obez hastalarında görülen hiperglisemi ve hipertrigliseridemiye katkıda bulunmaktadır (Feinstein R ve diğerleri, 1993).

Enflamatuar yolak ayrıca adipogenez sürecinin en önemli ve merkez transkripsiyon faktörlerinden biri olan, peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptör - γ (PPARγ) ekspresyonunu ve aktivitesini de inhibe eder. Adipositlerin disfonksiyonuna neden olan bu durum, adipokin profilini değiştirmeye başlar (Hammarstedt A, 2005).

Pro-inflamatuar döngünün sürekli olarak uyarılması, beyaz yağ dokudan türetilen pro-inflamatuar sitokinlerin dolaşımdaki seviyelerini artırarak, insülin direncini başlatır. Pro-inflamatuar sitokinlerin spesifik reseptörlerle etkileşimi ve bir taraftan da devam eden lipit birikimi, organizmada insülin duyarlılığını azaltır (Kahn BB ve Flier JS, 2000). Dolaşımda glikoz seviyelerindeki sürekli artış, pankreas β hücrelerinin insülin üretimini artırmasına neden olur, ancak bir noktadan sonra aşırı üretimin yarattığı regülasyonda bozukluk pankreas β hücrelerinin ölümüne yol açmaktadır. Yetersiz insülin üretimi ve pankreas disfonksiyonu, tip 2 diyabetin gelişmesine yol açmaktadır (Shoelson SE, 2006).

6. Kahverengi Yağ Dokuda İnflamasyon Süreci ve Metabolik Sonuçları

Yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde yapılan çalışmalarda kahverengi yağ dokusunun beyaz yağ dokuya kıyasla daha düşük makrofaj infiltrasyonu gösterme eğiliminde olduğu belirtilmiştir. Ancak, uzun süreli olarak obezojenik diyetle beslenen farelerden alınan kahverengi yağ dokusunda inflamasyon belirteçlerinin seviyelerinde artış olduğu bulunmuştur. Bu durum kahverengi yağ dokunun inflamasyona karşı direnç gösterdiği, bununla beraber uzun süreli yağlı beslenmeye maruz kalındığında iltihaplanma sürecinin başlayabileceğini göstermektedir (Cannon B ve Nedergaard J, 2004).

Kahverengi adipositler ısı üretimi için lipitleri ve karbonhidratları oksitleyen, özelleşmiş çok sayıda mitokondri içermektedir. Isı üretiminin gerçekleşmesi, kahverengi adipositlerin iç mitokondriyal membranındaki UCP-1 proteininin varlığına bağlıdır. Mitokondriyal UCP-1, yağ asidi ve glikoz oksidasyonunu sağlayarak ısı enerjisi üretir. Glikoz, termojenezi doğrudan desteklediğinden, kahverengi yağ doku işlevi için gereklidir.

Kahverengi yağ doku, toplam glikozun %75'ini ve trigliseritlerin %50'sini dolaşımdan temizler (Cannon B ve Nedergaard J, 2004).

Pro-inflamatuar sitokinlerin kahverengi yağ dokusunun termojenik aktivitesini değiştirdiği gösterilmiştir. Ob / ob farelerin kahverengi yağ dokusunda TNFa, MCP - 1 ve diğer inflamasyon belirteçlerinin mRNA transkriptlerinde artış ve UCP1 ekspresyonunda azalma olduğu ifade edilmiştir. Diyetle indüklenen obezitede de azalmış UCP1 ekspresyonuyla birlikte dokuda inflamasyon görülmüştür (Martins FF ve diğerleri, 2017; Alcala M ve diğerleri, 2017).

Kahverengi yağ dokuda meydana gelen inflamasyon termojenezin azalmasına neden olurken dolaşımdaki serbest glukoz kullanımı da azalacağı için insülin direncine neden olabilmektedir.

Pro-inflamatuar mediatörlerin artışı kahverengi yağ dokusunun termojenik mekanizmasını negatif yönlü olarak değiştirebilmektedir. Makrofajlar ve T hücreleri tarafından salgılanan pro - inflamatuar bir sitokin olan onkostatin M, in vivo kahverengi yağ doku termojenik aktivitesini ve beyaz yağ doku esmerleşmesini bozmaktadır. Ayrıca, kahverengi ve bej adipojenik farklılaşmayı inhibe etmektedir (Sanchez-Infantes D ve diğerleri, 2014). Kahverengi adipositlerden sentezlenen bir kemokin olan fraktalkin, diyetle indüklenen obez farelerde yağ dokuda inflamatuar durumunun artmasına katkıda bulunmaktadır (Polyak A ve diğerleri, 2017).

7. Sonuç

Yağ dokusu makrofajlarının infiltrasyonu ve aktivasyonu, lokal inflamasyonu ve insülin direncini indükleyen obezitenin ayırt edici özellikleridir. Adiposit ölümünün bu sürece katkıda bulunduğu görülmektedir. Obezite patolojisinde ölü adipositlerin rollerinin aydınlatılması, inflamasyonun geri çevrilmesinde önemli bir aşama olacağı anlaşılmaktadır.

Obezite sırasındaki inflamasyonun kaynağı ve oluşumunu sağlayan moleküler mekanizmalar hala tam olarak anlaşılamamıştır, ancak proinflamatuar sitokinler merkezi bir rol oynamaktadır. Obez bireylerin kan dolaşımında inflamatuar sitokinlerin yüksek konsantrasyonları ile karşılaşılmaktadır ve bu durumun insülin direncine neden olmada rol oynadıkları düşünülmektedir.

Umut verici olmasına rağmen, çoğu deneysel ve klinik çalışma obezitede inflamasyonun etkisini ortaya çıkarma da yetersiz düzeydedir. İnflamasyon yollarını araştırmak, obezitenin metabolik komplikasyonlarının üstesinden gelmek için değerli bir seçenek olacaktır. Kahverengi ve bej yağ depolarının inflamasyon durumunu hedeflemenin, obezite ile ilişkili metabolik sendromun iyileştirilmesi için uygun bir strateji olup olmayacağını belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olacaktır.

KAYNAKÇA

Hruby A, Hu FB. (2015). The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics.* Jul;33(7):673-89.

World Health Organization. Obesity [Internet] Geneva: WHO; 2008. [cited 2009 Oct 22]. Available from: http://www.who.int/topics/obesity/en/

Wright SM, Aronne LJ. (2012).Causes of Obesity. *Abdom Imaging.* Oct;37(5):730-2.

Das, U.N. (2001). Is obesity an inflammatory condition? Nutrition, 17, 953–966.

Mullington JM, Hinze-Selch D, Pollmavher T. (2001). Mediators of inflammation. *Ann N Y Acad Sci* ;933: 201-10.

L.F. Van Graal, I.L. Mertens and C.E. De B. (2006). Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease lock. *Nature,* 444 pp. 875-880.

Hotamisligil, G. (2006).Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 444, 860–867.

Lumeng, C. N. & Saltiel, A. R. (2011). Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest* 121, 2111–2117

Audial S, Bonnotte B. Réaction inflammatoire [Inflammation]. (2015). *Rev Prat. Mar;*65(3):403-8. French.

Clària, J, Dalli, J, Yacoubian, S., Gao, F. & Serhan, C. N. (2012). Resolvin D1 and resolvin D2 govern local inflammatory tone in obese fat. *J Immunol* 189, 2597–2605.

Clària, J., Nguyen, B. T., Madenci, A., Ozaki, C. K. & Serhan, C. N. (2013). Diversity of lipid mediators in human adipose tissue depots. *Am J Physiol,* 304, C1141–1149.

Halberg N, Wernstedt-Asterholm I Scherer P. (2008). The adipocyte as an endocrine cell, *Endocrinol. Metab. Clin. North Am*. 753–768.

Crandall DL, Hausman GJ, Kral JG. (1997). A review of the microcirculation of adipose tissue: anatomic, metabolic, and angiogenic perspectives, *Microcirculation* 4- 211–232.

Cinti, S. (2012). The adipose organ at a glance. *Dis Model Mech,* 5(5), 588–594

Birsoy K., Festuccia W.T., Laplante M. A. (2013). comparative perspective on lipid storage in animals. *J. Cell Sci,* 126:1541–1552.

Berlan M. (2004). Physiological regulation of NEFA availability: Lipolysis pathway. *Proc. Nutr. Soc.*63:369–374.

Jordan, B.F, Gourgue F, Cani P.D. (2017). Adipose Tissue Metabolism and Cancer Progression: Novel Insights from Gut Microbiota? *Curr. Pathobiol. Rep.5*, 315–322.

Ghaben AL, Scherer PE. (2019). Adipogenesis and metabolic health. N*at Rev Mol Cell Biol.* Apr;20(4):242-258.

Bjørndal B, Burri L, Staalesen V, Skorve J, Berge RK. (2011).Different adipose depots: their role in the development of metabolic syndrome and mitochondrial response to hypolipidemic agents. *J Obes.*2011:490650.

Thien T, Tran and C., Ronald Kahn.(2010). Transplantation of Adipose Tissue and Adipose-Derived Stem Cells as a Tool to Study Metabolic Physiology and for Treatment of Disease. *Nat Rev Endocrinol6(4):195–213.*

Stanford KI, Middelbeek RJ, Goodyear LJ. (2015). Exercise effects on white adipose tissue: beiging and metabolic adaptations. *Diabetes.* 64(7):2361-8.

DiSpirito JR, Mathis D. (2015). Immunological contributions to adipose tissue homeostasis. *Semin. Immunol.* 27: 315-321.

Haczeyni, F.; Bell-Anderson, K.S.; Farrell, G.C. (2018). Causes and mechanisms of adipocyte enlargement and adipose expansion. *Obesity Rev.* 19, 406–420.

Birsoy, K.; Festuccia, W.T.; Laplante, M. A. (2013). Comparative perspective on lipid storage in animals. J. Cell Sci.126, 1541–1552

Luong, Q.; Huang, J.; Lee, K.Y. (2009). Deciphering White Adipose Tissue Heterogeneity. *Biology*. 8, 23.

Pereira SS, Alvarez-Leite IJ. (2014). Adipokines: biological functions and metabolically healthy obese profile. *Journal of Receptor, Ligand and Channel Research.*7 15–2.

Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. (2011). Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 11(2):85–97.

Ouchi N, Ohashi K, Shibata R, Murohara T. (2011). Adipocytokines and obesity-linked disorders. *Nagoya J Med Sci*. 74(1–2):19–30.

Sánchez-Jiménez F, Pérez-Pérez A, de la Cruz-Merino L, Sánchez-Margalet V. (2014). Obesity and Breast Cancer: Role of Leptin. Front Oncol. 2019 Jul 18;9:596.

Fenzl A, Kiefer W. (2014). Brown adipose tissue and thermogenesis. *Horm Mol Biol Clin Investig*.Jul;19(1):25-37.

Chouchani, E.T., Kazak, L., Spiegelman, B.M. (2019). New Advances in Adaptive Thermogenesis: UCP1 and Beyond. *Cell Metab.* 29(1), 27–37.

Fisher, F.M., Kleiner, S., Douris, N., Fox, E.C., Mepani, R.J., Verdeguer, F., Wu, J., Kharitonenkov, A., Flier, J.S., Maratos-Flier, E., Spiegelman, B.M. (2012). FGF21 regulates PGC-1alpha and browning of white adipose tissues in adaptive thermogenesis. *Genes Dev*, 26, 271–281.

Argentato PP, de Cássia César H, Estadella D, Pisani LP. (2018). Programming mediated by fatty acids affects uncoupling protein 1 (UCP-1) in brown adipose tissue. Br J Nutr. Sep;120(6):619-627.

de-Lima-Júnior, J.C.; Souza, G.F.; Moura-Assis, A.; Gaspar, R.S.; Gaspar, J.M.; Rocha, A.L.; Ferrucci, D.L.; Lima, T.I.; Victório, S.C.; Bonfante, I.L.P. (2009). Abnormal brown adipose tissue mitochondrial structure and function in IL10 deficiency. *EBioMedicine*.39, 436–447.

Castro, É.; Oliveira Silva, T.E.; Festuccia, W.T. (2017). Critical review of beige adipocyte thermogenic activation and contribution to whole-body energy expenditure Hormone. Mol. Biol. Clin. Investig. Sep 1;31(2).

Ikeda, K.; Maretich, P.; Kajimura, S. (2008). The Common and Distinct Features of Brown and Beige Adipocytes. *Trends Endoc. Metab.* 29, 191–200.

Kuroda M, Sakaue H. (2017). Adipocyte Death and Chronic Inflammation in Obesity. *J Med Invest.* 64(3.4):193-196.

Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E, Wang S, Fortier M, Greenberg AS, Obin MS. (2005). Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res* 46 : 2347-2355.

Saltiel AR, Olefsky JM. (2017). Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest*, 127: 1–4.

Hersoug LG, Møller P, Loft S. (2016). Gut microbiota-derived lipopolysaccharide uptake and trafficking to adipose tissue: implications for inflammation and obesity. *Obes Rev,*17: 297–312.

Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. (1993). Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science.* 259: 87–91.

Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. (2003). Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest,* 112: 1796–808.

Kratz M, Coats BR, Hisert KB et al. (2014). Metabolic dysfunction drives a mechanistically distinct pro-inflammatory phenotype in adipose tissue macrophages. *Cell Metab.* 20: 614–25.

Ferrante AW Jr. (2013). The immune cells in adipose tissue. *Diabetes Obes Metab.* 15(Suppl 3): 34–28.

Feinstein R, Kanety H, Papa MZ, Lunenfeld B, Karasik A. (1993). Tumor necrosis factor-alpha suppresses insulin-induced tyrosine phosphorylation of insulin receptor and its substrates. *J Biol Chem.* 268: 26055–8.

Hammarstedt A, Andersson CX, Rotter Sopasakis V, Smith U. (2005). The effect of PPARgamma ligands on the adipose tissue in insulin resistance. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 73: 65–75.

Kahn BB, Flier JS. (2000). Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* 106: 473–81.

Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. (2006). Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest.* 116: 1793–7801.

Cannon B, Nedergaard J. (2004). Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev;* 84: 277– 359.

Martins FF, Bargut TCL, Aguila MB, Mandarim-de-Lacerda CA. (2017). Thermogenesis, fatty acid synthesis with oxidation, and inflammation in the brown adipose tissue of ob/ob (-/-) mice. *Ann Anat* 210: 44–51.

Alcala M, Calderon-Dominguez M, Bustos E et al. (2017). Increased inflammation, oxidative stress and mitochondrial respiration in brown adipose tissue from obese mice. *Sci Rep* 7: 16082.

Sanchez-Infantes D, White UA, Elks CM et al. (2014). Oncostatin m is produced in adipose tissue and is regulated in conditions of obesity and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 99: E217–25.

Polyak A, Winkler Z, Kuti D, Ferenczi S, Kov acs KJ. (2016).Brown adipose tissue in obesity: Fractalkine-receptor dependent immune cell recruitment affects metabolic-related gene expression. *Biochim Biophys Acta*. 1861: 1614–22.