

SAĞLIK BİLİMLERİNDE ARAŞTIRMA VE DEĞERLENDİRMELER - I

Ekim 2022

Editörler

Prof. Dr. Zeliha SELAMOĞLU

Prof. Dr. Hasan AKGÜL

Doç. Dr. İlhan BAŞİ

İmtiyaz Sahibi / Publisher • Yaşar Hız
Genel Yayın Yönetmeni / Editor in Chief • Eda Altunel
Kapak & İç Tasarım / Cover & Interior Design • Gece Kitaplığı
Editörler / Editors • Prof. Dr. Zeliha SELAMOĞLU
Prof. Dr. Hasan AKGÜL
Doç. Dr. İlhan BAŞŞİ
Birinci Basım / First Edition • © Ekim 2022
ISBN • 978-625-430-437-8

© copyright

Bu kitabın yayın hakkı Gece Kitaplığı'na aittir.

Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin
almadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

The right 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 - I

Ekim 2022

Editörler

Prof. Dr. Zeliha SELAMOĞLU
Prof. Dr. Hasan AKĐÜL
Doç. Dr. İlhan BAĞŞI

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1

DİŞ PULPA KUAFASI TEDAVİSİNDE KULLANILAN VE
KULLANIM POTANSİYELİNE SAHİP MATERYALLER:
DERLEME

Fikri ÖCAL, Burak DAYI1

Bölüm 2

DİŞ HEKİMLİĞİ EĞİTİMİNDE TERS YÜZ SINIF MODELİ

Muhammet FİDAN43

Bölüm 3

RENAL TRANSPLANTASYONDA İMMUNSÜPRESİF RİSK
YÖNETİMİ VE BİYOKİMYASAL MONİTÖRİZASYON

Bekir Voyvoda57

Bölüm 4

COVID-19 PANDEMİ DÖNEMİNDE ACİL SERVİSE BAŞVURAN
BÖBREK NAKLİ OLAN HASTALARININ ÖZELLİKLERİ

Cem Gün67

Bölüm 5

HEMŞİRELERİN İLAÇ HATALARI BİLDİRİMİ ÖNÜNDEKİ
ENGELLERE İLİŞKİN ALGILARI

Ali YILMAZ, Sıdıka KAYA81

Bölüm 6

KANSER TEDAVİLERİNİN SEBEP OLDUĞU ORAL MUKOZİTİN
ÖNLENMESİ VE TEDAVİSİNDE DOĞAL ÜRÜNLERİNİN ROLÜ

Meltem Uçar109

Bölüm 7

YENİ DOĞANLARDA GÖRÜLEN GELİŞİM KUSURLARI
VE KLİNİKTE EN YAYGIN RASTLANAN KONGENİTAL
ANOMALİLER

Osman ÖZTÜRK141

Bölüm 8

KÖK HÜCRE VE COVID-19

İlknur TUNÇ, Nigar Sahra KARABUL,
Melek Özlem KOLUSAYIN OZAR157

Bölüm 9

BÖBREK HASTALIKLARINDA C VİTAMİNİN ROLÜ

Mehmet Arif İÇER, Makbule GEZMEN KARADAĞ173

Bölüm 10

DIABETES MELLITUS VE PERİODONTAL SAĞLIK

Betül KARAAĞAÇ, Sibel Kayaaltı Yüksek193

Bölüm 11

BİFOSFONAT KULLANIMINA BAĞLI GELİŞEN ÇENELERİN OSTEONEKROZU

Fatma KARACAOĞLU, Zeliha GÜNEY219

Bölüm 12

ŞEKER, ŞEKER DEĞİŞKENLERİ VE DENTAL ÇÜRÜK İLİŞKİSİ

Özlem AKYÜZ BEGEÇ239

Bölüm 13

MAKSİLLER SİNÜS ANATOMİSİ VE ANATOMİK VARYASYONLARI

Gizem ÇOLAKOĞLU259

Bölüm 14

POSTEROANTERİOR SEFALOMETRİK FİLMLEİN KULLANIM ALANLARI

Hatice Kübra Eren, Fundagül Bilgiç Zortuk, Mustafa Zortuk279

Bölüm 15

GENEL ANESTEZİ SIRASINDA KAZARA FARKINDALIK

İrem ATEŞ301

Bölüm 16

OVARYAN YAŞLANMADA MİTOKONDRİNİN ROLÜ

Aslı OKAN311

Bölüm 17

ENDODONTİK ŞEKİLLENDİRMEDE KULLANILAN
KİNEMATİK HAREKETLER

Duygu BAHADIR325

Bölüm 18

TİROİD FIRTINASI

Hüsnüye Başer339

Bölüm 19

ANESTEZİDE KARDİYAK KOMPLİKASYONLAR

Esra Akdaş Tekin351

:

Bölüm 20

MANDİBULAR TEK İMPLANT DESTEKLİ OVERDENTURELER

Berk YÜZBAŞIOĞLU,375

Elifnur GÜZELCE SULTANOĞLU375

Bölüm 21

MAGNETİK REZONANS (MR) ELASTOGRAFİ GÖRÜNTÜLEME
TEKNİĞİ

Levent Karakaş395

:

BÖLÜM 1

DIŞ PULPA KUAFASI TEDAVİSİNDE KULLANILAN VE KULLANIM POTANSİYELİNE SAHİP MATERYALLER: DERLEME

Fikri ÖCAL¹, Burak DAYI²

1 Araştırma Görevlisi, İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Ana Bilim Dalı, Malatya, Türkiye, fikriocal@hotmail.com, ORCID ID: 0000-0003-3734-4395

2 Doktor Öğretim Üyesi, İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Ana Bilim Dalı, Malatya, Türkiye ORCID ID: 0000-0002-5289-438X

Giriş

Dentin ile çevrili olan pulpa dokusu, apikal foramenler aracılığı ve kan dolaşımı yoluyla dişin canlılığını destekler ve beslenmesinde anahtar rol oynar (Avery & Chiego, 2006). Apikal foramen aracılığı ile pulpaya ulaşan kan damarları besin sağlar ve atık ürünleri çıkarır. Sinir ağrı yoluyla zararlı uyarıların varlığını gösterir (Hargreaves, Goodis, & Tay, 2012). Pulpadaki dendritik hücreler, makrofajlar, T-lenfositler ve diğer bağışıklık hücreleri, mikroorganizmaların istilasını önler (Gunnar Bergenholtz, Hörsted-Bindslev, & Reit, 2013). Çürüğün ilerlemesi ya da pulpayı içeren kırıklardan sonra, bakteriyel bir enfeksiyon ve bunu takiben pulpa da enflamatuar yanıt meydana gelebilmektedir. Pulpa odasında iç basınç önemli ölçüde artarak şiddetli ağrı ile pulpal dokunun iskemisine neden olur (Hargreaves et al., 2012). Hastaları ağrıdan kurtarmak ve pulpal enfeksiyonu ortadan kaldırmak için sonunda pulpektomi ile pulpa çıkarılır (Gunnar Bergenholtz et al., 2013). Pulpektomi yapılmazsa, kan dolaşımında bozulma, ardından pulpa nekrozu ve periapikal hastalık gelişir (Heyeraas & Kvinnsland, 1992). Non-vital dişlerde dış uyarılara karşı direnç, algı kaybı ve immün fonksiyonun kaybı olur. Dişin yapısal elemanlarının kaybı ve dolayısıyla elastik modülündeki değişim sonucu kırılabilirlik meydana gelir (Gunnar Bergenholtz et al., 2013). Ek olarak, non-vital bir dişin immün fonksiyonları baskılanır ve sıklıkla bakteriler tarafından yeniden enfekte olur. Direkt kuafaj tedavisinin veya pulpal rejenerasyon tedavisinin gelişimi ile beraber çok sayıda kök kanal tedavisi ve diş çekiminin önüne geçebilmek mümkün olmaktadır.

Vital pulpa hasarının üç nedeni vardır: çürük, mekanik kaynaklar ve travma. Çürük tamamen çıkarılmadan önce pulpa hasarı meydana gelirse, çürük maruziyeti olarak kabul edilir. Çürüksüz bir kavitenin hazırlanması sırasında hekim hatasına bağlı olarak pulpal maruziyet meydana gelirse, buna mekanik maruziyet denir. Mekanik maruziyetler tipik olarak kavite hazırlığı sırasında oluşan hatalara bağlıdır. Travmaya bağlı pulpal maruziyet, dişin koronal kısmının kırılması sonucu oluşan mesela bir spor yaralanmasından sonra kaynaklanabilen yaralanmalardır. Vital pulpa, travmaya maruz kalırsa direkt pulpa kuafajı, pulpotomi veya pulpektomi tedavi seçenekleri olabilir (Komabayashi, Zhu, Eberhart, & Imai, 2016). Direkt pulpa kuafajı, hem koruyucu bariyer oluşumunu kolaylaştırmak için vital pulpanın üzerine biyoyumlu materyallerin yerleştirildiği hayati bir uygulamadır hem de vitalitenin sürmesini sağlar (G Bergenholtz et al., 1985; Couve, 1986). Daha kesin bir klinik perspektiften bakıldığında, direkt kuafaj, indirekt kuafaj ile pulpotomi arasında yer alan klinik bir tekniktir. İndirekt kuafaj; vital pulpanın açılmadığı durumlarda, materyalin kalan ince dentinin üzerine uygulanan bir prosedürdür. Pulpotomi, pulpa kuafajından kalan pulpanın bir kısmının çıkarılmasıyla ayrılır. Buna göre, direkt kuafaj, vital pulpanın korunmasına alternatif bir yaklaşım olarak

kullanılmıştır, böylece ABD’de yılda 22 milyona kadar kök kanal tedavisinden kaçınılabilmektedir (Wall, 2012). Bu vakalardan ise sadece birkaç milyonu semptomların tekrarlaması veya periradiküler hastalığın saptanması nedeniyle başarısız olmaktadır (Cheung, 1996; Figdor, 2002).

Bu derleme direkt pulpa kuafajında kullanılan ve kullanım potansiyeli olan güncel materyallerin bileşimini, dentinogenezise katkısını literatürde yer alan bilgiler ışığında sunmayı amaçlamaktadır.

Pulpa Kuafajı Tedavilerinde Kullanılan ve Kullanım Potansiyeli Olan Materyaller

Açığa çıkmış pulpanın oral kaviteyle ilişkide olması, pulpitis ve pulpa nekrozunun nedenidir ve pulpa nekrozunu önlemek için klinik olarak direkt pulpa kuafajı veya pulpotomi uygulanır (Komabayashi et al., 2016). Biyouyumlu dental materyaller kullanılarak direkt pulpa kuafajı tedavisinin uygulanması ile dış etkenlere maruz kalan vital pulpanın tedavi edilerek reperatif dentin oluşumunun sağlanması amaçlanır. Pulpa kuafajında direkt veya indirekt olarak kullanılan ve kullanım potansiyeline sahip olan materyaller biyolojik ve biyolojik olmayanlar olarak iki kısımda incelenebilir;

A)Biyolojik Materyaller

Genel olarak, restoratif bir materyalin biyoaktivitesi, biyolojik bir etkiye sahip olduğunu veya biyolojik olarak aktif olduğunu gösterir. Bu özellik, dentin oluşumu için gerekli olan mineral akşını indüklemeye potansiyeline güncel bir kaynak olarak gösterilmektedir (Hench & Thompson, 2010). Restoratif diş hekimliği açısından biyoaktif materyal “inorganik fosfat çözeltisi varlığında apatit benzeri yüzey tabakası oluşturan” olarak tanımlanmaktadır (Jefferies, 2014). Bu nedenle, remineralize dentinin ya da açık pulpa üzerinde tersiyer dentinin yeniden oluşumu biyoaktif materyaller yardımıyla sağlama işlemidir (Kunert & Lukomska-Szymanska, 2020).

Doku mühendisliği, pulpa kuafajı uygulamalarında da ilgi çekici ve umut vadeden bir yaklaşım olarak yerini almaktadır. Doku mühendisliğinde geleneksel olarak üç önemli eleman bulunmaktadır (Misako Nakashima & Huang, 2013):

1. İskele Polimerler
2. Morfogenetik Faktörler
3. Mezenşimal Kökenli Sinyal Kök Hücreleri

Bu materyallere ek olarak son yıllarda geliştirilmiş veya gelişim aşamasında olan güncel materyallerden bahsedeceğiz.

1.İskele Polimerler

Pulpadan kaynak alan kök hücrelerin reperatif ve reaksiyoner olan tersiyer dentine dönüşümünü sağlayacak olan dental hücrelere dönüşümü için iskeleler uyarıcı görevi olan yapılardır. Pulpal boşluğa yerleştirilen kök hücrelerin iskele ya da sinyal veren moleküller olmadan işlevsel doku oluşturabilme ihtimali düşüktür (M. J. C. Nakashima & reviews, 2005).

İlk analizler, pulpal kök hücrelerin tüm yetişkin kök hücreleri gibi hem in vitro hem de in vivo çalışmalarla özel hücre tiplerine farklılaşabileceğini göstermiştir. Örneğin; üçüncü molar diş tomurcuklarından tek hücreli alıntılar polimer iskelelerine tohumlandığında ve sıçanlara implante edildiğinde 20-30 hafta sonra ayırt edilebilir şekilde dentin, odontoblastlar, sementoblastlar ve mine organına dönüştüğü gözlendi (Young et al., 2002). Murray ve ark. işlevsel olan dokuyu oluşturabilmek için kök hücrelerin iskeleler ve büyüme faktörleri ile birlikte kullanımını önermişlerdir (Murray, Garcia-Godoy, & Hargreaves, 2007). İnsan kök hücrelerinin in vivo olarak dentin-pulpa kompleksi benzeri yapılara veya örgü kemik benzeri bir yapıya dönüşebilecekleri Gronthos ve Laino tarafından da gösterilmiştir (S Gronthos et al., 2002; Laino et al., 2006). Tüm bu çalışmalar dental tedavileri yenileyerek dental doku onarımının veya replasmanının fizibilitesini yenilemeye yönlendirmiştir. Bu çalışmalar doğrultusunda uygun bir iskele materyalinin seçilmesi dental doku rejenerasyonu için esastır.

İskele materyalleri, kollajen, protein, kitosan, aljinat, hyaluronik asit ve bunların türevleri gibi doğal polimerleri içerir (Galler & D'Souza, 2011) ve natural ve sentetik polimerler olarak ikiye ayrılır.

1.1.Natural İskele Polimerler

1.1.1.Kollajen Polimerler

Doğal polimerlere ait olan kollajen, insan vücudunda çözünmeyen liflerden oluşan önemli bir proteindir. Dentin matriksinin baskın bir bileşenidir ve kendi başına mineralizasyonu indüklemeyen kalsifikasyonun başlatılmasını destekler. Kollajen, sitouyumlu ve biyoaktif olma avantajına sahiptir. Buna ek olarak, sentetik bir polimer olarak kontrollü bir üretim mümkündür (Misako Nakashima, 2005). Kollajen yüksek bir gerilme mukavemeti sergilediğinden örgü, dokuma ile ya da bükülerek istenilen forma getirilebilir. Kollajen implantlar vücutta parçalanabilir ve bazen hafif inflamatuvar reaksiyona neden olabilir (Misako Nakashima, 2005). Kollajen liflerinin pulpa hücrelerinin göçünü, adezyonunu ve daha sonra in vivo olarak dentin oluşumunu desteklediği bilinmektedir (Kitasako, Shibata, Cox, & Tagami, 2002). Tohumlanan veya büyümekte olan hü-

reler için hücre dışı matriks potansiyeli nedeniyle, bir dizi çalışma kollajen iskelelerinin tasarımına odaklanmıştır (Bimstein & Shoshan, 1981; Dick & Carmichael, 1980). Zhang ve ark. kök hücrelerinin bir kollajen matriksi üzerine tohumlandığı deneylerinde kök hücrelerinin yüzeye iyi adezyon sağlayan bir materyale dönüştüğünü, gözenekleri gevşek bağ benzeri doku ile doldurduğu ve hücre proliferasyonunun in vivo kollajen ile belirgin şekilde arttığını söylemiştir (Weibo Zhang et al., 2006). Kollajenin destekleyici etkisini gösteren diğer çalışmalar, kalsiyum hidroksit gibi çözünmeyen bir dentin matriksinin varlığının, in vivo rejeneratif dentinogenez sırasında kök hücrelerinin bir odontoblast benzeri hücre fenotipine induktif farklılaşması işlemi için de önemli olduğunu göstermektedir (M Nakashima, 1990; Tziafas, Lambrianidis, & Beltes, 1993).

1.1.2.Kitosan

Kitin kimyasal olarak polimerik bir N-asetil-D-glukozamindir ve esas olarak yengeç ve karides kabuklarında bulunmaktadır. Doğal bir madde olan kitinin kullanımı hem ekolojik hem de ekonomik açıdan avantajlıdır. Kitosan kitinin deasetilasyonu ile üretilir ve asit çözeltisi içinde çözünebilmektedir. Kitosan mükemmel biyoyumluluk, yüksek biyoaktivite, biyobozunurluk, seçici geçirgenlik, antimikrobiyal aktivite, adsorpsiyon kapasitesi ve kenetlenme özellikleri gösterir (Ozlek, Rath, Kishen, & Nelakantan, 2020). İmmünopotansiyel olması, antihipertansif, serum kolesterolü düşürme, antibakteriyel ve yara iyileştirme özelliği gibi çok sayıda farmakolojik etkisi de olduğu gösterilmiştir (Asaoka, 1996; Koide, 1998). Bu biyolojik etkiler değişen moleküler ağırlıklarına ve deasetilasyon derecesine bağlıdır (Hidaka, Ito, Mori, Yagasaki, & Kafrawy, 1999).

Kitosanın hücre adezyonunu, çoğalmasını kolaylaştırdığı ve büyüme faktörlerinin aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir (Ueno et al., 2001; Y. Zhang, Wang, Shi, & Cheng, 2007). Fiziksel ve kimyasal özellikleri nedeniyle farmasötik ve doku mühendisliği kullanımları için membran ve iskelelere dönüştürülebilmektedir (Chen et al., 2009; Ueno et al., 2001). Gözenekli kitosan bazlı iskeleler doku rejenerasyonunda istenilen sonuçları göstermiştir (Jiang, Abdel-Fattah, & Laurencin, 2006). İskele materyallerine dayanıklılık sağlamaktadır ve mezenkimal kök hücre fonksiyonunu ve osteojenik farklılaşmayı desteklemektedir (Xu & Simon Jr, 2005; L. Zhao, Weir, & Xu, 2010). Bu nedenle, kitosan iskelesi, endojen odontoblast benzeri hücrelerin adezyonu için bir matriks sağlamak üzere pulpa kuafajında yararlı olabilir. Kitosanın kendisi dentinogenezi indüklemek için yeterli olmadığından, Transform Büyüme Faktörü TGF-21'i kitosan iskelesi ile birleştirmenin faydalı olabileceği ifade edilmiştir (Hu, Zhang, Qian, & Tatum, 1998).

1.1.3. Aljinat

Aljin veya aljinat olarak da adlandırılan aljinik asit, *Laminaria* ve *Ascophyllum* türleri de dahil olmak üzere kahverengi alglerin hücre duvarlarında yaygın olarak bulunan bir anyonik polisakkarittir. D-mannuronik asit ve l-guluronik asidin doğrusal blok kopolimerizasyonu ile oluşur. Biyolojik olarak parçalanabilir, kontrol edilebilir gözenekliliğe sahiptir ve diğer biyolojik aktif moleküllere bağlanabilir. Bazı hücre tiplerinin aljinat taneciklerine kapsüllenmesi aslında hücrenin hayatta kalmasını ve büyümesini artırabilir. Hemostatik özellikleri nedeniyle, aljinat ve tuzları, jel veya sünger gibi çeşitli formlarda yara tedavisi için kullanılır. Kalsiyum aljinat ayrıca adezyon ve proliferasyon gibi hücresel aktivite özelliklerini de arttırabilir (Adams et al., 2000). İşlenmiş alglerden elde edilen kalsiyum aljinat, kalsiyum-sodyum aljinat, kollajen-aljinat ve jelatin-aljinat oldukça emici doğal lif salgıdır (Lok et al., 2006). Vücut sıvılarının ağırlığının 20 katına kadar emerek hidrofilik bir jel oluşturabilmesi nemli ortamda yara iyileşmesini sağlayabilmektedir. Oluşan jel zayıftır, ancak nemli bir yara iyileşme ortamı sağlar (Clark, 2001).

Aljinat, büyüme faktörü ile birlikte doku rejenerasyonunu indüklemektedir. Ek olarak iskele görevi yaparak doku farklılaşmasını indükleyebilir. Aljinat jelin, jelasyon sırasında ve sonrasında pH'nın nötr olması, toksik olmayan biyolojik olarak emilebilen bir biyomateryal olarak kullanılmasını sağlamaktadır (Klöck et al., 1997; Zein et al., 2019). Kemik morfogenetik proteini-2 içeren biyoemilebilir bir iskele aljinat jelin sert doku oluşumunu desteklediği bildirilmiştir (YOKOYAMA et al., 2019).

1.1.4. Hyaluronik Asit

Hyaluronik asit (HA) hücre dışı matristeki ana glikozaminoglikanlardan biridir ve hücre dışı faaliyetlerde önemli rol oynar (Dowthwaite, Edwards, & Pitsillides, 1998; Fraser, Laurent, & Laurent, 1997). Dental pulpa, dental papilladan oluşmuş bir bağ dokusudur ve büyük miktarda glikozaminoglikan ve proteoglikanların yanı sıra kollajen içerir (A Linde, 1973; Sakamoto, Okamoto, & Okuda, 1979). Daha önce dental pulpadaki HA ekspresyonunun yavaş yavaş azaldığı gösterilmiştir. Bakterilerin gelişimi sırasında dental pulpadaki HA ekspresyonunun kademeli olarak azaldığı, HA'nın dentin matriksi ve pulpanın gelişimine katkıda bulunduğunu göstermişti (Sakamoto et al., 1979). Pulpanın yara iyileşme süreçlerinde HA jellerinin in vivo yaklaşımını ve diş tomurcuk hücrelerine jelatin-kondroitin-hyaluronan tri-kopolimer iskelesinin uygulanmasını bildirmiştir (Kuo et al., 2008; Sasaki & Kawamata-Kido, 1995).

1.2.Sentetik Polimer İskele

Polilaktikasit (PLA), poliglikolikasit (PGA) ve bunların kopolimeri gibi sentetik polimerler, Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmış ve doku mühendisliği uygulamaları için gittikçe daha çekici hale gelen moleküllerdir. 1960'larda PLA ve PGA tıpta çoğunlukla mikroküreler şeklinde enjekte edilebilen kontrollü ilaç verme sistemleri olarak uygulanmıştır. PLA yüksek kristallik gösterir ve bozunma ürünleri vücutta meydana gelip ve emilebildiğinden biyobozunur bir polimer olarak daha çok tercih edilir. PGA'nın hazırlanması için yaygın olarak uygulanan işleme teknikleri halka açıcı polimerizasyondur (Jain, 2000). Çeşitli izomerik formlarda (D (-) ve L (+)) sunulan PLA, katalize edilmiş halka açma polimerizasyonu ile değil, aynı zamanda pekmez veya glikozun fermentasyonu ile de hazırlanabilir (Wintermantel & Ha, 2002). Her iki polimer, PLA'dan laktik asit veya idrarla atılabilen PGA'dan glikolik asit üreten ester bağlantılarının rastgele hidrolizinden kaynaklanan benzer bir bozunma hızı gösterir. Bu nedenle, materyalin bozulma oranının, konfigürasyon yapısı, kristallik, morfoloji, stres, kalan monomer miktarı, gözeneklilik ve implantasyon yeri gibi kopolimer oranının yanı sıra çeşitli kriterlere bağlı olduğu da belirtilmelidir (Jain, 2000). Arzu edilen mekanik özellikler aynı zamanda polimer oranına, fakat aynı zamanda iskelenin moleküler ağırlığına ve kristalliğine dayanmaktadır. Çeşitli in vitro ve in vivo çalışmalar bu polimerlerin biyouyumluluğunu ve biyolojik olarak bozunabilirliğini onaylamıştır. Bunun üzerine, materyalin miktarına ve bozunma hızına bağlı olarak in vivo asidik bozunmanın salıverilmesinden sonra hafif inflamatuvar reaksiyonlar gözlenmiştir (A. C. Grayson et al., 2004; Holy, Dang, Davies, & Shoichet, 1999; Thomson et al., 1999). Bununla birlikte, sentetik biyouyumlu materyalin kullanımı, tekrarlanabilir bir sentez yapma, istenen iskelenin yapısı, boyutu, viskozitesi, gözenekliliği ve ayrıca bozunma oranını içeren mekanik ve kimyasal özellikleri kontrol etmek için büyük bir avantaja sahiptir. Ayrıca, dahil edilen biyoaktif moleküller, biyolojik olarak bozunabilir PLA, PGA veya PLGA sisteminin kontrollü salınımı ve böylece hücre fenotip ekspresyonunu etkileyerek lokal olarak uygulanabilir.

1.2.1.Biyoaktif Seramikler

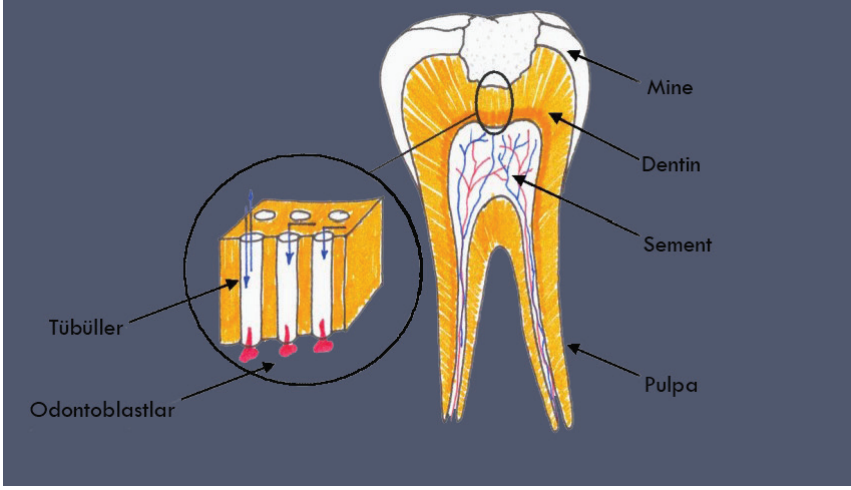
Kalsiyum fosfat (Ca/P), biyoaktif camlar ve cam seramikler, kemik tedavileri gibi sert doku rejenerasyonunda ve pulpa kuafajı maddesi olarak diş dokusu onarımında yaygın olarak kullanılmaktadır. Ca/P iskeleleri β -trikalsiyum fosfat (β -TCP) veya hidroksiapatitten (HA) oluşur. Bir TCP ya da HA iskelesi üretme düşüncesi, hem kemiğin hem de dişin mineral matriksinde bulunmasına dayanır. Doğal mineralize dokuya benzerliklerinden dolayı biyouyumlu ve osteoindüktif materyaller olarak uygundur.

lar. Ayrıca, sentetik olarak üretilebilirler ve günümüzde tıbbi uygulamalarda son teknoloji ürünüdürler (C. Mauth, A. Huwig, U. Graf-Hausner, & J. Roulet, 2007a). TCP ve HA'nın her ikisi de sadece kemik rejenerasyonunda değil, aynı zamanda dental rejenerasyon ve maksillofasial cerrahide kemik kusurlarının terapötik iyileşme süreçlerinde de uygulanır. Sıvı yöntemlere ve katı hal reaksiyonlarına bölünmüş HA tozu ve yoğun-gözenekli seramiklerin hazırlanması için bir dizi teknik gözden geçirilmiştir. Kısaca, imalat çökeltme, hidrotermal teknik ve Ca/P'nin hidrolizi ile çeşitli morfoloji, stokiometri ve kristallik seviyeleri elde edilerek gerçekleştirilebilir. Materyal yapay diş ve diş rejenerasyonu için oldukça iyi bir potansiyeline sahiptir. Yine de, hazırlama tekniklerine (işleme, şekillendirme ve yoğunlaştırma) ve gözenekliliğe bağlı olarak dayanıklılıklarının düşük olmasından dolayı yüksüz implantlar, kaplama veya toz olarak dolgu materyali ile sınırlıdır (Suchanek & Yoshimura, 1998). Bununla birlikte, HA veya TCP'nin klinik uygulamaları; çevrili sert dokunun hücre adezyonunu arttırmak, implant-doku arasında metalik implantlara kıyasla yüksek dayanıklılık ve daha kısa iyileşme dönemleri ile güçlü bir bağlantının oluşumu gibi avantajlara sahiptir (S Gronthos et al., 2002; Stan Gronthos, Mankani, Brahim, Robey, & Shi, 2000; W Zhang et al., 2005; Weibo Zhang et al., 2006).

2. Morfogenetik Faktörler

2.1. Kemik Morfogenetik Faktör (BMP)

Kemik morfogenetik faktör (BMP), TGF-y süper familyasına ait bir büyüme faktörüdür. Kemik indüksiyonundan sorumlu olduğu ve kondrojenetik aktiviteye sahip olduğu için vital pulpa tedavisi için iyi bir adaydır (Bessho, Tanaka, Matsumoto, Tagawa, & Murata, 1991; Butler, Mikulski, Urist, Bridges, & Uyeno, 1977). Demineralize dentin matriksi ayrıca BMP içerir. Çürük lezyonlar gibi patolojik koşullar altında, odontoblastların salgı aktivitesi, demineralizasyon sırasında dentinden serbest kalan BMP gibi sinyal molekülleri tarafından uygulanabilen bir işlem yoluyla dentin remineralizasyonu için uyarılır. Aksine, derin kavite preparasyonu, odontoblast parçalanmasına ve daha sonra muhtemelen farklılaşma yeteneğine sahip pulpal kök hücrelerden türetilen odontoblast benzeri hücrelere dönüşümüne öncü olabilmektedir. Ek olarak olgun odontoblastların yerini alacak ve reperatif dentin oluşumunu indükleyecek olaylar dizisinin başlamasını sağlayabilmektedir (Şekil 1) (Sveen & Hawes, 1968). Kök hücrelerin pulpada aktivasyonu, direkt kuafajda potansiyel bir hücresel yaklaşımı temsil eder (Stan Gronthos et al., 2000; Misako Nakashima et al., 2003).



Şekil:1 Çürük dişin şeması ve ayrıca dentin tabakası boyunca çözücülerin difüzyonu için kanallara sahip olan dentin tübül yapısı (sola doğru büyütme bölümüne bakınız). Çürükler tarafından parçalanmış dişler bir demineralizasyon işlemine tabi tutulur ve matrikse bağlı protein sinyal molekülleri (büyüme faktörleri) salınabilir ve dentin tübülleri boyunca (mavi oklar) yayılabilir (Mauth et al., 2007a).

2.2.Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF)

FGF ailesi üyelerinin, insan pulpa hücre kültürlerindeki alkalın fosfataz aktivitesini arttırmadan dentin matriksinin mineralleşmesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Shiba et al., 1998; I Thesleff & Aberg, 1999; Irma Thesleff & Sharpe, 1997). Bu sitokinler, çürükle meydana gelen pulpal yaralanmalar sonrası hücresel tepkinin meydana gelmesinde önem arz etmektedir. Smith ve ark. odontoblastlar tarafından sentezlenen ve dentin matriksi içinde bulunan büyüme faktörlerinin, plak bakteri asitlerinin neden olduğu çürük demineralizasyon süreçlerinde salgılandığını söylemişlerdir (A. Smith, Tobias, & Murray, 2001; A. J. Smith, 2003). Pulpanın açıldığı dentin defektleri üzerine FGF yerleştirilmesinin, dentin benzeri mineral oluşumunu indüklediği ve yeni bir dentin-pulpa kompleksi oluştuğu bildirilmiştir (Kikuchi et al., 2007).

2.3.Dentin Matriks Proteini (DMP)

Dentin organik matriksi esas olarak kollajen lifleri ve kollajenöz olmayan proteinlerden (NCP'ler) oluşur (George, Sabsay, Simonian, & Veis, 1993; Veis, 1993). Tip I kollajen lif dizileri, mineralize edilmiş dentine gerilme dayanıklılığı sağlarken, sertlik ve yüksek basınca olan dayanıklılığı, kollajen lifleri içinde biriken mineralize fazın kristallerinde sayesinde sağlanır (Gao, Ji, Jäger, Arzt, & Fratzl, 2003). Dentin NCP'leri, kollajene göre küçük miktarlarda bulunmasına rağmen, mineralizasyon sürecinde

önemli fonksiyonel öneme sahiptir (Sabsay, Stetler-Stevenson, Lechner, & Veis, 1991). Dentin matriks proteini (DMP), dentin sialoproteini (DSP) ve dentin fosforini (DPP), dentin mineralizasyonunda düzenleyici rol oynayan üç NCP'dir (Wozney & Rosen, 1998). DMP, mineralleştirici dentin matriksinden klonlanan ilk genidir (George et al., 1993). Narayanan ve ark. tarafından yapılan çalışmada in situ hibridizasyon ile RNA ekspresyon analizi, DMP'nin, dentin mineralizasyonu, stabil transgenik hücre dizileri sırasında DMP'nin biyolojik rolü araştırılmış ve DMP'yi aşırı eksprese eden adenoviral olarak enfekte olmuş hücreler üretilmiştir (Narayanan et al., 2001). Bu deneylerden elde edilen veriler, DMP'nin pluripotent ve mezenkim türevli hücrelerde, fonksiyonel odontoblast benzeri hücreleri farklılaştırmaya ve oluşturmaya teşvik edebilmektedir. Bu dönüştürülmüş hücreler, terminal olarak farklılaşmış odontoblastlar, yani DSP ve DMP için işaretleyicileri eksprese etme yeteneğine sahiptir (Anders Linde, 1989).

2.4. Transforme Edici Büyüme Faktörü- β (TGF- β)

Odontoblast tabakasının tahrip edilmesinden sonra, dentin pulpa hücreleri pulpanın daha derin bölgesinden nekroz bölgesine göç eder ve odontoblastlara ayrılır. Farklılaşmayı takiben, mitotik evre sonrası odontoblastlar, dentini remineralize edebilen ve üreten bir tür hücre dışı matriksi sentezler ve sekrete ederler. Bununla birlikte, odontoblast diferansiyasyonunun moleküler temeli net değildir, ancak sinyal molekülleri, özellikle TGF- β ve BMP'ler gibi hücre büyümesini, farklılaşmayı ve fonksiyonu düzenlemede önemli rollere sahip olan transform büyüme faktörü-beta (TGF- β) süper ailesinin üyeleri, diş gelişimi ve doku onarımının kontrolünde rol oynamaktadır (BEGUE-KIRN, SMITH, RUCH, & LESOT, 1992). TGF- β 'nin üst familyası geniş bir büyüme faktörü grubudur ve TGF- β 1'in, pulpa dentin yaralanmasına tepkisini düzenlemek için önemli bir aday olduğu ileri sürülmüştür (Magloire et al., 2001; Tziapas & Papadimitriou, 1998). TGF- β 1'in diş gelişimi boyunca eksprese edildiği gösterilmiştir. TGF- β reseptörleri I ve II'nin odontoblastlar ve dental pulpa hücrelerinin davranışını modüle edebildiklerini Sloan ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda göstermiştir (Sloan, Matthews, & Smith, 1999).

3. Mezenşimal Sinyal Hücreleri

3.1. Dentinal Pulpa Kök Hücresi (DPSC)

Dental pulpa rejenerasyonu, dentin-pulpa kompleksinin yeniden oluşturulması ve potansiyel bir biyomateryal geliştirmek için proliferasyonun ve farklılaşma süreçlerinin detaylı bilinmesi gerekir. Bu nedenle, bir in vitro dental pulpa hücre kültür sistemi kullanılarak dental rejenerasyon

süreçlerinin incelenmesi, odontoblast benzeri hücre farklılaşmasına ve indüklenen dentin matriks mineralizasyonuna yol açan biyolojik süreçler hakkında bir fikir verebilir. Sadece in vitro dental pulpa hücresi (DPC) davranışı hakkında tam bir bilgiye dayanarak ve in vivo deneyleri takiben, oldukça uygun bir dolgu materyalinin geliştirilmesi gereklilikleri üzerine sonuçlar çıkarılabilir. DPSC içeren potansiyel bir hücre popülasyonunun izole edilmesinin mümkün olup olmadığı, proliferasyon ve farklılaşma yeteneğinin kanıtlanması gerektiği üzerine çalışmalar devam etmektedir (Mauth et al., 2007a).

3.2. Çekilmiş Dişlerden Elde Edilen Kök Hücreler (SHED)

Dental pulpa kök hücreleri (DPSC'ler) ve çekilmiş dişlerden elde edilen kök hücreler (SHED), kendini yenileme ve farklılaşma kapasitesine sahip yeni bir kök hücre popülasyonu olarak tanımlanmıştır. Nakamura ve ark., doku mühendisliği ve rejeneratif tıpta klinik uygulama için mezenkimal kök hücreleri kullanmışlardır. SHED, DPSC'ler ve Kemik İliği Kaynaklı Mezenkimal Kök Hücrelerin (BMMSC) çoğalması ve kök hücre markerini karşılaştırmışlardır. SHED'in DPSC ve BMMSC'lerden daha fazla proliferasyon oranına sahip olduğu ve terapötik uygulamalar için bir hücre kaynağı olarak arzu edilen bir seçenek olabileceği sonucuna varmışlardır (S. Nakamura et al., 2009).

3.3. Apikal Papilladan Alınan Kök Hücreler (SCAP)

Apikal papilladan alınan kök hücreler (SCAP) hidroksiapatit/trikalsiyum fosfat (HA/TCP) ile beraber kullanılarak taşıyıcı bir araç yardımıyla, immün yetmezliği olan farelerin subkütan boşluğuna implante edildiğinde dentin oluşturan odontoblast benzeri hücrelere farklılaşmışlardır (Sonoyama et al., 2006a). SCAP, daha önce keşfedilen dental pulpa kök hücreleriyle (DPSC) benzer özellikler gösterse de histolojik, immünohistokimyasal, hücresel ve moleküler analizlerle değerlendirilmiş; sonuçta çeşitli yönlerde farklı davrandıkları görülmüştür (Stan Gronthos et al., 2000). SCAP'ın kök dentini oluşumundan sorumlu birincil odontoblastların kaynağı gibi görüldüğü hipotezini desteklemek araştırmalar yapılırken, DPSC'lerin yedek odontoblastların muhtemel kaynağı olacağı belirtilmiştir (Sonoyama et al., 2006b). Olgunlaşmamış dişleri tedavi ederken bu kök hücrelerin korunması, kök oluşumunun tamamlanmasında kullanılabilir. Bu kök hücrelerin, periradiküler inflamasyon, endodontik olarak tedavi edilmiş olgunlaşmamış dişlerde ve ototransplante edilmiş dişlerde kök olgunlaşmasının devamındaki potansiyel rolü tartışılmaktadır. Pulpa/dentin rejenerasyonu için SCAP ve diğer pulpa kök hücrelerinin kullanılması ve potansiyel olarak gelecekteki klinik olarak yerinin belirlenmesi için çalışmalar yapılmaktadır (Sonoyama et al., 2006a).

4. Diğer Güncel Biyolojik Materyaller

4.1. Glikojen Sentaz Kinaz-3 İnhibitörü (GSK-3)

Pulpanın açılması ile sonuçlanan diş hasarına yanıt olarak reparatif dentin köprüsü oluşumu, pulpanın korunmasına ve onarımına hizmet eden doğal bir olgudur (Cvek, 1978). Reperatif dentin üreten yeni odontoblast benzeri hücreler, hasar bölgesinde salınan sinyallerle harekete geçen pulpal kök hücrelerden oluşur (Babb, Chandrasekaran, Neves, & Sharpe, 2017). Kök hücre mobilizasyonu için Wnt/ β -katenin sinyali gereklidir ve aktivitesinin genetik titrasyonu, reparatif dentin oluşumunun derecesini modüle eder (Babb et al., 2017; Neves, Babb, Chandrasekaran, & Sharpe, 2017). Glikojen sentaz kinaz 3 (GSK-3), Axin ve β -katenin'i fosforile eden Wnt/catenin sinyali yolunun çekirdek bir hücre içi bileşenidir (Liu et al., 2002; Zeng et al., 2005). GSK-3'ün bir dizi küçük molekülle antagonisti, duyarlı hücrelerde Wnt aktivitesini başlatmak için geliştirilmiştir (Zaugg et al., 2020). Biyolojik olarak bozunabilir kollajen süngerlerinin, farelerde GSK-3 inhibitör ilaçlarının doğrudan deneysel olarak oluşturulan derin kavitelere verilmesi, pulpal kök hücrelerde Wnt aktivitesinin up-regülasyonu ile sonuçlanmıştır (Neves et al., 2017). Uyarılmış yüksek Wnt aktivitesinin sonucu, reparatif dentin oluşumunda önemli bir artıştır. Kollajen sünger biyo-bozunur olarak, reparatif dentin ile değiştirilir, böylece açılmış pulpa üzerinin tersiyer dentin ile doldurulması sağlanır (Neves et al., 2017).

Wnt/ β -cat sinyalleme sisteminin aktivasyonu, doku hasarına karşı oluşan erken bir yanıt ve tüm dokularda hücre bazlı onarımın uyarılması için gerekli gibi görünmektedir (Fuerer, Nusse, & Ten Berge, 2008; Whyte, Smith, & Helms, 2012). Aksin 2, bir negatif regülatör ve aynı zamanda bu sinyal yolunun bir aşağı akış hedefidir. Wnt/ β -cat sinyal transdüksiyonunun önemli bir sitoplazmik bileşeni, Wnt ligand/reseptör bağlanması olmadan β -katenin ve Axin'i fosforile ederek ubiquitinasyon ve bozunmaya yol açar. Wnt ligandlarının varlığında, GSK-3 aktivitesi, β -kateninin, Axin214 içeren hedef genlerin ekspresyonunu düzenlemek için Lef/Tcf transkripsiyon faktörleri ile etkileşime girdiği nükleusa girmesine izin vererek inhibe edilir (Clevers & Nusse, 2012). Neves ve ark., ilk Axin 2 ekspresyonunun ve dolayısıyla Wnt/ β -cat sinyalleme sisteminin diş hasarından sonra up-regüle edildiğini doğruladıktan sonra, Wnt sinyal agonistlerinin eklenmesinin reparatif dentin oluşumunu uyararak ve böylece çürük temizleme işleminin ardından kayıp dentin geri kazanımı için etkili bir yol sağlayabileceğini gösteren çalışmalar yapmışlardır (Neves et al., 2017). Çok sayıda küçük molekülle glikojen sentaz kinaz-3 (GSK3) inhibitörü geliştirilmiş ve farklı deneysel bağlamlarda ve bir durumda Tideglusib'in (NP-12, NP03112) Wnt aktivitesini etkili bir şekilde up-regüle ettiği göste-

rilmiştir (Meijer, Flajolet, & Greengard, 2004; Sato, Meijer, Skaltsounis, Greengard, & Brivanlou, 2004). Alzheimer hastalığı tedavisi için FDA onaylı bir ilaç olan Tideglusib, diş büyümesine katılan ve dentinogenesi destekleyen bir glikojen sentaz kinaz-3 (GSK-3) inhibitörüdür (柳青青, 2019).

4.2. İpek Serisin

Kalsiyum hidroksitin pulpa üzerindeki ilk etkisinin yıkıcı olduğu ve alkalik pH'nın (hidroksil iyonlarının yüksek konsantrasyonu) kimyasal hasar yaratarak pulpanın nekrozuna yol açtığı bilinmektedir (Akhavan, Arbabzadeh, Bouzari, Razavi, & Davoudi, 2017; Glass & Zander, 1949). Bu nedenle, pulpanın kapatılması sırasında doku yıkıcılığını en aza indirgeyebilen biyouyumlu maddelerin araştırılması, bilimsel başarıda kilit rol oynamaktadır (Zakerzadeh, Esnaashari, & Dadfar, 2017). Son çalışmalar, ipekböceği kozasından elde edilen ipek serisin gibi doğal maddelerin, saf halde veya diğer materyallerle kombine bir şekilde doku iyileşmesinde biyomateryal olarak kullanılabilirliğini göstermektedir (Hartmann, Brancalhão, Ribeiro, Rangel, & Brandão, 2019). Serisin, moleküler ağırlığı 20 ile 400 kDa arasında olan yüksek oranda hidrofilik bir proteindir ve 18 amino asitten oluşur. Amino asitlerin lateral zincirlerinin polar grupları (karboksil, hidroksil ve amin grupları), organik bileşimi, çözünürlüğü ve yapısal organizasyonu ile birlikte antioksidan, nemlendirici, iyileşme, antibakteriyel ve antimikrobiyal özelliklerini sağlayan çapraz bağlanmalara, kopolimerizasyonlara ve diğer polimerlerle kombinasyonlara izin verir (Kato et al., 1998; Wu, Wang, & Xu, 2007). Lamboni ve ark., cilt yaralarının iyileşmesi ve iyileşme materyalleri içerisine ipek serisin katılmasının, daha fazla adezyona, göçe, fibroblast ve keratinosit büyümesine yol açtığını; ayrıca kollajen üretimini ve cilt yarası re-epitelizasyonunu arttırdığını söylemişlerdir (Lamboni, Gauthier, Yang, & Wang, 2015). Dental pulpa gibi bağ dokusu üzerindeki etkisi ile ilgili olarak, Xie ve ark., farelerin siyatik sinirinde ipek serisin kullanımının fonksiyonel iyileşmeye izin verdiğini bildirmiştir (Lamboni et al., 2015).

Rejeneratif, iyileştirici tıp ve doku mühendisliğinde ipek serisinin potansiyel uygulamasını gözlemleyen araştırmacılar bu materyalin, direkt pulpa kuafajı gibi prosedürlerde odontolojiye büyük ilgi göstermişlerdir, çünkü materyal ve bağ dokusu arasında direkt bir temas olabileceğini ve iyi bir alternatif olabileceğini söylemişlerdir (Lamboni et al., 2015; Ramesan, Athira, Jayakrishnan, & Gopinathan, 2016; Siritientong & Aramwit, 2015; Hongjian Xie et al., 2015).

4.3. İloprost

Prostasiklin (prostaglandin I₂, PGI₂), araşidonik asitten sentezlenen güçlü bir kemoatraktan ve anjiyojenik moleküldür. PGI₂ sentazın gene-

tik olarak delesyonu in vivo kemik oluşumunda bozulması, PGI2'nin sert dokuların remodelasyonunda rol oynadığını göstermektedir (Huang et al., 2010). PGI2 analogu olan illoprost, hayvan modellerinde revaskülarizasyonu teşvik etmek ve kan akışını arttırmak için vasküler yetmezlik içeren sendromlu hastalarda kullanılmıştır (Lehmann, König, Dettmann, Birnbaum, & Kox, 2001; Wigley et al., 1994). Aynı zamanda stabil uzun etkili bir PGI2 analogu olan illoprost, aerosol inhalasyonu veya intravenöz enjeksiyon yoluyla klinik tedavi olarak yaygın olarak kullanılmaktadır (Skuballa, Schillinger, Stürzebecher, & Vorbrueggen, 1986). Başlangıçta primer pulmoner hipertansiyon ve Reynaud hastalığının tedavisi için kullanılan illoprost, kan damarlarını genişleterek ve trombosit agregasyonunu azaltarak vaskülarizasyona neden olmaktadır (Loureiro et al., 2007; McHugh et al., 1988).

Önceki çalışmalar, illoprostun in vitro olarak insan dental pulpa hücrelerinde Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) ekspresyonunu ve proliferatif büyüme faktörlerinin yanı sıra in vivo dental pulpa kan akışını ve tersiyer dentin oluşumunu arttırdığını göstermiştir (Limjeerajarus, Chanarattanubol, Trongkij, Rujjwanichkul, & Pavasant, 2014; Limjeerajarus, Osathanon, Manokawinchoke, & Pavasant, 2014). Jearanaiphaisarn ve ark. yaptıkları çalışmada, illoprostun dentin ve sert doku oluşumunun yanı sıra pulpal revaskülarizasyonu sağlamak için kullanılabilir başka bir mezenkimal kök hücre olan periodontal ligament hücrelerinde VEGF ekspresyonunu artırabildiğini göstermiştir (Jearanaiphaisarn, Sanharati, Pavasant, & Limjeerajarus, 2018). Bu çalışmalar, illoprostun dentin rejenerasyonu için pulpa kuafaj materyali ve/veya kök kanalında iskele olarak potansiyel uygulamaya sahip olabileceğini düşündürmektedir. İloprostun klerensi nispeten hızlıdır ve yarı ömrü 30 dakikadır (Stitham, Midgett, Martin, & Hwa, 2011).

B) Biyolojik Olmayan Materyaller

Direkt pulpa kuafajı, sağlıklı bir pulpanın travmatik yaralanmalardan dolayı veya iyatrojenik yollardan dış etkenlere maruz kalmasıyla gerçekleştirilir (Fuks, 2008). Kuafaj sırasında, materyal direkt maruz kalan bölgenin üzerine yerleştirilir ve böylece iyileşme sürecini uyarabilir. Başarılı olursa, başka tedavilere (örn. kök kanal tedavisi) olan ihtiyacı ortadan kaldıracaktır. Burada amaçlanan remineralize olabilen dekalsifiye dentin dokusunun veya ekspoz olmuş pulpanın biyoyumlu bir materyalle örtülmesi ve tersiyer dentin yapımının uyarılmasıdır. Oluşan şiddetli pulpal travma sonucu odontoblast katmanı tahrip olur, dentin-pulpa kompleksi, progenitör hücre alımı ve salgılayıcı hücrelerde farklılaşma ve onarıcı dentinogenezin uyarılması yoluyla yeniden üretilir (Bagnasco et al., 2015).

Pulpanın tedavisinde en sık kullanılan biyolojik olmayan materyallerden olan kalsiyum hidroksit, bakteriyel penetrasyonu ve pulpal dokunun tahrişini en aza indirgeyebilen olağanüstü antibakteriyel özelliklere sahip bir materyaldir. Bu ajan kullanılarak klinik başarı oranı yıllarca takip edilebilir. Bununla birlikte, kalsiyum hidroksit, pulpanın kapatılmasından sonra pulpa yüzeyi iltihabı ve nekrozu gibi dezavantajlar sergilemektedir. Oluşan dentin köprüsündeki tünel kusurlarının varlığı nedeniyle tekrarlayan enfeksiyona karşı altta yatan pulpaya hermetik bir sızdırmazlık sağlayamaz. Oral sıvılarda yüksek çözünürlük, adezyon eksikliği ve zaman içinde bozulma gibi dezavantajlara sahiptir (Cox, Tarim, Kopel, Gürel, & Hafez, 2001; Hilton, 2009). Son zamanlarda, mineral trioksit agregat (MTA), radyopasite için trikalsiyum silikat, dikalsiyum silikat, trikalsiyum alüminat ve bizmut oksid şeklinde kalsiyum oksitten oluşan kalsiyum hidroksite popüler bir alternatif haline gelmiştir (J Camilleri, 2008). Histolojik çalışmalar ve in vitro çalışmalarda MTA'nın kimyasal ve fiziksel özellikleri, antibakteriyel aktiviteleri, biyoyumlulukları ve sızdırmazlık özellikleri ile ilgili olumlu sonuçlar bildirilmektedir (J. Camilleri & T. Pitt Ford, 2006; Eskandarizadeh, Shahpasandzadeh, Shahpasandzadeh, Torabi, & Parirokh, 2011; Rahimi et al., 2012). Direkt pulpa kuafajında kalsiyum hidroksit ile karşılaştırıldığında MTA'ya karşı pulpal doku reaksiyonunda farklılıklar olduğu görülmektedir. MTA ile dentin köprüsü oluşumu, kalsiyum hidroksit ile oluşturulandan daha homojen (daha az tünel defekti) ve daha lokalize görünmektedir (J. Camilleri & T. Pitt Ford, 2006; Witherspoon, 2008; Zhu & Xia, 2003).

Biyolojik olmayan materyalleri sıraladığımızda:

1. Kalsiyum Hidroksit
2. Mineral Trioksit Agregat(MTA)
3. Biodentin
4. Mine Matriks Proteini (Emdogain)
5. Propolis
6. Lazer Uygulamaları
7. Theracal LC
8. Grafen
9. Bioagregat
10. Kalsiyumla Zenginleştirilmiş Siman (CEM)
11. Endosequence Kök Onarım Materyali (ERRM)

1. Kalsiyum Hidroksit

Kalsiyum hidroksit, $\text{Ca}(\text{OH})_2$ formülü ve 74.08 molekül ağırlığına sahip beyaz kokusuz bir tozudur. Sudaki çözünürlüğü düşüktür (25°C 'de yaklaşık 1.2 g/l) ve sıcaklık yükseldikçe çözünürlüğü azalır. Yüksek bir pH'a (yaklaşık 12.5-12.8) sahiptir ve alkolde çözünmez. Vital dokularla doğrudan temas ettiğinde doku sıvılarında çözünür (Meadow, 1984).

1921'de diş hekimliğine giren kalsiyum hidroksit $\text{Ca}(\text{OH})_2$, antibakteriyel özellikleri ve onarıcı dentin oluşumunu uyarabilme yeteneği nedeniyle uzun süredir direkt kuafaj materyallerinin "altın standardı" olmaya devam etmektedir (Edwards, Mason, & medicine, 2006). Ancak, $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 'nin, oldukça çözünür olduğu, zayıf bir sızdırmazlık sağladığı ve altın da oluşan reperatif dentin içinde "tünel kusurları" ortaya çıktığı için bazı dezavantajları olduğu bildirilmektedir (Nowicka, Wilk, Lipski, Kołdecki, & Buczkowska-Radlińska, 2015). Ayrıca pulpaya karşı oluşan stimulanlar yeterince güçlü olduğunda ve/veya hızlı ilerlediğinde, terminal olarak farklılaşmış odontoblastlar, yaralı odontoblastları çoğaltma-değiştirme veya yeni dentin üretme yeteneğinden yoksundur. Bu tür klinik zorluklar, yenilikçi alternatif tedavi yöntemlerine bakmayı gerekli kılmaktadır (Abdelaz, ElZoghbi, Shokry, Ahmed, & Rasha, 2019).

$\text{Ca}(\text{OH})_2$ pulpaya direkt uygulandığında, yüzeysel pulpa nekrozu ve inflamasyonu oluşturur. Meadow ve ark. göre, saf kalsiyum hidroksit yaklaşık 1.5 mm pulpa dokusunu nekroze eder (Meadow, 1984). Schroder ve ark. başka bir çalışmada, pH'ı 12.5 olan kalsiyum hidroksitin, pulpanın en yüzeysel katmanlarında likefaksiyon nekrozuna neden olduğunu bulmuştur ve daha derin pulpa tabakaları etkilendiği zaman (bu seviyelerde koagülasyon nekrozuna neden olur) $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 'nin toksisitesi hızla nötralize olur (Schröder, 1973). Koagülatif nekrotik doku, yakın vital pulpa dokusunda orta derecede irritasyona neden olur. Bu orta dereceli irritasyon, enflamatuvar bir tepki başlatacak ve bakterilerin yokluğunda sert bir doku bariyeri oluşturmaktır. Tersine, Stanley ve Lundy kontrollü sertleşebilen kalsiyum hidroksit formülasyonlarının yüzeysel pulpa katmanlarını nekroz edemeyeceğini ve sert doku bariyeri ile iyileşmeye başlamanın sadece saf kalsiyum hidroksit ile gerçekleştiğini bildirmiştir (Stanley & Lundy, 1972).

2. Mineral Tiroksit Agregat (MTA)

MTA, köpek modellerinde ve insan olmayan primatlarda etkili bir pulpa kapaklama materyali olduğu gösterilen biyoaktif bir silikat simandır (J. Camilleri & T. J. I. e. j. Pitt Ford, 2006; FORD, Torabinejad, ABEDI, BAKLAND, & KARIYAWASAM, 1996). Bu materyal, küçük parçacık boyutu, sızdırmazlık kabiliyeti, alkalın pH ve yavaş salınımı nedeniyle başarılıdır (Sarkar, Caicedo, Ritwik, Moiseyeva, & Kawashima, 2005).

Araştırmacılar, MTA'nın pulpal hücre proliferasyonunu, sitokin salınımını, sert doku oluşumunu ve bileşimde hidroksiapatite benzeyen dentin ile bir arayüz sentezini indüklediğini bildirmiştir (Andelin, Shabahang, Wright, & Torabinejad, 2003; Moghaddame-Jafari, Mantellini, Botero, McDonald, & Nör, 2005; Takita et al., 2006). Materyal absorbe olmaz, nem varlığında sertleşir, nispeten yüksek basınç dayanımına sahiptir ve sürekli yüksek alkalın pH'a sahiptir (Mahmoud Torabinejad, Hong, McDonald, & Ford, 1995).

Rejeneratif endodontik prosedürlerde iskeleleri koruyan, nekrotik pulpa ve açık apeksli dişlerde apikal bariyerler, perforasyon onarımlarının yanı sıra kök kanal dolgusu ve kök ucu doldurma için yaygın olarak kullanılan dental bir materyaldir. Son zamanlarda bir dizi biyoaktif endodontik siman piyasaya sürülmüştür. Bu materyallerin çoğu, bileşimlerinde kalsiyum ve silikat içerir; bununla birlikte biyoaktivite, bu simanların ortak bir özelliğidir (M Torabinejad, Parirokh, & Dummer, 2018). İnsanlarda MTA kullanılarak yapılan kısmi pulpotomiler veya direkt pulpa kuafajlarını inceleyen son çalışmalar, kısa vadede olumlu sonuçlar göstermiştir (Aeinehchi, Eslami, Ghanbariha, & Saffar, 2003; Barrieshi-Nusair & Qudeimat, 2006; Iwamoto et al., 2006; Witherspoon, Small, & Harris, 2006).

3. Biodentin

Biodentin, mineral tiroksit agregatın kullanımına benzer olarak kuron ve köklerde dentin yerine kullanılabilen dentin benzeri mekanik özelliklere sahip yeni bir kalsiyum silikat bazlı restoratif simandır (Laurent, Camps, & About, 2012; Zanini, Sautier, Berdal, & Simon, 2012). Vital pulpa hücreleri üzerinde olumlu etkiye sahiptir ve tersiyer dentin oluşumunu stimüle eder (Laurent et al., 2012; Zanini et al., 2012). Vital pulpa dokusu ile direkt temas, aynı zamanda reperatif dentin oluşumunu teşvik eder (Laurent et al., 2012; Tran et al., 2012). Toz ve sıvıdan oluşan biodentin, esas olarak Portland çimentosunun ana bileşeni olan kalsiyum karbonatın (CaCO_3) yanı sıra trikalsiyum ve dikalsiyum silikat ($3\text{CaO}\cdot\text{SiO}_2$ ve $2\text{CaO}\cdot\text{SiO}_2$) içerir. Zirkonyum dioksit (ZrO_2) kontrast maddesi olarak işlev görür. Sıvı, polikarboksilat (bir süperplastikleştirici ajan) karışımı ile sulu çözelti içinde bir reaksiyon hızlandırıcı ve azaltıcı ajan olarak kullanılan kalsiyum klorürden ($\text{CaCl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$) oluşur (Laurent et al., 2012; Tran et al., 2012). Biodentinin kıvamı fosfat simanın kıvamına benzer. Materyal, herhangi bir işlem yapılmadan dentin restorasyonu yapmak için spatül yardımıyla direkt kaviteye uygulanabilir (Koubi et al., 2013; Raskin, Eschrich, Dejou, & About, 2012).

Biodentin, ampül içindeki sıvı su, kalsiyum klorür ve su bazlı bir polimerden oluşur (About, 2016). Dentin köprüsü oluşumunu indükleyen biyoaktif bir kütle kaviteye doğrudan uygulanabilir. Biodentinin, mineral

bakımından zengin bir arayüzey tabakası ve materyalin arayüzey tabakadan mikromekanik olarak alttaki dentin içine doğru tutunmasını sağlayan, dentin tübüllerine doğru uzanan tag benzeri bir yapıdan oluştuğu bildirilmiştir (Atmeh, Chong, Richard, Festy, & Watson, 2012). İyi mekanik özelliklere, mükemmel biyouyumluluk ve biyoaktif davranışa sahip olan biodentin yaklaşık 12 dakika içinde sertleşir ve dişi renklendirmez (About, 2016). Brizuela ve ark., daimi genç dişlerin biodentin ile yapılan direkt kuafajın sonuçlarını araştırmak, MTA ve kalsiyum hidroksit ile karşılaştırmak için randomize bir klinik çalışma yürüttüler. Çalışma, biodentinin 3, 6 ve 12. aylarda incelenmesi sonrası materyallerin yapıları incelenmiş; aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir (Brizuela et al., 2017).

4.Mine Matriks Proteini (Emdogain)

Mine matriks proteinleri, sementogenezde ve periodontal bağlanma aparatının gelişiminde önemli rol oynarlar (Hammarström, 1997; Heijl, Heden, Svärdröm, & Östgren, 1997). Başlıca bileşenleri olan amelogeninler, odontogenezi taklit eden rejeneratif bir süreci indükleyerek lokal büyüme faktörünü ve sitokin ekspresyonlarını uyaran karşılıklı ektodermal-mezenkimal sinyallere katılırlar (R. E. Grayson, Yamakoshi, Wood, & Ågren, 2006; D. L. Johnson, Carnes, Steffensen, & Cochran, 2009; Suzuki et al., 2005). Mine matriks türevleri ticari olarak Emdogain (EMD) (Straumann AG, Basel, İsviçre) olarak temin edilebilir. Emdogain, domuz ve insan mine proteinleri arasındaki yüksek derecedeki homoloji temelinde domuz dişlerinin geliştirilmesinden türetilir ve çoklu klinik uygulamalara sahiptir (Brookes, Robinson, Kirkham, & Bonass, 1995).

Oida ve ark. amelogenin, odontogenez sırasında dental pulpa hücrelerinin büyümesine ve olgunlaşmasına karıştığından, önceki çalışmalar, maruz kalan bölgelerin altındaki dentin rejenerasyonunu düzenlemek ve büyüme faktörlerinin indüklenmesinden yararlanmak için EMD'nin direkt kuafaj materyali olma potansiyelini araştırmıştır (Oida et al., 2002). Nakamura ve ark. domuzlar üzerinde yaptığı ilk çalışmalarda amelogenin ile tedavi edilen pulpalarda, kalsiyum hidroksit ile kapatılmış olanlara kıyasla daha belirgin reperatif dentin oluşumu rapor etmiştir (Y. Nakamura et al., 2001). Maruz kalan insan pulpalarında kuafaj üzerine kör, randomize bir klinik çalışmada, postoperatif semptomların EMD jeliyle tedavi edilenlerin, kalsiyum hidroksitle tedavi edilen pulpalara göre daha az olduğunu bildirilmiştir (Olsson, Davies, Holst, Schröder, & Petersson, 2005). Bununla birlikte, araştırmacılar EMD jelinin (yani, propilen glikol aljinat jel içinde çözülmüş EMD'nin), zayıf sızdırmazlık özellikleri nedeniyle sert bir doku bariyeri üretiminde etkisiz olduğunu bildirmiştir. Sert doku bariyeri oluşumunun avantajına ilişkin kesin olmayan kanıtlar, insan

birincil kaninlerinde pulpotomi için EMD jelinin kullanılmasıyla da bildirilmiştir (Sabbarini, Mounir, & Dean, 2007).

5. Propolis

Bal arıları tarafından yapılan, güçlü bir antimikrobiyal ve antiinflamatuvar ajan olan propolis, insan sağlığı için yararlı bir materyal olarak kabul edilmektedir. Bal arıları reçineyi ağaçların ve yaprak tomurcuklarının kabuğundaki çatlaklardan toplar (Olsen, Peterson, & Rohlin, 2006). Genel olarak propolis, toplanma yerine ve zamanına bağlı olarak organik kalıntılar da dahil olmak üzere %50 reçine ve bitkisel balsam, %30 balmumu, %10 esansiyel ve aromatik yağlar, %5 polen ve %5 diğer çeşitli maddelerden oluşur (Molan, 2001; Moreno, Isla, Cudmani, Vattuone, & Sampietro, 1999). Propolis bileşenleri iklim, mevsim ve yer nedeniyle büyük farklılıklar gösterir; dolayısıyla kimyasal formülü stabil değildir (Lu, 1996; Sforcin, Fernandes Jr, Lopes, Bankova, & Funari, 2000). Propolis-teki farmakolojik olarak aktif bileşenlerden olan flavonoidler, antioksidan, antibakteriyel, antifungal, antiviral ve antiinflamatuvar özelliklere sahip iyi bilinen bitki bileşikleridir (Molan, 2001). Propolis uygulamaları üzerindeki çalışmalar, terapötik ve biyolojik özellikleri nedeniyle artmıştır (Sforcin et al., 2000). Diş hekimliğinde propolisi içeren güncel araştırmalar, özellikle karyoloji, ağız cerrahisi, periodontoloji ve endodonti başta olmak üzere birçok alana yayılmaktadır. Parolia ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada propolis, kalsiyum hidroksit ve MTA'nın pulpa kua-fajı üzerine etkinlikleri değerlendirilmiş, propolis ve MTA'nın kalsiyum hidroksite göre daha erken ve kalın dentin köprüsü oluşumu sağladığını söylemişlerdir (Parolia et al., 2010).

6. Lazerler

Olivi ve ark. 2006 yılında yaptıkları çalışmada Erbium Chromium: YSGG lazer ile vital pulpa üzerine yaptığı çalışmalarda %85 oranında 48 aylık takipte pozitif yanıt almışlardır (Giovanni Olivi & Genovese, 2006). Başka bir çalışmada Jayawardena ve ark. Er:Yag lazer ile pulpa üzerine hem antikoagulatif hem de dentin rejenerasyonunu indüklemek amaçlı yaptıkları çalışmalarda geleneksel tekniklerle karşılaştırdıklarında 2 haftada başarılı sonuçlar almışlardır (Jayawardena, Kato, Moriya, Takagi, & Endodontology, 2001). Erbium lazerler, orta kızılötesi spektrumda (2780-2940 nm) elektromanyetik radyasyon yayar; tercihen su ve hidroksilapatit ile etkileşime giren bu lazerler, hem yumuşak dokular (sakız ve pulpa) hem de sert diş dokularında ve daha seçici olarak su bakımından zengin çürük dokuyla etkili bir ablasyon etkisine sahiptir (G Olivi, Genovese, Maturo, & Docimo, 2007). Erbium: YAG lazeri yaklaşık 100 µm'de yüzeysel etkileşime girer ve su ile büyük ölçüde emilir (G Olivi et al., 2007).

Melcer ve ark., yaptıkları çalışmada CO₂ lazerin direkt pulpa kuafajı için kullanılmasını önermiş ve avantajların, dentin dokusunun reperatif dentin oluşumu ve her şeyden önce sterilizasyon nedeniyle gelişmiş bir restorasyonu (skarlaşma) içereceğini belirtmiştir. Bu çalışmada lazer tedavisinin termal etkilerine inflamasyonlu pulpanın lazer ışınlanması ile direkt kuafajından sonra başarılı pulpa restorasyonu ile tamamlamışlardır(Melcer, Chaumette, Melcer, & Zeboulon, 1985).

7.Theracal LC

Theracal LC hibrit bir materyaldir (Dutta & Saunders, 2014). Birleşimine Portland tip III çimento (%45), koyulaştırıcı madde olarak füme silika (%7), reçine (%43), bizmut oksit (% 3), baryum sülfat (%3) ve radyopakler vardır (Suh, Yin, Cannon, & Martin, 2008). Theracal LC, hidrasyonla sertleşen bir hidrofilik silikat materyalidir. Hidrasyon, hidrofilik bir siman oluşumuna yol açan kimyasal reaksiyondur. Reaksiyon, materyalin su ile temasıyla başlar. Theracal LC, materyal hidrasyonu için su içermez. Ortamdan alınan suya ve materyal içindeki difüzyonuna bağlıdır. Bu nedenle, üretici talimatları materyali nemli dentin üzerine yerleştirmeyi uygun bulur (Arandi & Rabi, 2018). Camilleri ve ark. yaptıkları çalışmada, hazırlanan simanın pulpa-dentin kompleksi üzerine yerleştirildiğinde nem difüzyonunun sınırlandırılması nedeniyle Theracal LC hidrasyonunun ek-sik olduğunu bildirmişlerdir (Josette Camilleri, Laurent, & About, 2014).

Theracal LC kalsiyum salınım özellikleri gösterir (Arandi & Rabi, 2018). Kalsiyum iyonlarının biyoyararlanımı, insan diş pulpa hücrelerinin materyale bağlı çoğalmasında ve farklılaşmasında ve yeni mineralize sert doku oluşumunda önemli bir rol oynar. TheraCal LC'den salınan kalsiyum iyonlarının miktarı uygun konsantrasyonlarda, pulpa ve odontoblastlar için potansiyel uyarıcı aktiviteye neden olmaktadır (Dawood et al., 2017; M. Gandolfi, Siboni, & Prati, 2012). Gandolfi ve ark., Theracal LC'nin üzerinde yaptıkları 28 günlük bir deneyde CaOH₂'ten önemli ölçüde daha fazla kalsiyum salgıladığı bulunmuştur (M. Gandolfi et al., 2012). Bununla birlikte salınan kalsiyum miktarı hangi materyal olursa olsun zamanla azalır. Gandolfi ve ark. ProRoot MTA ve TheraCal LC'nin kalsiyum salınımının belirgin olmadığını ancak sabit olduğunu (zaman içinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığını) belirtmiştir (M. G. Gandolfi et al., 2015). Camilleri ve ark. TheraCal LC'nin hidrasyonunu araştırmış ve biodentin ile karşılaştırmış, her iki materyalin de çözeltide kalsiyum iyonlarına sızdığını bildirmişlerdir. Bununla birlikte, TheraCal LC, biodentinden daha düşük kalsiyum iyonu salınımı ve daha yavaş bir reaksiyon oranı göstermiştir (J. J. D. M. Camilleri, 2014).

Işıkla sertleşebilen ve farklı materyal katmanları arasında bir bağ elde etmeyi amaçlayan ve böylece mikro sızıntıyı azaltan, kompozit resto-

rasyonlar altında astar olarak kullanılması endike olan bir materyal olan Theracal LC'nin hidrasyonunun Biodentin ile karşılaştırılmasını değerlendiren yakın tarihli bir çalışmanın aksine burada Theracal LC düşük kalsiyum iyonu salınımı ve Biodentin'den daha yavaş bir reaksiyon oranı sergilemiştir. Ayrıca, hidrasyonun bir yan ürünü olarak kalsiyum hidroksit oluşmamıştır (J. J. D. M. Camilleri, 2014). Theracal LC'nin pulpa hücreleriyle teması, hücre metabolizmasında bir azalmaya, azalmış protein ekspresyonuna ve hücre toksisitesine neden olmaktadır (Hebling, Lessa, Nogueira, Carvalho, & Costa, 2009). Her ne kadar Theracal LC, pulpa kuafaj materyali olarak klinik kullanıma uygun olduğu onaylanmış olsa da, henüz materyalin pulpa ile etkileşimi çok iyi raporlanmamıştır (Josette Camilleri et al., 2014).

8.Grafen

İki veya daha fazla materyalin farklı bileşimler, morfolojiler ve özelliklere sahip kombinasyonu, özel fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip kompozitlerin oluşumuna, artan mekanik özelliklere ve biyoaktiviteye imkan vermektedir. Üstün özellikleri nedeniyle kompozitler, restorasyon materyalleri, ilaç taşıyıcıları, protez parçaları olarak diş hekimliğinde ve diğer biyomedikal alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Gunatillake & Adhikari, 2003; Rosa, Della Bona, Cavalcanti, & Nör, 2012). Mevcut gelişmelerle, yeni nesil biyokompozitlerin oluşturulması için yeni materyal ve yöntemlerin geliştirilmesi büyük önem arz etmektedir. Bu bağlamda yeni nesil bir biyomateryal olan grafen son derece yüksek mekanik dayanıklılık ve esneklik modülü ile bir petek deseninde düzenlenmiş konjuge sp^2 karbon atomlarının tek bir atomik tabakasıdır (Han Xie, Cao, Rodriguez-Lozano, Luong-Van, & Rosa, 2017). Ayrıca grafen, benzersiz elektronik özelliklere sahiptir ve kimyasal olarak işlevselleştirilebilen geniş bir yüzey alanı sunar (Neto, Guinea, Peres, Novoselov, & Geim, 2009; Han Xie et al., 2017). Grafen ailesi nanomateryalleri, birkaç katmanlı grafen (FLG), ultra ince grafit, grafen oksit (GO), azaltılmış Grafen Oksit (rGO) ve grafen nanosheets gibi çeşitli grafen türevlerini içerir (H. Zhao et al., 2017). Bunlar yüzey özellikleri, tabaka sayısı ve boyut bakımından birbirinden farklıdır. Ayrıca GO, biyomateryallerin mekanik özelliklerini ve biyoaktivitesini iyileştirmek için veya biyomoleküller ve ilaçlar için taşıyıcılar olarak ilginç bir alternatiftir. İkinci türev olan rGO, konjüge edilmiş bir yapının geri kazanımı ile oksijen içeren GO gruplarının uzaklaştırılmasıyla üretilebilir (Pei & Cheng, 2012).

İdeal iskelenin temel özelliklerinden biri, proliferasyonun etkili ve kontrollü bir rehberliğidir. Son birkaç yılda, grafen bazlı nanomateryaller kök hücre büyümesi ve farklılaşması için giderek daha fazla iskele materyali olarak kullanılmaktadır (Guazzo et al., 2018). Dental doku mühen-

disliğin özel alanındaki çalışmaların çoğu, grafenlerin kök hücrelerin osteojenik farklılaşmasını sağlamadaki rolünü değerlendirmeye odaklanmıştır. Kemik rejenerasyonu rejeneratif diş hekimliğinde temel bir rol oynamaktadır ve grafen bazlı nanomateryallerin dahil edilmesinin, hem hücresel osteojenik farklılaşmayı hem de biyomineralizasyonu uyararak osteokondüktiviteyi nasıl arttırabildiğini araştırmaktadır (Shin et al., 2016).

Geniş yüzey alanına, yüksek elastisite modülüne ve eğilme direncine sahip bir nanomateryal olan grafen kök hücrelerin osteojenik farklılaşmasını arttırabilirken, grafen oksidin (GO) son zamanlarda, diş pulpa kök hücrelerini (DPSC), bir substrat olarak kullanıldığında, osteojenik ve odontojenik ilişkili genlerin ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (Dubey et al., 2015; Rosa et al., 2016). Ek olarak, bu materyalin siman ürünlerinin fiziksel ve mekanik özelliklerini geliştirdiği gösterilmiştir. Örneğin GO, sıradan Portland çimentosunun basınç dayanımını %33 ve eğilme dayanımını %59 arttırabilir (Rosa et al., 2016). Bu bilgiye paralel bir çalışmada Gong ve ark. Portland çimentosunun basınç mukavemetini GO'nun %33 ve eğilme mukavemetini de %59 arttırabildiğini söylemişlerdir (Gong et al., 2015). Aslında, Portland çimentolarının mekanik özelliklerindeki GO'nun iyileştirmeleri konsantrasyona bağlıdır. GO ilavesi, karıştırmadan yedi gün sonra hem basınç hem de eğilme mukavemetini %72 ve %63 oranında arttırabilir (Lv, Ting, Liu, & Zhou, 2014). Biyoseramiklerde ağırlıkça %1 grafen nanosheets ilavesi, hücre canlılığını ve hücre proliferasyonunu teşvik etmiştir ve tek başına biyoseramikle karşılaştırıldığında apatit mineralizasyonunu geliştirmiştir (L. Zhang et al., 2013). Siman materyallerinde farklı grafen formlarının sağladığı gelişmelere rağmen, grafen bazlı biyoaktif simanların özelliklerini geliştirme potansiyeli büyük ölçüde bilinmemektedir.

9.Yüzey Ön-Reaksiyonlu Cam İyonomer (S-PRG)

Önceden reaksiyona girmiş cam iyonomer teknolojisini içeren yeni bir adeziv tipi geliştirilmiştir. Bu teknoloji, florid içeren cam ile poliakrilik içeren suyun önceden reaksiyona sokulmasıyla dolgu maddelerinde stabil bir cam iyonomer fazı oluşturur ve bu bağlamda iki tip cam iyonomer dolgu tipi üretilmiştir: bunlardan biri tüm cam-iyonomer dolgu partikülleri reaksiyona sokulmasıyla elde edilen tam ön reaksiyonlu cam iyonomer (F-PRG) dolgu maddeleridir. İkincisi ise cam yüzeyinin poliakrilik asit ile reaksiyona sokulmasıyla elde edilen yüzeysel olarak reaksiyona sokulmuş cam-iyonomer (S-PRG) dolgu maddeleridir (Ito et al., 2011). Son zamanlarda cam iyonomer doldurucu yüzeyleri poliakrilik asit ile önceden reaksiyona sokulmuş olan rezin esaslı S-PRG dolgulu bir materyal olan "Giomer" geliştirilmiştir (Ikemura, Tay, Endo, & Pashley, 2008).

S-PRG dolgu maddesinin mine ve dentinin demineralizasyonunu ön-

lediği, remineralizan etkisi olduğu ve plak oluşumunu azalttığı bildirilmiştir (Takahashi et al., 2019). Rezinlere, fissür dolduruculara ve kök kanal dolgularına da dahil olmak üzere çeşitli diş materyallerine dahil edilmiştir (Hosoya, Shiraishi, Odatsu, Miyazaki, & García-Godoy, 2011; Kaga et al., 2014; Saku et al., 2010). S-PRG dolgu maddesi, floroboro alüminosilikat camın, poliakrilik asit ile asit-baz reaksiyonu sonucu hazırlanır ve cam yüzeyinde stabil bir cam iyonomer fazı oluşturur (Ikemura et al., 2008). Bu dolgu maddesi F^- , Sr_2^+ , Na^+ , BO_3^{3-} , Al_3^+ ve SiO_3^{2-} dahil olmak üzere çoklu iyonları serbest bırakır ve iyon salınımı çeşitli biyolojik olayları etkileyebilir. Örneğin, florür iyonlarının antimikrobiyal bir etkiye sahiptir ve minenin remineralizasyonuna neden olmaktadır. Ayrıca stronsiyum iyonlarının kemik oluşumunu arttırdığı, silikat iyonlarının antioksidan etkileri olduğu ve bor iyonlarının osteojenik ve odontojenik farklılaşmayı desteklediği bildirilmektedir (Takahashi et al., 2019). Bu bulgular, S-PRG dolgu maddesinin dental pulpa yaralanmasından sonra tersiyer dentin oluşumu üzerinde olumlu bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir, ancak rezin materyal içeren bir pulpa kapatma materyali olarak kullanımını hakkında yapılan çalışmalar sınırlıdır. Kawashima ve ark., yaptıkları çalışma sıçan dişlerinde in vivo olarak pulpa kapaklama materyali olarak S-PRG filler içeren adeziv tersiyer dentin oluşumu açısından değerlendirmiş ve iyonların S-PRG doldurucusundan salınmasının kinetiklerini araştırmıştır. Test edilen sıfır hipotezi, S-PRG simanın çoklu iyon salınımlarının sıçandaki pulpa maruziyetinden sonra tersiyer dentin oluşumuna neden olmamasıydı. Sonuçta yapılan 14 günlük deneyde S-PRG içeren adezivlerle yapılan direkt kuafajda tersiyer dentin oluşumu gözlemlendiği şekilde rapor etmişlerdir (Kawashima, Shinkai, & Suzuki, 2016).

9. Bioagregat

Bioagregat yakın zamanda bir biyoseramik materyal olarak geliştirilmiştir. İnsan mezenkimal hücreleri ve insan diş pulpa hücreleri (HDPC) ile MTA'ya benzer sitotoksositeye sahiptir (Chung, Kim, & Shin, 2010; DeDeus et al., 2009). Bioagregat, fare osteoblast hücreleri üzerinde mineralleşmeyle ilişkili gen ekspresyonunu indükler ayrıca HDPC'lerin odontoblastik farklılaşmasını teşvik etmesi MTA'ya benzer (Chang, Lee, Kum, & Kim, 2014; Yuan, Peng, Jiang, Bian, & Yan, 2010). Mitojenle aktive edilen protein kinazlar (MAPK'lar) hücre büyümesi, proliferasyonu, farklılaşması ve apoptozu gibi birçok fizyolojik süreçte önemli bir bileşendir (Neary, 1997). MAPK'lar bir serin-treonin kinaz ailesidir ve üç familyayı, hücre dışı sinyal regülasyonlu kinaz (ERK), c-Jun N-terminal kinaz (JNK) ve p38 JNK'yı içerir (G. L. Johnson & Lapadat, 2002). P38 MAPK, tersiyer dentinogeneze odontoblast stimülasyonu sırasında aktive edilir (Simon, Smith, Berdal, Lumley, & Cooper, 2010). Önceki çalışmalar MTA'nın mineralizasyon ve odontoblastik farklılaşma etkilerinin MAPK yolları ve

MTA'dan kalsiyum iyonu salımı ile açıklanabileceğini göstermiştir (Woo et al., 2013; X. Zhao et al., 2012). Bununla birlikte, biodentin ve bioagregatın mineralizasyon etkisi mekanizması net değildir.

Zhang ve ark., yakın zamanda yaptıkları bir çalışmada bioagregatın odontoblastik farklılaşma ve mineralizasyonu indüklemek için MTA'dan daha büyük bir potansiyel sergilediği gösterilmiştir (S. Zhang, Yang, & Fan, 2013). Ek olarak, bioagregatın dental pulpa dokular üzerindeki etkileri henüz tam olarak anlaşılammıştır. Pulpa kuafaj materyalleri ve hasarlı pulpa dokuları arasındaki etkileşimler, esas olarak dental mezenkimal hücrelerin (değiştirilmiş adezyon ve migrasyon) toplanması, daha sonra biyomateryale bağlanması ve pulpal alanın üzerinde mineralizasyon dahil olmak üzere karmaşıktır (Lin & Rosenberg, 2011).

10.Kalsiyumla Zenginleştirilmiş Siman (CEM)

Kalsiyumla zenginleştirilmiş karışım (CEM) siman, su bazlı, dış renginde, kalsiyum oksit (CaO), fosfor oksit (P_2O_5), sülfür oksit (SO_3) ve silis (SiO_2) içeren simandır (Saeed Asgary, Shahabi, Jafarzadeh, Amini, & Kheirieh, 2008). Sertleşme sırasında ve sonrasında sürekli kalsiyum hidroksit ($CaOH_2$) salınımı nedeniyle, CEM simanı $CaOH_2$ 'ye benzer ve MTA'dan daha üstün antibakteriyel özelliklere sahiptir (Saeed Asgary & Kamrani, 2008). Birçok in vitro ve in vivo çalışma, CEM simanı ve MTA'nın benzer sızdırmazlık kabiliyetini, biyouyumluluk ve sert doku indüksiyon potansiyelini ortaya koymaktadır. Köpek dişlerinde gerçekleştirilen CEM simanı ve MTA ile direkt pulpa kuafajından sonraki biyolojik tepkiler (dentin köprülerinin kalitesi ve pulpa iltihabı miktarı), $CaOH_2$ 'ye benzer ya da daha iyiydi. CEM simanı inflame matür ve immatür insan dişlerinin pulpotomisinde başarıyla kullanılmıştır (S Asgary, Nosrat, & Homayounfar, 2012). Asgary ve ark yaptıkları sağlıklı insan dişlerinin DPC'si üzerinde yapılan histolojik çalışmalarda, CEM simanı MTA'ya benzer biyolojik tepkiler gösterilmiştir (Saeed Asgary, Eghbal, et al., 2008). İyi biyouyumluluğa ve sert doku oluşumunu indükleme yeteneğine sahiptir ve antimikrobiyal aktivite gösterir. Bu siman sızdırmazlık özelliğinin yanı sıra nemli ortamlarda, dikkat çekici antibakteriyel aktivite ve 1 saatten daha az olan hızlı donma süresine sahiptir (Zarrabi, Javidi, Jafarian, & Joushan, 2010, 2011).

11.Endosequence Kök Onarım Materyali (ERRM)

ERRM, kalsiyum silikat, zirkonyum oksit, tantal oksit, monobazik kalsiyum fosfat ve dolgu maddelerinden oluşan biyoseramik bir materyaldir (Shokouhinejad, Yazdi, Nekoofar, Matmir, & Khoshkhounejad, 2014). Esas olarak kök ucu doldurma ve kök penetrasyonu onarımında kullanılmaktadır ve son yıllarda, pulpa kuafajı uygulaması ile dikkat çekmiştir (Fan,

He, & Li, 2018). ERRM'nin kısa bir donma süresi, iyi sızdırmazlığı, iyi biyolojik aktivitesi ve biyoyoumluluğu vardır. Dental pulpa hücrelerinin farklılaşmasını ve apatit kristallerinin birikmesini uyarmaktadır (Machado, Johnson, & Paranjpe, 2016; Shokouhinejad et al., 2012). ERRM, MTA'ya benzer düşük sitotoksositeye sahiptir, daha alkalidir ($pH > 12$). Streptococcus mutans, Lactobacillus ve Enterococcus faecalis'e karşı MTA ile karşılaştırılabilir antibakteriyel özelliklere sahiptir (Elshamy, Singh, Elraih, Gupta, & Idris, 2016; Lovato & Sedgley, 2011). Shokouhinejad ve ark., insan dişleri üzerinde yaptıkları in vitro çalışmada kullanılan ERRM'nin asit ataklarına karşı MTA'dan daha dirençli olduğu göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada ERRM'nin dişlerde renk değişikliğine MTA'dan daha fazla sebep olduğu gösterilmiştir (Shokouhinejad et al., 2014).

Mevcut araştırmaların sonuçları ERRM'nin birçok mükemmel özelliğini gösterse de, çalışmaların çoğunun in vitro deneyler olduğu, sağlam dentin köprülerinin oluşumunu teşvik etme yeteneği gibi klinik uygulamalarla yakından ilişkili özellikler olduğu belirtilmelidir.

Sonuç

Travmalar ve ilerlemiş çürükler insan diş pulpal hücrelerinin ölümüne yol açabilir. Bu etkilere karşın odontoblastlar diş-pulpa arayüzünde reperatif dentin sentezlemektedir. Reperatif dentin pulpayı korumak için hasar alanının hemen altında ve pulpanın üzerinde mineralize doku köprüsünü oluşturur (Yadlapati et al., 2017). Dental rejenerasyon alanındaki in vitro ve in vivo yaklaşımlarla sağlanan hızlı bulgulara ve veri zenginliğine rağmen, pulpanın rejenerasyonu ve bu rejenerasyonun üzerine daha sağlıklı ve çabuk olabilen restorasyon uygulanabilmesi için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Bununla birlikte, tüm veriler yakın gelecekte dental doku onarımının gerçekçi fizibilitesini doğrulamaktadır. Diş doku mühendisliğindeki bilgimizin hızla genişlediği açıktır. Bu bağlamda, mevcut pulpal kök/progenitör hücrelerinin in vitro ve in vivo olarak odontoblast benzeri hücrelere farklılaşma yeteneğine sahip olduğu gösterilmiştir. Ek olarak, biyolojik olarak bozunabilir bir polimer matriksine dahil edilen biyoaktif camların uygulanması, rejenerasyon olan bir diş restorasyonu olarak uygun bir materyal gibi görünmektedir. Özellikle, materyal daha önce tarif edildiği gibi sert doku oluşumu üzerinde stabilite ve bir stimülasyon etkisi yaratmaktır. Bir sonraki adım, kavite hazırlandıktan sonra kalan dentin matriksinden difüzyon için özgün ve uygun büyüme faktörleri salınım sisteminin tasarımı olmalıdır (C. Mauth, A. Huwig, U. Graf-Hausner, & J. J. T. i. t. e. Roulet, 2007b).

Önceki çalışmalardan destek alınarak, gelecekteki deneyler diş hekimliğinde diş canlılığını büyük ölçüde artıracak ve kanal tedavisi gereksinimini azaltacak olan bir biyolojik bazlı materyalin tasarımına odaklanılmalıdır.

KAYNAKLAR

- Abdelaz, P., ElZoghbi, A., Shokry, M., Ahmed, A.-Z., & Rasha, H. J. B. D. J. (2019). Reparative Dentin Formation Using Stem Cell Therapy versus Calcium Hydroxide in Direct Pulp Capping: An Animal Study. *30(6)*, 542-549.
- About, I. J. G. I. d. E. (2016). Biodentine: from biochemical and bioactive properties to clinical applications. *30(2)*, 81-88.
- Adams, M. D., Celniker, S. E., Holt, R. A., Evans, C. A., Gocayne, J. D., Amanatides, P. G., . . . Galle, R. F. (2000). The genome sequence of *Drosophila melanogaster*. *Science*, *287(5461)*, 2185-2195.
- Aeinehchi, M., Eslami, B., Ghanbariha, M., & Saffar, A. J. I. e. j. (2003). Abstract. *36(3)*, 225-235.
- Akhavan, A., Arbabzadeh, F., Bouzari, M., Razavi, S. M., & Davoudi, A. J. I. e. j. (2017). Pulp response following direct pulp capping with dentin adhesives and mineral trioxide aggregate; an animal study. *12(2)*, 226.
- Andelin, W. E., Shabahang, S., Wright, K., & Torabinejad, M. J. J. o. e. (2003). Identification of hard tissue after experimental pulp capping using dentin sialoprotein (DSP) as a marker. *29(10)*, 646-650.
- Arandi, N. Z., & Rabi, T. J. I. j. o. d. (2018). TheraCal LC: from biochemical and bioactive properties to clinical applications. *2018*.
- Asaoka, K. (1996). *Chitin-chitosan--the Choice Food Supplement for Over 10,000 Physicians in Japan: A Complete Analysis of Its Clinical Applications to Various Diseases*: Vantage Press.
- Asgary, S., Eghbal, M. J., Parirokh, M., Ghanavati, F., Rahimi, H. J. O. S., Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology,, & Endodontology. (2008). A comparative study of histologic response to different pulp capping materials and a novel endodontic cement. *106(4)*, 609-614.
- Asgary, S., & Kamrani, F. A. J. J. o. o. s. (2008). Antibacterial effects of five different root canal sealing materials. *50(4)*, 469-474.
- Asgary, S., Nosrat, A., & Homayounfar, N. J. O. d. (2012). Periapical healing after direct pulp capping with calcium-enriched mixture cement: a case report. *37(6)*, 571-575.
- Asgary, S., Shahabi, S., Jafarzadeh, T., Amini, S., & Kheirieh, S. J. J. o. e. (2008). The properties of a new endodontic material. *34(8)*, 990-993.
- Atmeh, A., Chong, E., Richard, G., Festy, F., & Watson, T. J. J. o. d. r. (2012). Dentin-cement interfacial interaction: calcium silicates and polyalkenoates. *91(5)*, 454-459.
- Avery, J. K., & Chiego, D. J. (2006). *Essentials of oral histology and embryology: a clinical approach*: St. Louis, Mo.: Mosby Elsevier.

- Babb, R., Chandrasekaran, D., Neves, V. C. M., & Sharpe, P. T. J. S. r. (2017). Axin2-expressing cells differentiate into reparative odontoblasts via autocrine Wnt/ β -catenin signaling in response to tooth damage. *7*(1), 1-9.
- Bagnasco, A., Watson, R., Zanini, M., Rosa, F., Rocco, G., & Sasso, L. J. A. N. R. (2015). Preliminary testing using Mokken scaling of an Italian translation of the Edinburgh Feeding Evaluation in Dementia (EdFED-I) scale. *28*(4), 391-396.
- Barrieshi-Nusair, K. M., & Qudeimat, M. A. J. J. o. E. (2006). A prospective clinical study of mineral trioxide aggregate for partial pulpotomy in cariously exposed permanent teeth. *32*(8), 731-735.
- BEGUE-KIRN, C., SMITH, A., RUCH, J., & LESOT, H. J. M. s. r. (1992). Dentine proteins, transforming growth factor β 1 (TGF β 1) and bone morphogenetic protein 2 (BMP-2) promote odontoblast differentiation. *20*(17), 615-617.
- Bergenholtz, G., Hörsted-Bindslev, P., & Reit, C. (2013). *Textbook of endodontology*: John Wiley & Sons.
- Bergenholtz, G., Mjör, I., Cotton, W., Hanks, C., Kim, S., Torneck, C., & Trowbridge, H. (1985). Consensus Report. *Journal of dental research*, *64*(4), 631-633.
- Bessho, K., Tanaka, N., Matsumoto, J., Tagawa, T., & Murata, M. (1991). Human dentin-matrix-derived bone morphogenetic protein. *Journal of dental research*, *70*(3), 171-175.
- Bimstein, E., & Shoshan, S. (1981). Enhanced healing of tooth-pulp wounds in the dog by enriched collagen solution as a capping agent. *Archives of oral biology*, *26*(2), 97-101.
- Brizuela, C., Ormeño, A., Cabrera, C., Cabezas, R., Silva, C. I., Ramírez, V., & Mercade, M. J. J. o. e. (2017). Direct pulp capping with calcium hydroxide, mineral trioxide aggregate, and biodentine in permanent young teeth with caries: a randomized clinical trial. *43*(11), 1776-1780.
- Brookes, S., Robinson, C., Kirkham, J., & Bonass, W. J. A. o. o. b. (1995). Biochemistry and molecular biology of amelogenin proteins of developing dental enamel. *40*(1), 1-14.
- Butler, W. T., Mikulski, A., Urist, M. R., Bridges, G., & Uyeno, S. (1977). Noncollagenous proteins of a rat dentin matrix possessing bone morphogenetic activity. *Journal of dental research*, *56*(3), 228-232.
- Camilleri, J. (2008). Characterization of hydration products of mineral trioxide aggregate. *International endodontic journal*, *41*(5), 408-417.
- Camilleri, J., Laurent, P., & About, I. J. J. o. E. (2014). Hydration of biodentine, theracal lc, and a prototype tricalcium silicate-based dentin replacement material after pulp capping in entire tooth cultures. *40*(11), 1846-1854.
- Camilleri, J., & Pitt Ford, T. (2006). Mineral trioxide aggregate: a review of the constituents and biological properties of the material. *International endo-*

dontic journal, 39(10), 747-754.

- Camilleri, J., & Pitt Ford, T. J. I. e. j. (2006). Mineral trioxide aggregate: a review of the constituents and biological properties of the material. *39(10)*, 747-754.
- Camilleri, J. J. D. M. (2014). Hydration characteristics of Biodentine and Theracal used as pulp capping materials. *30(7)*, 709-715.
- Chang, S.-W., Lee, S.-Y., Kum, K.-Y., & Kim, E.-C. J. J. o. e. (2014). Effects of ProRoot MTA, Bioaggregate, and Micromega MTA on odontoblastic differentiation in human dental pulp cells. *40(1)*, 113-118.
- Chen, K.-Y., Liao, W.-J., Kuo, S.-M., Tsai, F.-J., Chen, Y.-S., Huang, C.-Y., & Yao, C.-H. (2009). Asymmetric chitosan membrane containing collagen I nanospheres for skin tissue engineering. *Biomacromolecules*, *10(6)*, 1642-1649.
- Cheung, G. (1996). Endodontic failures--changing the approach. *International Dental Journal*, *46(3)*, 131-138.
- Chung, C.-R., Kim, E., & Shin, S.-J. J. J. o. K. a. o. c. d. (2010). Biocompatibility of bioaggregate cement on human pulp and periodontal ligament (PDL) derived cells. *35(6)*, 473-478.
- Clark, R. A. (2001). Fibrin and wound healing. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *936(1)*, 355-367.
- Clevers, H., & Nusse, R. J. C. (2012). Wnt/ β -catenin signaling and disease. *149(6)*, 1192-1205.
- Couve, E. (1986). Ultrastructural changes during the life cycle of human odontoblasts. *Archives of oral biology*, *31(10)*, 643-651.
- Cox, C. F., Tarim, B., Kopel, H., Gürel, G., & Hafez, A. (2001). Technique sensitivity: biological factors contributing to clinical success with various restorative materials. *Advances in dental research*, *15(1)*, 85-90.
- Cvek, M. J. J. o. e. (1978). A clinical report on partial pulpotomy and capping with calcium hydroxide in permanent incisors with complicated crown fracture. *4(8)*, 232-237.
- Dawood, A. E., Parashos, P., Wong, R. H., Reynolds, E. C., Manton, D. J. J. J. o. i., & dentistry, c. (2017). Calcium silicate-based cements: composition, properties, and clinical applications. *8(2)*, e12195.
- De-Deus, G., Canabarro, A., Alves, G., Linhares, A., Senne, M. I., & Granjeiro, J. M. J. J. o. E. (2009). Optimal cytocompatibility of a bioceramic nanoparticulate cement in primary human mesenchymal cells. *35(10)*, 1387-1390.
- Dick, H., & Carmichael, D. (1980). Reconstituted antigen-poor collagen preparations as potential pulp-capping agents. *Journal of endodontics*, *6(7)*, 641-644.
- Dowthwaite, G. P., Edwards, J. C., & Pitsillides, A. A. (1998). An essential role

- for the interaction between hyaluronan and hyaluronan binding proteins during joint development. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 46(5), 641-651.
- Dubey, N., Bentini, R., Islam, I., Cao, T., Castro Neto, A. H., & Rosa, V. J. S. c. i. (2015). Graphene: a versatile carbon-based material for bone tissue engineering. 2015.
- Dutta, A., & Saunders, W. P. J. D. U. (2014). Calcium silicate materials in endodontics. 41(8), 708-722.
- Edwards, P. C., Mason, J. M. J. H., & medicine, f. (2006). Gene-enhanced tissue engineering for dental hard tissue regeneration:(2) dentin-pulp and periodontal regeneration. 2(1), 16.
- Elshamy, F., Singh, G., Elraih, H., Gupta, I., & Idris, F. J. T. j. o. c. d. p. (2016). Antibacterial Effect of New Bioceramic Pulp Capping Material on the Main Cariogenic Bacteria. 17(5), 349-353.
- Eskandarizadeh, A., Shahpasandzadeh, M. H., Shahpasandzadeh, M., Torabi, M., & Parirokh, M. (2011). A comparative study on dental pulp response to calcium hydroxide, white and grey mineral trioxide aggregate as pulp capping agents. *Journal of conservative dentistry: JCD*, 14(4), 351.
- Fan, M. L., He, L. B., & Li, J. Y. (2018). [Recent advances in direct pulp capping materials]. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*, 36(6), 675-680. doi:10.7518/hxkq.2018.06.018
- Figdor, D. (2002). Apical periodontitis: a very prevalent problem. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 94(6).
- Ford, T. R. P., Torabinejad, M., Abedi, H. R., Bakland, L. K., & Kariyawasam, S. P. J. T. J. O. T. A. D. A. (1996). Using mineral trioxide aggregate as a pulp-capping material. 127(10), 1491-1494.
- Fraser, J. R. E., Laurent, T. C., & Laurent, U. (1997). Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. *Journal of internal medicine*, 242(1), 27-33.
- Fuerer, C., Nusse, R., & Ten Berge, D. J. E. r. (2008). Wnt signalling in development and disease. 9(2), 134-138.
- Fuks, A. B. J. J. o. e. (2008). Vital pulp therapy with new materials for primary teeth: new directions and treatment perspectives. 34(7), S18-S24.
- Galler, K. M., & D'Souza, R. N. J. R. m. (2011). Tissue engineering approaches for regenerative dentistry. 6(1), 111-124.
- Gandolfi, M., Siboni, F., & Prati, C. J. I. e. j. (2012). Chemical–physical properties of TheraCal, a novel light-curable MTA-like material for pulp capping. 45(6), 571-579.
- Gandolfi, M. G., Siboni, F., Botero, T., Bossù, M., Riccitiello, F., Prati, C. J. J. o. a. b., & materials, f. (2015). Calcium silicate and calcium hydroxide materials for pulp capping: biointeractivity, porosity, solubility and bioactivity

of current formulations. *13*(1), 43-60.

Gao, H., Ji, B., Jäger, I. L., Arzt, E., & Fratzl, P. (2003). Materials become insensitive to flaws at nanoscale: lessons from nature. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *100*(10), 5597-5600.

George, A., Sabsay, B., Simonian, P., & Veis, A. (1993). Characterization of a novel dentin matrix acidic phosphoprotein. Implications for induction of biomineralization. *Journal of Biological Chemistry*, *268*(17), 12624-12630.

Glass, R., & Zander, H. J. J. o. D. R. (1949). Pulp healing. *28*(2), 97-107.

Gong, K., Pan, Z., Korayem, A. H., Qiu, L., Li, D., Collins, F., . . . Duan, W. H. J. J. o. M. i. C. E. (2015). Reinforcing effects of graphene oxide on portland cement paste. *27*(2), A4014010.

Grayson, A. C., Voskerician, G., Lynn, A., Anderson, J. M., Cima, M. J., & Langer, R. (2004). Differential degradation rates in vivo and in vitro of biocompatible poly (lactic acid) and poly (glycolic acid) homo-and co-polymers for a polymeric drug-delivery microchip. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, *15*(10), 1281-1304.

Grayson, R. E., Yamakoshi, Y., Wood, E. J., & Ågren, M. S. J. B. (2006). The effect of the amelogenin fraction of enamel matrix proteins on fibroblast-mediated collagen matrix reorganization. *27*(15), 2926-2933.

Gronthos, S., Brahim, J., Li, W., Fisher, L., Cherman, N., Boyde, A., . . . Shi, S. (2002). Stem cell properties of human dental pulp stem cells. *Journal of dental research*, *81*(8), 531-535.

Gronthos, S., Mankani, M., Brahim, J., Robey, P. G., & Shi, S. (2000). Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *97*(25), 13625-13630.

Guazzo, R., Gardin, C., Bellin, G., Sbricoli, L., Ferroni, L., Ludovichetti, F. S., . . . Zavan, B. J. N. (2018). Graphene-based nanomaterials for tissue engineering in the dental field. *8*(5), 349.

Gunatillake, P. A., & Adhikari, R. J. E. C. M. (2003). Biodegradable synthetic polymers for tissue engineering. *5*(1), 1-16.

Hammarström, L. J. J. o. c. p. (1997). Enamel matrix, cementum development and regeneration. *24*(9), 658-668.

Hargreaves, K. M., Goodis, H. E., & Tay, F. R. (2012). *Seltzer and Bender's dental pulp*: Quintessence Chicago.

Hartmann, G. C., Brancalhão, R. M. C., Ribeiro, L. d. F. C., Rangel, A. L. C. A., & Brandão, C. G. J. I. E. J. (2019). Histological Evaluation of Direct Pulp Capping with Silk Sericin: A Preliminary Animal Study. *14*(3), 190-196.

Hebling, J., Lessa, F., Nogueira, I., Carvalho, R., & Costa, C. J. A. j. o. d. (2009). Cytotoxicity of resin-based light-cured liners. *22*(3), 137-142.

Heijl, L., Heden, G., Svärdröm, G., & Östgren, A. J. J. C. P. (1997). Enamel

- matrix derivative. *24*, 705-714.
- Hench, L. L., & Thompson, I. (2010). Twenty-first century challenges for biomaterials. *Journal of the Royal Society Interface*, *7*(suppl_4), S379-S391.
- Heyeraas, K., & Kvinnsland, I. (1992). Tissue pressure and blood flow in pulpal inflammation. *Proceedings of the Finnish Dental Society. Suomen Hammaslaakariseuran toimituksia*, *88*, 393-401.
- Hidaka, Y., Ito, M., Mori, K., Yagasaki, H., & Kafrawy, A. (1999). Histopathological and immunohistochemical studies of membranes of deacetylated chitin derivatives implanted over rat calvaria. *Journal of Biomedical Materials Research: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*, *46*(3), 418-423.
- Hilton, T. J. (2009). Keys to clinical success with pulp capping: a review of the literature. *Operative dentistry*, *34*(5), 615-625.
- Holy, C. E., Dang, S. M., Davies, J. E., & Shoichet, M. S. (1999). In vitro degradation of a novel poly (lactide-co-glycolide) 75/25 foam. *Biomaterials*, *20*(13), 1177-1185.
- Hosoya, Y., Shiraishi, T., Odatsu, T., Miyazaki, M., & García-Godoy, F. J. A. j. o. d. (2011). Effects of polishing on surface roughness, gloss and color of surface reaction type pre-reacted glass-ionomer filled resin composite. *24*(3), 138-142.
- Hu, C.-C., Zhang, C., Qian, Q., & Tatum, N. B. J. J. o. E. (1998). Reparative dentin formation in rat molars after direct pulp capping with growth factors. *24*(11), 744-751.
- Huang, G. T.-J., Yamaza, T., Shea, L. D., Djouad, F., Kuhn, N. Z., Tuan, R. S., & Shi, S. J. T. E. P. A. (2010). Stem/progenitor cell-mediated de novo regeneration of dental pulp with newly deposited continuous layer of dentin in an in vivo model. *16*(2), 605-615.
- Ikemura, K., Tay, F. R., Endo, T., & Pashley, D. H. J. D. M. J. (2008). A review of chemical-approach and ultramorphological studies on the development of fluoride-releasing dental adhesives comprising new pre-reacted glass ionomer (PRG) fillers. *27*(3), 315-339.
- Ito, S., Iijima, M., Hashimoto, M., Tsukamoto, N., Mizoguchi, I., & Saito, T. J. J. o. d. (2011). Effects of surface pre-reacted glass-ionomer fillers on mineral induction by phosphoprotein. *39*(1), 72-79.
- Iwamoto, C. E., Adachi, E., Pameijer, C. H., Barnes, D., Romberg, E. E., & Jefferies, S. J. A. J. o. D. (2006). Clinical and histological evaluation of white ProRoot MTA in direct pulp capping. *19*(2), 85.
- Jain, R. A. (2000). The manufacturing techniques of various drug loaded biodegradable poly (lactide-co-glycolide)(PLGA) devices. *Biomaterials*, *21*(23), 2475-2490.

- Jayawardena, J. A., Kato, J., Moriya, K., Takagi, Y. J. O. S., Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology,, & Endodontology. (2001). Pulpal response to exposure with Er: YAG laser. *91(2)*, 222-229.
- Jearanaiphaisarn, T., Sanharati, T., Pavasant, P., & Limjeerajarus, C. N. J. O. (2018). The effect of iloprost on cell proliferation and angiogenesis-related gene expression in human periodontal ligament cells. *106(1)*, 11-18.
- Jefferies, S. R. (2014). Bioactive and biomimetic restorative materials: a comprehensive review. Part I. *Journal of esthetic and restorative dentistry*, *26(1)*, 14-26.
- Jiang, T., Abdel-Fattah, W. I., & Laurencin, C. T. (2006). In vitro evaluation of chitosan/poly (lactic acid-glycolic acid) sintered microsphere scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials*, *27(28)*, 4894-4903.
- Johnson, D. L., Carnes, D., Steffensen, B., & Cochran, D. L. J. J. o. p. (2009). Cellular effects of enamel matrix derivative are associated with different molecular weight fractions following separation by size-exclusion chromatography. *80(4)*, 648-656.
- Johnson, G. L., & Lapadat, R. J. S. (2002). Mitogen-activated protein kinase pathways mediated by ERK, JNK, and p38 protein kinases. *298(5600)*, 1911-1912.
- Kaga, M., Kakuda, S., Ida, Y., Toshima, H., Hashimoto, M., Endo, K., & Sano, H. J. E. j. o. o. s. (2014). Inhibition of enamel demineralization by buffering effect of S-PRG filler-containing dental sealant. *122(1)*, 78-83.
- Kato, N., Sato, S., Yamanaka, A., Yamada, H., Fuwa, N., Nomura, M. J. B., biotechnology,, & biochemistry. (1998). Silk protein, sericin, inhibits lipid peroxidation and tyrosinase activity. *62(1)*, 145-147.
- Kawashima, S., Shinkai, K., & Suzuki, M. J. D. m. j. (2016). Effect of an experimental adhesive resin containing multi-ion releasing fillers on direct pulp-capping. *35(3)*, 479-489.
- Kikuchi, N., Kitamura, C., Morotomi, T., Inuyama, Y., Ishimatsu, H., Tabata, Y., . . . Terashita, M. J. J. o. E. (2007). Formation of dentin-like particles in dentin defects above exposed pulp by controlled release of fibroblast growth factor 2 from gelatin hydrogels. *33(10)*, 1198-1202.
- Kitasako, Y., Shibata, S., Cox, C., & Tagami, J. (2002). Location, arrangement and possible function of interodontoblastic collagen fibres in association with calcium hydroxide-induced hard tissue bridges. *International endodontic journal*, *35(12)*, 996-1004.
- Klöck, G., Pfeffermann, A., Ryser, C., Gröhn, P., Kuttler, B., Hahn, H.-J., & Zimmermann, U. (1997). Biocompatibility of mannuronic acid-rich alginates. *Biomaterials*, *18(10)*, 707-713.
- Koide, S. (1998). Chitin-chitosan: properties, benefits and risks. *Nutrition research*, *18(6)*, 1091-1101.

- Komabayashi, T., Zhu, Q., Eberhart, R., & Imai, Y. (2016). Current status of direct pulp-capping materials for permanent teeth. *Dental materials journal*, 35(1), 1-12.
- Koubi, G., Colon, P., Franquin, J.-C., Hartmann, A., Richard, G., Faure, M.-O., & Lambert, G. J. C. o. i. (2013). Clinical evaluation of the performance and safety of a new dentine substitute, Biodentine, in the restoration of posterior teeth—a prospective study. *17(1)*, 243-249.
- Kunert, M., & Lukomska-Szymanska, M. (2020). Bio-Inductive Materials in Direct and Indirect Pulp Capping—A Review Article. *Materials*, 13(5), 1204.
- Kuo, T. F., Huang, A. T., Chang, H. H., Lin, F. H., Chen, S. T., Chen, R. S., . . . Chen, M. H. (2008). Regeneration of dentin-pulp complex with cementum and periodontal ligament formation using dental bud cells in gelatin-chondroitin-hyaluronan tri-copolymer scaffold in swine. *Journal of Biomedical Materials Research Part A: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*, 86(4), 1062-1068.
- Laino, G., Graziano, A., d'Aquino, R., Pirozzi, G., Lanza, V., Valiante, S., . . . Papaccio, G. (2006). An approachable human adult stem cell source for hard-tissue engineering. *Journal of cellular physiology*, 206(3), 693-701.
- Lamboni, L., Gauthier, M., Yang, G., & Wang, Q. J. B. a. (2015). Silk sericin: a versatile material for tissue engineering and drug delivery. *33(8)*, 1855-1867.
- Laurent, P., Camps, J., & About, I. J. I. e. j. (2012). Biodentine™ induces TGF-β1 release from human pulp cells and early dental pulp mineralization. *45(5)*, 439-448.
- Lehmann, C., König, J.-P., Dettmann, J., Birnbaum, J., & Kox, W. J. J. C. c. m. (2001). Effects of iloprost, a stable prostacyclin analog, on intestinal leukocyte adherence and microvascular blood flow in rat experimental endotoxemia. *29(7)*, 1412-1416.
- Limjeerajarus, C. N., Chanarattanubol, T., Trongkij, P., Rujiwanichkul, M., & Pavasant, P. J. J. o. e. (2014). Iloprost induces tertiary dentin formation. *40(11)*, 1784-1790.
- Limjeerajarus, C. N., Osathanon, T., Manokawinchoke, J., & Pavasant, P. J. J. o. e. (2014). Iloprost up-regulates vascular endothelial growth factor expression in human dental pulp cells in vitro and enhances pulpal blood flow in vivo. *40(7)*, 925-930.
- Lin, L., & Rosenberg, P. J. I. e. j. (2011). Repair and regeneration in endodontics. *44(10)*, 889-906.
- Linde, A. (1973). A study of the dental pulp glycosaminoglycans from permanent human teeth and rat and rabbit incisors. *Archives of oral biology*, 18(1), 49-59.

- Linde, A. (1989). Dentin matrix proteins: composition and possible functions in calcification. *The Anatomical Record*, 224(2), 154-166.
- Liu, C., Li, Y., Semenov, M., Han, C., Baeg, G.-H., Tan, Y., . . . He, X. J. C. (2002). Control of β -catenin phosphorylation/degradation by a dual-kinase mechanism. *108*(6), 837-847.
- Lok, C.-N., Ho, C.-M., Chen, R., He, Q.-Y., Yu, W.-Y., Sun, H., . . . Che, C.-M. (2006). Proteomic analysis of the mode of antibacterial action of silver nanoparticles. *Journal of proteome research*, 5(4), 916-924.
- Loureiro, M. J., Cotrim, C., Simões, O., Miranda, R., Cordeiro, P., & Carrageta, M. J. C. u. (2007). Acute hemodynamic effect of inhaled iloprost in pulmonary artery hypertension evaluated with echocardiography. *5*(1), 41.
- Lovato, K. F., & Sedgley, C. M. J. J. o. e. (2011). Antibacterial activity of endo-sequence root repair material and proroot MTA against clinical isolates of *Enterococcus faecalis*. *37*(11), 1542-1546.
- Lu, Y. J. P. (1996). HPLC and GC-MS identification of the major organic constituents in New Zeland propolis. *42*, 205-211.
- Lv, S., Ting, S., Liu, J., & Zhou, Q. J. C. (2014). Use of graphene oxide nanosheets to regulate the microstructure of hardened cement paste to increase its strength and toughness. *16*(36), 8508-8516.
- Machado, J., Johnson, J. D., & Paranjpe, A. J. J. o. e. (2016). The effects of endo-sequence root repair material on differentiation of dental pulp cells. *42*(1), 101-105.
- Magloire, H., Romeas, A., Melin, M., Couble, M.-L., Bleicher, F., & Farges, J.-C. J. A. i. d. r. (2001). Molecular regulation of odontoblast activity under dentin injury. *15*(1), 46-50.
- Mauth, C., Huwig, A., Graf-Hausner, U., & Roulet, J. (2007a). Restorative applications for dental pulp therapy. *Topics in tissue engineering*, 3(3), 1-32.
- Mauth, C., Huwig, A., Graf-Hausner, U., & Roulet, J. J. T. i. t. e. (2007b). Restorative applications for dental pulp therapy. *3*(3), 1-32.
- McHugh, N., Csuka, M., Watson, H., Belcher, G., Amadi, A., Ring, E., . . . Maddison, P. J. A. o. t. r. d. (1988). Infusion of iloprost, a prostacyclin analogue, for treatment of Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *47*(1), 43-47.
- Meadow, D., Lindner, G., & Needleman, H. (1984). Oral trauma in children. *Pediatric dent*, 6(4), 248-51.
- Meijer, L., Flajolet, M., & Greengard, P. J. T. i. p. s. (2004). Pharmacological inhibitors of glycogen synthase kinase 3. *25*(9), 471-480.
- Melcer, J., Chaumette, M., Melcer, F., & Zeboulon, S. J. C. r. d. s. d. l. S. d. b. e. d. s. f. (1985). Experimental research on the preparation of dentin-pulp tissue of teeth exposed to CO₂ laser beams in dogs and macaques (Macaca

- mulatta and *Macaca fascicularis*. *179*(5), 577-585.
- Moghaddame-Jafari, S., Mantellini, M. G., Botero, T. M., McDonald, N. J., & Nör, J. E. J. J. o. E. (2005). Effect of ProRoot MTA on pulp cell apoptosis and proliferation in vitro. *31*(5), 387-391.
- Molan, P. J. B. w. (2001). Why honey is effective as a medicine: 2. The scientific explanation of its effects. *82*(1), 22-40.
- Moreno, M. N., Isla, M., Cudmani, N., Vattuone, M., & Sampietro, A. J. J. o. E. (1999). Screening of antibacterial activity of Amaicha del Valle (Tucumán, Argentina) propolis. *68*(1-3), 97-102.
- Murray, P. E., Garcia-Godoy, F., & Hargreaves, K. M. J. J. o. e. (2007). Regenerative endodontics: a review of current status and a call for action. *33*(4), 377-390.
- Nakamura, S., Yamada, Y., Katagiri, W., Sugito, T., Ito, K., & Ueda, M. J. J. o. e. (2009). Stem cell proliferation pathways comparison between human exfoliated deciduous teeth and dental pulp stem cells by gene expression profile from promising dental pulp. *35*(11), 1536-1542.
- Nakamura, Y., Hammarström, L., Lundberg, E., Ekdahl, H., Matsumoto, K., Gestrelus, S., & Lyngstadaas, S. J. A. i. d. r. (2001). Enamel matrix derivative promotes reparative processes in the dental pulp. *15*(1), 105-107.
- Nakashima, M. (1990). An ultrastructural study of the differentiation of mesenchymal cells in implants of allogeneic dentine matrix on the amputated dental pulp of the dog. *Archives of oral biology*, *35*(4), 277-281.
- Nakashima, M. (2005). Bone morphogenetic proteins in dentin regeneration for potential use in endodontic therapy. *Cytokine & growth factor reviews*, *16*(3), 369-376.
- Nakashima, M., & Huang, G. T.-J. (2013). Pulp and dentin regeneration. *Stem cells in craniofacial development and regeneration*.
- Nakashima, M., Tachibana, K., Iohara, K., Ito, M., Ishikawa, M., & Akamine, A. (2003). Induction of reparative dentin formation by ultrasound-mediated gene delivery of growth/differentiation factor 11. *Human gene therapy*, *14*(6), 591-597.
- Nakashima, M. J. C., & reviews, g. f. (2005). Bone morphogenetic proteins in dentin regeneration for potential use in endodontic therapy. *16*(3), 369-376.
- Narayanan, K., Srinivas, R., Ramachandran, A., Hao, J., Quinn, B., & George, A. (2001). Differentiation of embryonic mesenchymal cells to odontoblast-like cells by overexpression of dentin matrix protein 1. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *98*(8), 4516-4521.
- Neary, J. T. J. P. (1997). MAPK cascades in cell growth and death. *12*(6), 286-293.
- Neto, A. C., Guinea, F., Peres, N. M., Novoselov, K. S., & Geim, A. K. J. R. o. m. p. (2009). The electronic properties of graphene. *81*(1), 109.

- Neves, V. C., Babb, R., Chandrasekaran, D., & Sharpe, P. T. J. S. r. (2017). Promotion of natural tooth repair by small molecule GSK3 antagonists. *7*, 39654.
- Nowicka, A., Wilk, G., Lipski, M., Kolečki, J., & Buczkowska-Radlińska, J. J. J. o. e. (2015). Tomographic evaluation of reparative dentin formation after direct pulp capping with Ca (OH) 2, MTA, Biodentine, and dentin bonding system in human teeth. *41(8)*, 1234-1240.
- Oida, S., Nagano, T., Yamakoshi, Y., Ando, H., Yamada, M., & Fukae, M. J. J. o. d. r. (2002). Amelogenin gene expression in porcine odontoblasts. *81(2)*, 103-108.
- Olivi, G., Genovese, M., Maturo, P., & Docimo, R. J. E. J. P. D. (2007). Pulp capping: advantages of using laser technology. *8(2)*, 89-95.
- Olivi, G., & Genovese, M. D. J. J. o. O. L. A. (2006). Erbium chromium laser in pulp capping treatment. *6(4)*.
- Olsen, H., Peterson, K., & Rohlin, M. J. I. E. J. (2006). Formation of a hard tissue barrier after pulp capping in humans: A systemic review. *39*, 429-442.
- Olsson, H., Davies, J., Holst, K., Schröder, U., & Petersson, K. J. I. E. J. (2005). Dental pulp capping: effect of Emdogain Gel on experimentally exposed human pulps. *38(3)*, 186-194.
- Ozlek, E., Rath, P. P., Kishen, A., & Neelakantan, P. J. C. O. I. (2020). A chitosan-based irrigant improves the dislocation resistance of a mineral trioxide aggregate-resin hybrid root canal sealer. *24(1)*, 151-156.
- Parolia, A., Kundabala, M., Rao, N., Acharya, S., Agrawal, P., Mohan, M., & Thomas, M. J. A. d. j. (2010). A comparative histological analysis of human pulp following direct pulp capping with Propolis, mineral trioxide aggregate and Dycal. *55(1)*, 59-64.
- Pei, S., & Cheng, H.-M. J. C. (2012). The reduction of graphene oxide. *50(9)*, 3210-3228.
- Rahimi, S., Mokhtari, H., Shahi, S., Kazemi, A., Asgary, S., Eghbal, M. J., . . . Mohajeri, D. (2012). Osseous reaction to implantation of two endodontic cements: Mineral trioxide aggregate (MTA) and calcium enriched mixture (CEM). *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*, *17(5)*, e907.
- Ramesan, M., Athira, V., Jayakrishnan, P., & Gopinathan, C. J. J. o. A. P. S. (2016). Preparation, characterization, electrical and antibacterial properties of sericin/poly (vinyl alcohol)/poly (vinyl pyrrolidone) composites. *133(24)*.
- Raskin, A., Eschrich, G., Dejou, J., & About, I. J. J. o. A. D. (2012). In vitro microleakage of Biodentine as a dentin substitute compared to Fuji II LC in cervical lining restorations. *14(6)*, 535.
- Rosa, V., Della Bona, A., Cavalcanti, B. N., & Nör, J. E. J. D. M. (2012). Tissue engineering: from research to dental clinics. *28(4)*, 341-348.
- Rosa, V., Xie, H., Dubey, N., Madanagopal, T. T., Rajan, S. S., Morin, J. L. P., . .

- . Neto, A. H. C. J. D. M. (2016). Graphene oxide-based substrate: physical and surface characterization, cytocompatibility and differentiation potential of dental pulp stem cells. *32*(8), 1019-1025.
- Sabbarini, J., Mounir, M., & Dean, J. J. P. d. (2007). Histological evaluation of enamel matrix derivative as a pulpotomy agent in primary teeth. *29*(6), 475-479.
- Sabsay, B., Stetler-Stevenson, W. G., Lechner, J. H., & Veis, A. (1991). Domain structure and sequence distribution in dentin phosphophoryn. *Biochemical journal*, *276*(3), 699-707.
- Sakamoto, N., Okamoto, H., & Okuda, K. (1979). Qualitative and quantitative analyses of bovine, rabbit and human dental pulp glycosaminoglycans. *Journal of dental research*, *58*(2), 646-655.
- Saku, S., Kotake, H., Scougall-Vilchis, R. J., Ohashi, S., Hotta, M., Horiuchi, S., . . . Yamamoto, K. J. D. m. j. (2010). Antibacterial activity of composite resin with glass-ionomer filler particles. *29*(2), 193-198.
- Sarkar, N., Caicedo, R., Ritwik, P., Moiseyeva, R., & Kawashima, I. J. J. o. e. (2005). Physicochemical basis of the biologic properties of mineral trioxide aggregate. *31*(2), 97-100.
- Sasaki, T., & Kawamata-Kido, H. (1995). Providing an environment for reparative dentine induction in amputated rat molar pulp by high molecular-weight hyaluronic acid. *Archives of oral biology*, *40*(3), 209-219.
- Sato, N., Meijer, L., Skaltsounis, L., Greengard, P., & Brivanlou, A. H. J. N. m. (2004). Maintenance of pluripotency in human and mouse embryonic stem cells through activation of Wnt signaling by a pharmacological GSK-3-specific inhibitor. *10*(1), 55-63.
- Schröder, U. (1973). *Reaction of human dental pulp to experimental pulpotomy and capping with calcium hydroxide: Glycerup.*
- Sforain, J., Fernandes Jr, A., Lopes, C., Bankova, V., & Funari, S. J. J. o. E. (2000). Seasonal effect on Brazilian propolis antibacterial activity. *73*(1-2), 243-249.
- Shiba, H., Fujita, T., Doi, N., Nakamura, S., Nakanishi, K., Takemoto, T., . . . Kurihara, H. (1998). Differential effects of various growth factors and cytokines on the syntheses of DNA, type I collagen, laminin, fibronectin, osteonectin/secreted protein, acidic and rich in cysteine (SPARC), and alkaline phosphatase by human pulp cells in culture. *Journal of cellular physiology*, *174*(2), 194-205.
- Shin, S. R., Li, Y.-C., Jang, H. L., Khoshakhlagh, P., Akbari, M., Nasajpour, A., . . . Khademhosseini, A. J. A. d. d. r. (2016). Graphene-based materials for tissue engineering. *105*, 255-274.
- Shokouhinejad, N., Nekoofar, M. H., Razmi, H., Sajadi, S., Davies, T. E., Saghiri, M., . . . Dummer, P. M. H. J. I. e. j. (2012). Bioactivity of EndoSequence root repair material and bioaggregate. *45*(12), 1127-1134.

- Shokouhinejad, N., Yazdi, K. A., Nekoofar, M. H., Matmir, S., & Khoshkhounejad, M. J. J. o. d. (2014). Effect of acidic environment on dislocation resistance of endosequence root repair material and mineral trioxide aggregate. *11(2)*, 161.
- Simon, S., Smith, A. J., Berdal, A., Lumley, P. J., & Cooper, P. R. J. J. o. e. (2010). The MAP kinase pathway is involved in odontoblast stimulation via p38 phosphorylation. *36(2)*, 256-259.
- Siritientong, T., & Aramwit, P. J. M. R. (2015). Characteristics of carboxymethyl cellulose/sericin hydrogels and the influence of molecular weight of carboxymethyl cellulose. *23(9)*, 861-866.
- Skuballa, W., Schillinger, E., Stürzebecher, C.-S., & Vorbrueggen, H. J. J. o. m. c. (1986). Prostaglandin analogs. Part 9. Synthesis of a new chemically and metabolically stable prostacyclin analog with high and long-lasting oral activity. *29(3)*, 313-315.
- Sloan, A., Matthews, J., & Smith, A. J. T. H. J. (1999). TGF- β receptor expression in human odontoblasts and pulpal cells. *31(8)*, 565-569.
- Smith, A., Tobias, R., & Murray, P. (2001). Transdental stimulation of reactionary dentinogenesis in ferrets by dentine matrix components. *Journal of Dentistry*, *29(5)*, 341-346.
- Smith, A. J. (2003). Vitality of the dentin-pulp complex in health and disease: growth factors as key mediators. *Journal of dental education*, *67(6)*, 678-689.
- Sonoyama, W., Liu, Y., Fang, D., Yamaza, T., Seo, B.-M., Zhang, C., . . . Shi, S. J. P. o. (2006a). Mesenchymal stem cell-mediated functional tooth regeneration in swine. *1(1)*.
- Sonoyama, W., Liu, Y., Fang, D., Yamaza, T., Seo, B.-M., Zhang, C., . . . Shi, S. J. P. o. (2006b). Mesenchymal stem cell-mediated functional tooth regeneration in swine. *1(1)*, e79.
- Stanley, H., & Lundy, T. J. O. S., Oral Medicine, Oral Pathology. (1972). Dycal therapy for pulp exposures. *34(5)*, 818-827.
- Stitham, J., Midgett, C., Martin, K., & Hwa, J. J. F. i. p. (2011). Prostacyclin: an inflammatory paradox. *2*, 24.
- Suchanek, W., & Yoshimura, M. (1998). Processing and properties of hydroxyapatite-based biomaterials for use as hard tissue replacement implants. *Journal of Materials Research*, *13(1)*, 94-117.
- Suh, B., Yin, R., Cannon, M., & Martin, D. E. (2008). Polymerizable dental pulp healing, capping, and lining material and method for use. In: Google Patents.
- Suzuki, S., Nagano, T., Yamakoshi, Y., Gomi, K., Arai, T., Fukae, M., . . . Oida, S. J. J. o. D. R. (2005). Enamel matrix derivative gel stimulates signal transduction of BMP and TGF- β . *84(6)*, 510-514.

- Sveen, O., & Hawes, R. (1968). Differentiation of new odontoblasts and dentine bridge formation in rat molar teeth after tooth grinding. *Archives of oral biology*, 13(12), 1399-IN1393.
- Takahashi, Y., Okamoto, M., Komichi, S., Imazato, S., Nakatsuka, T., Sakamoto, S., . . . Hayashi, M. J. C. o. i. (2019). Application of a direct pulp capping cement containing S-PRG filler. 23(4), 1723-1731.
- Takita, T., Hayashi, M., Takeichi, O., Ogiso, B., Suzuki, N., Otsuka, K., & Ito, K. J. I. E. J. (2006). Effect of mineral trioxide aggregate on proliferation of cultured human dental pulp cells. 39(5), 415-422.
- Thesleff, I., & Aberg, T. (1999). Molecular regulation of tooth development. *Bone (New York, NY)*, 25(1), 123-125.
- Thesleff, I., & Sharpe, P. (1997). Signalling networks regulating dental development. *Mechanisms of development*, 67(2), 111-123.
- Thomson, R. C., Mikos, A. G., Beahm, E., Lemon, J. C., Satterfield, W. C., Aufdemorte, T. B., & Miller, M. J. (1999). Guided tissue fabrication from periosteum using preformed biodegradable polymer scaffolds. *Biomaterials*, 20(21), 2007-2018.
- Torabinejad, M., Hong, C., McDonald, F., & Ford, T. P. J. J. o. e. (1995). Physical and chemical properties of a new root-end filling material. 21(7), 349-353.
- Torabinejad, M., Parirokh, M., & Dummer, P. J. I. e. j. (2018). Mineral trioxide aggregate and other bioactive endodontic cements: an updated overview—part II: other clinical applications and complications. 51(3), 284-317.
- Tran, X., Gorin, C., Willig, C., Baroukh, B., Pellat, B., Decup, F., . . . Boukpepsi, T. J. J. o. d. r. (2012). Effect of a calcium-silicate-based restorative cement on pulp repair. 91(12), 1166-1171.
- Tziafas, D., Lambrianidis, T., & Beltes, P. (1993). Inductive effect of native dentin on the dentinogenic potential of adult dog teeth. *Journal of endodontics*, 19(3), 116-122.
- Tziafas, D., & Papadimitriou, S. J. E. j. o. o. s. (1998). Role of exogenous TGF- β in induction of reparative dentinogenesis in vivo. 106(S1), 192-196.
- Ueno, H., Nakamura, F., Murakami, M., Okumura, M., Kadosawa, T., & Fujinaga, T. (2001). Evaluation effects of chitosan for the extracellular matrix production by fibroblasts and the growth factors production by macrophages. *Biomaterials*, 22(15), 2125-2130.
- Veis, A. (1993). Mineral-matrix interactions in bone and dentin. *Journal of Bone and Mineral Research*, 8(S2), S493-S497.
- Wall, T. (2012). Recent trends in dental emergency department visits in the United States—1997/1998 to 2007/2008. *Journal of public health dentistry*, 72(3), 216-220.
- Whyte, J. L., Smith, A. A., & Helms, J. A. J. C. S. H. p. i. b. (2012). Wnt signaling and injury repair. 4(8), a008078.

- Wigley, F. M., Wise, R. A., Seibold, J. R., McCloskey, D. A., Kujala, G., Medsger, T. A., . . . Mayes, M. J. A. o. i. m. (1994). Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis: a multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *120*(3), 199-206.
- Wintermantel, E., & Ha, S.-W. (2002). *Medizintechnik mit biokompatiblen Werkstoffen und Verfahren*: Springer.
- Witherspoon, D. E. (2008). Vital pulp therapy with new materials: new directions and treatment perspectives—permanent teeth. *Pediatric dentistry*, *30*(3), 220-224.
- Witherspoon, D. E., Small, J. C., & Harris, G. Z. J. T. J. o. t. A. D. A. (2006). Mineral trioxide aggregate pulpotomies: a case series outcomes assessment. *137*(5), 610-618.
- Woo, S.-M., Hwang, Y.-C., Lim, H.-S., Choi, N.-K., Kim, S.-H., Kim, W.-J., . . . Jung, J.-Y. J. J. o. e. (2013). Effect of nifedipine on the differentiation of human dental pulp cells cultured with mineral trioxide aggregate. *39*(6), 801-805.
- Wozney, J. M., & Rosen, V. (1998). Bone morphogenetic protein and bone morphogenetic protein gene family in bone formation and repair. *Clinical orthopaedics and related research*(346), 26-37.
- Wu, J.-H., Wang, Z., & Xu, S.-Y. J. F. c. (2007). Preparation and characterization of sericin powder extracted from silk industry wastewater. *103*(4), 1255-1262.
- Xie, H., Cao, T., Rodríguez-Lozano, F. J., Luong-Van, E. K., & Rosa, V. J. D. M. (2017). Graphene for the development of the next-generation of biocomposites for dental and medical applications. *33*(7), 765-774.
- Xie, H., Yang, W., Chen, J., Zhang, J., Lu, X., Zhao, X., . . . Wang, Z. J. A. h. m. (2015). A silk sericin/silicone nerve guidance conduit promotes regeneration of a transected sciatic nerve. *4*(15), 2195-2205.
- Xu, H. H., & Simon Jr, C. G. (2005). Fast setting calcium phosphate–chitosan scaffold: mechanical properties and biocompatibility. *Biomaterials*, *26*(12), 1337-1348.
- Yadlapati, M., Bigueti, C., Cavalla, F., Nieves, F., Bessey, C., Bohluhi, P., . . . Silva, R. M. J. J. o. e. (2017). Characterization of a vascular endothelial growth factor–loaded bioresorbable delivery system for pulp regeneration. *43*(1), 77-83.
- Yokoyama, A., Yamaji, K., Ohara, N., Matsuzaki, K., Shimada, Y., & Yoshiyama, M. (2019). Effects of Direct Pulp Capping on Hard Tissue Formation by Using Alginate Gel Containing. *Journal of Oral Tissue Engineering*, *17*(2), 53-58.
- Young, C., Terada, S., Vacanti, J., Honda, M., Bartlett, J., & Yelick, P. (2002). Tissue engineering of complex tooth structures on biodegradable polymer

- scaffolds. *Journal of dental research*, 81(10), 695-700.
- Yuan, Z., Peng, B., Jiang, H., Bian, Z., & Yan, P. J. J. o. e. (2010). Effect of bioaggregate on mineral-associated gene expression in osteoblast cells. 36(7), 1145-1148.
- Zakerzadeh, A., Esnaashari, E., & Dadfar, S. J. I. e. j. (2017). In vitro comparison of cytotoxicity and genotoxicity of three vital pulp capping materials. 12(4), 419.
- Zanini, M., Sautier, J. M., Berdal, A., & Simon, S. J. J. o. e. (2012). Biodentine induces immortalized murine pulp cell differentiation into odontoblast-like cells and stimulates biomineralization. 38(9), 1220-1226.
- Zarrabi, M. H., Javidi, M., Jafarian, A. H., & Joushan, B. J. J. o. e. (2010). Histologic assessment of human pulp response to capping with mineral trioxide aggregate and a novel endodontic cement. 36(11), 1778-1781.
- Zarrabi, M. H., Javidi, M., Jafarian, A. H., & Joushan, B. J. J. o. e. (2011). Immunohistochemical expression of fibronectin and tenascin in human tooth pulp capped with mineral trioxide aggregate and a novel endodontic cement. 37(12), 1613-1618.
- Zaugg, L., Banu, A., Walther, A., Chandrasekaran, D., Babb, R., Salzlechner, C., . . . Sharpe, P. J. J. o. D. R. (2020). Translation Approach for Dentine Regeneration Using GSK-3 Antagonists. 0022034520908593.
- Zein, N., Harmouch, E., Lutz, J.-C., Fernandez De Grado, G., Kuchler-Bopp, S., Clauss, F., . . . Fioretti, F. (2019). Polymer-based instructive scaffolds for endodontic regeneration. *Materials*, 12(15), 2347.
- Zeng, X., Tamai, K., Doble, B., Li, S., Huang, H., Habas, R., . . . He, X. J. N. (2005). A dual-kinase mechanism for Wnt co-receptor phosphorylation and activation. 438(7069), 873-877.
- Zhang, L., Liu, W., Yue, C., Zhang, T., Li, P., Xing, Z., & Chen, Y. J. C. (2013). A tough graphene nanosheet/hydroxyapatite composite with improved in vitro biocompatibility. 61, 105-115.
- Zhang, S., Yang, X., & Fan, M. J. I. e. j. (2013). BioAggregate and iRoot BP Plus optimize the proliferation and mineralization ability of human dental pulp cells. 46(10), 923-929.
- Zhang, W., Walboomers, X., Wolke, J., Bian, Z., Fan, M., & Jansen, J. A. (2005). Differentiation ability of rat postnatal dental pulp cells in vitro. *Tissue engineering*, 11(3-4), 357-368.
- Zhang, W., Walboomers, X. F., van Kuppevelt, T. H., Daamen, W. F., Bian, Z., & Jansen, J. A. (2006). The performance of human dental pulp stem cells on different three-dimensional scaffold materials. *Biomaterials*, 27(33), 5658-5668.
- Zhang, Y., Wang, Y., Shi, B., & Cheng, X. (2007). A platelet-derived growth factor releasing chitosan/coral composite scaffold for periodontal tissue

engineering. *Biomaterials*, 28(8), 1515-1522.

Zhao, H., Ding, R., Zhao, X., Li, Y., Qu, L., Pei, H., . . . Zhang, W. J. D. D. T. (2017). Graphene-based nanomaterials for drug and/or gene delivery, bio-imaging, and tissue engineering. 22(9), 1302-1317.

Zhao, L., Weir, M. D., & Xu, H. H. (2010). An injectable calcium phosphate-alginate hydrogel-umbilical cord mesenchymal stem cell paste for bone tissue engineering. *Biomaterials*, 31(25), 6502-6510.

Zhao, X., He, W., Song, Z., Tong, Z., Li, S., & Ni, L. J. M. B. R. (2012). Mineral trioxide aggregate promotes odontoblastic differentiation via mitogen-activated protein kinase pathway in human dental pulp stem cells. 39(1), 215-220.

Zhu, Y., & Xia, L. (2003). Using mineral Trioxide Aggregate as a direct pulp-capping material in dogs. *Shanghai kou qiang yi xue= Shanghai journal of stomatology*, 12(1), 44-46.

Liu Qingqing. (2019). Development of biphasic hyaluronic acid colloids with Ti-deglusib in dentin and pulp tissue regeneration.



BÖLÜM 2

DIŞ HEKİMLİĞİ EĞİTİMİNDE TERS YÜZ SINIF MODELİ

Muhammet FİDAN¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Uşak Üniversitesi, muhammet.fidan@usak.edu.tr, 0000-0001-7869-4872

Giriş

Eğitim; bir problemi çözmek için karmaşık bilgi, beceri ve deneyim sentezi gerektiren durumlarla, bilinmeyen sonuçlara yönelen bir öğrenme sürecidir (Gopinath & Nallaswamy, 2017). Eğitim planlamalarında öğrenci tercihleri ve öğrenme stilleriyle birlikte fakültelerde yer alan öğrenci sayıları, mevcut eğitimci ve materyaller dikkate alınmalıdır. Eğitim yöntemleri bilgi gelişimi olarak değerlendirilmenin yanı sıra öğrenme becerilerini ve yeterliğini de hedeflemelidir (Akaltan, 2019). Günümüzdeki süreçte internet ve bilgisayarlar anaokul döneminden yükseköğrenim dönemine kadar öğrenme sürecinde kullanılmaktadır. Bunlar hayat boyu öğrenme sürecinde vazgeçilmez teknolojiler arasındadır. Sürekli gelişen teknoloji, eğitim ortamları, yöntemleri ve araçları ile ilgili olarak birçok seçenek sunulmaktadır. Bu seçenekleri kullanan eğitimciler, öğrencilerin öğrenme sürecine yardımcı olarak bilgi ve iletişim teknolojilerinin yer aldığı eğitim süreçlerini geliştirmektedir (Orhan, 2016). Geleneksel öğretim yöntemlerinin sınırlamalarının üstesinden gelmek için öğretmenler, bazı popüler pedagojik yönelimleri ile öğrencileri aktif öğrenenler olarak dahil etmişlerdir (Ratta, 2015). Son yıllarda çevrimiçi öğretim yöntemlerini ve harmanlanmış öğrenmeyi kullanma potansiyelinin arttığı belirtilmiştir (O’Flaherty & Phillips, 2015). Harmanlanmış öğrenme, çevrimiçi etkileşim için çevrimiçi eğitim ortamını geleneksel tabanlı sınıf yöntemleriyle birleştirir. Bu yaklaşım, öğrenme sürecinin hem eski hem de yeni yöntemlerinin avantajına sahiptir ve geleneksel sınıfın birçok engelini üstesinden gelebilir. Bunun sonucunda yüksek bilişsel düşünme düzeyi ile birlikte daha fazla öğrenmenin olduğu vurgusu yapılmaktadır (Aljabr, 2021). Öğrencilerin sınıf dışından hatırlama ve anlama gibi Bloom’un eğitimsel öğrenme taksonomisinin alt seviyesinden sınıf içi öğrenmenin daha yüksek seviyesine taşımak için belirli bir bakış sağlayan harmanlanmış öğrenme türü ters yüz sınıf modeli olarak tanımlanmıştır (Graham & Burke, 2014). Ters yüz sınıf modelinin önemli bir özeliği son kullanıcı olan eğitimci tarafından geliştirilmiş ve uygulanabiliyor olması durumudur. Yani çok büyük müfredat değişiklikleri gerektirmeden, sadece öğretmenin gönüllülüğü ile ve sadece dönemlik bir derste bile uygulanabilmektedir (Orhan, 2016). Bu modelde öğrenci ön plandadır; öğretmen-öğrenci ilişkisi daha kişiselleştirilmiştir ve öğrenciler sağlanan materyali görmekte özgürdür. Aynı zamanda daha derin ve daha bağımsız bir öğrenmeye olanak tanır, bazı becerilerin (örn. problem çözme becerileri, takım çalışması becerileri, iletişim) edinilmesine yardımcı olur, öğrenci motivasyonunu artırır ve takım halinde öğrenmeyi teşvik eder (Gallardo, Caley, Sánchez, & Feijóo, 2022). Öğretmen, konunun önceden belirlenmiş içeriklerinin ortaya çıkarıldığı ve farklı türde etkinliklerin gerçekleştirildiği dijital materyalleri (görsel-işitsel sunumlar, videolar, infografikler, web

siteleri vb.) üretir veya seçer (Gallardo ve ark., 2022). Öğrenciler bu kaynaklardan kendi kendilerine bilgi edinirler ve daha üst düzey bilişi teşvik etmek için tasarlanmış etkinliklere katılmak için resmi sınıfı kullanırlar (Vanka, Vanka, & Wali, 2020). Öğrenci merkezli öğrenme yaklaşımında, öğrenciler çoğu durumda videonun görsel-işitsel ön izlemelerine, öğrenmenin içeriğine erişebilir ve uygulama ve analiz, vaka analizi, soru-cevap oturumları ve tartışma için sınıf zamanını kullanabilirler (Schwartz, 2014). Öğretmen merkezli öğrenme yaklaşımı aracılığıyla öğrencilere pasif bilgi aktarımının yapılması geleneksel sınıflarda olmaktadır (Ramnanan & Pound, 2017). Büyük bir öğrenci grubuna tek bir dersin verilmesi uygun maliyetli olsa da, bu pedagojik yöntem genellikle etkisizdir çünkü öğrencilerin dikkatini on beş dakikadan uzun süreler boyunca sürdürmek zordur (Vanka ve ark., 2020). Ayrıca, geleneksel ders anlatımı sınıf zamanını büyük ölçüde daha düşük düzeyde bilişsel çalışmaya (Ramnanan & Pound, 2017) neden olur ve potansiyel olarak aşırı yüklenme riskini taşır (Kaylor, 2014). Avantajları ya da dezavantajları bakımından ters yüz sınıf modeli ile geleneksel sınıf modelinin karşılaştırılması Tablo 1’de gösterilmiştir (Aljabr, 2021).

Tablo 1. Geleneksel sınıf ve ters yüz sınıf karşılaştırması (Aljabr, 2021)

Geleneksel Sınıf	Ters yüz sınıf
Sınıfta ders anlatımı yoluyla içerik aktarılır.	Gerçek sınıftan önce teslim edilen içerikle tersine çevrilmiş süreç.
Öğretmen merkezli – öğretmen sınıfta talimat verir	Öğrenci merkezli – öğretmen evde ders anlatır. (video/podcast/kitap/web sitesi)
Öğrenciler sınıfta ve ödevde not alır	Öğrenciler sınıfta çalışır – öğretmen yardımıyla kavramı daha iyi anlayarak
Bilişsel öğrenme teorisini kullanır	Davranışçılığa dayalı
Öğrencilerin konsantre olma ve odaklanma yeteneği yaklaşık on ila on beş dakika sonra kaybolmaya başlar	Önceki ev ödevi ile ilgili çeşitli etkinliklerle öğrencilerin ders sırasında aktif katılımını sağlayın - daha fazla akılda kalmasını sağlayan daha uzun sürelerle odaklanma
Öğrenciler, geleneksel anlatım tarzında öğretilen bilgilerin yalnızca %20’sini akılda tutar	Aktif katılım nedeniyle akılda daha fazlasını tutma eğilimindedir
Eleştirel düşünme, karmaşık akıl yürütme becerileri veya etkili bilgi saklama yok	Grup tartışması yoluyla eleştirel düşünmeye ve problem/şüpheli çözmeye izin verir

Ters yüz sınıf modelinin birincil amacı, öğrenmeyi eğitmen merkezli bir modelden bireysel veya takım tabanlı işbirlikçi öğrenmeyi içeren

öğrenci merkezli bir yaklaşıma kaydırmaktır. Bu nedenle ters yüz sınıf modelinin tanımlanması:(Abeyssekera & Dawson, 2014) (a) çoğu bilgi aktarımı öğretimini sınıfın dışına çıkarmak; (b) sınıf zamanını aktif ve sosyal öğrenme etkinlikleri için kullanmak; ve (c) öğrencilerin sınıf içi çalışmalardan tam olarak yararlanabilmeleri için ders öncesi ve/veya sonrası etkinlikleri tamamlamalarını zorunlu kılmaktır. Öğrenciler dersten önce çevrimiçi olarak öğretim içeriğine erişerek, öğrenmeyi teşvik etmek için ders sırasında etkileşimli ve işbirlikçi etkinliklere olanak tanır (Park & Howell, 2015). Bu modelde öğrencilerin öğrenme ilgilerini artırmaya yardımcı olan, kendi hızınızda öğrenme için esnek bir platform sağladığı belirtilmiştir (Sivarajan ve ark., 2021). Bu nedenle, öğrencilerin kendi tercih ettikleri şekilde öğrenme kaynaklarına erişmelerine izin vererek kişiselleştirilmiş öğrenimi geliştirir. Sağlık eğitiminde meslekler arasında geleneksel öğretim yöntemleriyle karşılaştıran bir meta-analiz, ters yüz sınıf modelinin kullanılmasıyla öğrencilerin öğrenmesinde önemli bir gelişme olduğu sonucuna varmıştır (Hew & Lo, 2018).

Aktif öğrenme stratejisi, eleştirel düşünme yeteneğini geliştiren, kendi kendine öğrenmeye dahil olan ve öğrencilerin farklı öğrenme stillerine uyum sağlayan, dış hekimliğinde uzman uygulaması için gerekli olan zihinsel kapasitelerin gelişimi ile ilişkilidir (Vanka ve ark., 2020). Ayrıca, teorik kavramı farklı bir öğrenme stili ile anlamanın, diğer herhangi bir sağlık profesyoneli eğitiminde olduğu gibi dış hekimliği pratiğini geliştirmesi beklenmektedir (Barrios-Penna ve ark., 2018).

Literatürde bazı öğrenme yöntemleri tanımlanmıştır;

Probleme dayalı öğrenme

Probleme dayalı öğrenme, vakaya dayalı öğrenme, grup tabanlı veya takım tabanlı öğrenme, ve ters yüz sınıf modeli yöntemleri gibi çeşitli alternatif/karma öğrenme stratejileri yenilikçi öğretim ortaya çıkmış ve geleneksel sınıflarda görülen öğrenme boşluğunu bir ölçüde doldurmuştur (Haley, Brown, Koerber, Nicholas, & Belcher, 2020). Tıp, dış hekimliği, hukuk gibi alanlarda probleme dayalı öğrenme yöntemleri önemli bir yaklaşım haline gelmiştir. Probleme dayalı öğrenmede öğrencileri (grup olarak) yeni öğrenme alanlarını belirlemeye ve geliştirmeye teşvik etmektedir. Özellikle tıp müfredatında kapsamlı bir şekilde uygulanmaktadır, ancak dış hekimliği eğitiminde sınırlı düzeyde uygulanmaktadır (Gopinath & Nallaswamy, 2017). Ters yüz sınıf modeli hem tıp hem de dış hekimliği eğitiminde problem çözme ve klinik akıl yürütme becerilerini geliştirir (Khatami & Macentee, 2011). Probleme dayalı öğrenme öğreticileri, öğrencilerin klinik dış hekimliğinde klinik öncesi ve klinik bilgi ve becerileri entegre etmelerine yardımcı olur (Gopinath & Nallaswamy, 2017). Probleme dayalı öğrenim amaçlarından birisi öğrencilerin yaşam

boyunca öğrenmeye hazırlanmasıdır; öğrenci merkezlidir ve kendi kendine yönlendirilen öğrenimin olumlu yönde teşvik edildiği bir yöntemdir. Probleme dayalı öğrenim de dahil olmak üzere, hiçbir yöntem tek başına diğerlerine göre daha üstün değildir (Plasschaert ve ark., 2007).

Akran değerlendirilmesiyle öğrenme

Öğrencinin akranlarının çalışmalarını incelediği ve yorumladığı geleneksel bir yöntem olan akran değerlendirmesinin (Ludwick ve ark., 1998) performansları iyileştirmede diş hekimliğinde olumlu olduğunu bildirmiştir. 2003 yılında Amerikan diş hekimliği eğitimi birliği lisans müfredatında akran değerlendirmesinin kapsamlı bir şekilde kullanılmasını tavsiye etmiştir (Douglas A Terry, 2014).

Süreç odaklı öğrenme

Süreç odaklı rehberli sorgulama öğrenme sınıfı veya laboratuvarı, özel olarak tasarlanmış sorgulama materyalleri üzerinde küçük gruplar halinde çalışan öğrencilerden oluşur. Bunlar, öğrencilere kendi geçerli sonuçlarına ulaşmaları için ekibe rehberlik etmek üzere tasarlanmış yönlendirici sorularla takip edilen bilgileri veya bilgileri sağlar ve eğitmen, öğrenme sürecinde gruplara yardımcı olmak için bir kolaylaştırıcı olarak hizmet eder ve öğrencilerin kendi başlarına cevaplayabilmeleri gereken soruları cevaplamaz (Gopinath & Nallaswamy, 2017).

Takıma dayalı öğrenme

Aktif öğrenim içerisinde yer alan takıma dayalı öğrenim grup aktiviteleri kullanılır, öğrencilerin grup içerisindeki sorumluluklarının kendilerinin algılamalarını sağlar ve çalışılan konu üzerinde tartışmaları cesaretlendirebilir. Öğrencilerin birlikte oluşturdukları çabalar birbirlerine karşı güven oluşturur ve öğrenim sürecini geliştirebilir (Akaltan ve ark., 2019). Diş hekimliği eğitimi müfredatında takıma dayalı öğrenmenin kullanımını inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır. Protez dersinde takıma dayalı öğrenmenin geleneksel eğitimle (geleneksel derse dayalı içerik sunumu) etkilerini karşılaştıran çalışmada öğrenci memnuniyetini artırdığını bulmuştur (Echeto, Sposetti, & Childs, 2015).

Bilgisayar odaklı öğrenme

Bilgisayarların diş hekimliğinde bir eğitim aracı olarak tanıtılması yalnızca diş hekimlerinin nasıl eğitildikleri üzerinde değil, aynı zamanda yeni teknolojiye ayak uydurmak için gelecekte edinmeleri gereken beceriler üzerinde de bir etkiye sahiptir. Bilgisayardaki programlı öğrenmede öğrenciye metin, 2B ve 3B görüntüler, video, ses, animasyon ve bazıları probleme dayalı öğrenme ilkesine dayanan bireysel etkileşimleri entegre eden etkileşimli bir belge aracılığıyla rehberlik eder (Douglas A Terry, 2014).

İnternet kullanımı ve elektronik-öğrenme

Sağlık hizmetinin geniş olarak verildiği, dış hekimliğinde klinik bilimlerle temel bilimler eğitiminin birlikte gerektiren bir meslek alanıdır. Öğrencilerin mezuniyet sonrası öğrenim çıktılarının çoğuna sahip olması için farklı öğrenme ve öğretme yöntemleri kullanılmalıdır. Bununla birlikte öğrencilerin yetkin olması öğrenim ve öğretme yöntemlerinin eğitim ihtiyaçları doğrultusunda düzenlenmesine bağlıdır. Öğretim öğrenci merkezli ve esnek olmanın yanı sıra farklı öğrenme yöntemlerini de desteklemelidir. Öğrencinin eğitim ihtiyaçları ile kesin gereksinimleri arasında dengenin korunarak öğrenme hedeflerinin karşılanması gerekir. Tüm öğretim birimleri açıkça ifade edilen amaçlar, öğrenim çıktıları ve değerlendirme yöntemlerine sahip olmalıdır (Akaltan ve ark., 2019).

Sınavla geliştirilen öğrenme

Sınav sırasında yapılan telafi uygulamalarında bağımsız çalışmalara göre bilgi ve beceriyi daha kalıcı hale getirdiği; (Roediger & Butler, 2011) bilgiyi hatırlama ve çalışma alışkanlıkları düzenlenmesi üzerinde de etkili olduğu belirtilmiştir (Kromann, Jensen, & Ringsted, 2009) Sınavla-geliştirilen öğrenim yönteminin dış hekimliği öğrencilerinde bilgi ve beceri düzeylerinin kalıcılığı üzerindeki etkisini inceleyen bir çalışmada; belirli aralıklar ile sınava alınan öğrencilerin aynı beceriyi sınav olmadan sürekli tekrar eden öğrencilere kıyasla daha yüksek puanların aldığını belirtmiştir. Dış hekimliği eğitiminde becerilerin kalıcılığın sağlanması için sınav ile geliştirilen öğrenmenin uygulanabilir bir yaklaşım olduğu belirtilmiştir (Akaltan ve ark., 2019).

Kanıt dayalı öğrenme

Kanıt dayalı dış hekimliği, dış hekimliğinde karar vermeyi yönlendirmek için mevcut bilimsel kanıtlar kullanılmaktadır. Hastanın ağız ve tıbbi sağlığı ile ilgili bilimsel verilerin uygulanması ve incelenmesi gerektiren bir ağız sağlığı yaklaşımı olarak tanımlanır (Akaltan ve ark., 2019). Dış hekimliğini profesyonel hale getirmek, modern dış hekimliğini uygulamak ve dış hekimliği profesyonelini eğitmek için önemli bir varlık oluşturur. Klinik bir sorunu soru olarak ifade eden, ilgili araştırmaları belirlemek ve değerlendirmek için sistematik bir çerçeveye kullanan ve klinik kararı yönlendirmek için bu oluşumu klinik deneyimle bütünleştiren bir süreçtir (Douglas A Terry, 2014).

Öğrenciler, mesleki uygulamalarını doğru bir şekilde geliştirmek için gerekli olan bilgi arama stratejilerini kendi kendine yönetme becerisini kazanmalı, eleştirel düşünmeyi geliştirmeleri ve problem çözmeyi bilmeleri gereklidir (Gallardo ve ark., 2022). Sağlık eğitiminde ters yüz sınıf modelinin etkinliğine ilişkin kanıtlar çelişkilidir. Tıpta ters yüz sınıf modelin

etkinliği üzerine sistematik bir inceleme, ters yüz sınıf modelinin geleneksel öğrenme yöntemlerinin üstünde ve ötesinde bilgi edinimini teşvik etmedeki etkinliğine dair güçlü kanıtların bulunmadığını bildirdi (Chen ve ark., 2018). Sistematik bir derlemede, yüksek öğretim hemşirelik programlarında ters yüz sınıf kullanımının nötr veya olumlu akademik sonuçlar ve memnuniyet için çelişkili sonuçlar verdiğini bildirmiştir (Betihavas, Bridgman, Kornhaber, & Cross, 2016). Diş hekimliğinde üst düzey düşünme becerilerinin ve pratik uygulama becerilerinin geliştirilmesi, kalabalık sınıflar ve sınırlı ders saatleri nedeniyle sınırlı tekrarlanabilirliğe sahiptir (Alqahtani, Al-Jewair, Al-Moammar, Albarakati, & Alkofide, 2015). Bu, öğrenmenin etkinliğini azaltır. Diş hekimliği mezunlarının klinik uygulamada ağız hastalıklarını önlemek ve tedavi etmek için eleştirel düşünme, problem çözme ve karar verme becerilerini kullanmaları beklenir (Perez ve ark., 2022). Yapılan çalışmalarda çevrimiçi eğitime ek olarak kullanılan tartışma forumlarının öğrencilerin öğrenmeyi kalıcı hale getirme ve eleştirel düşünme becerilerini geliştirmedeki etkinliğine dair güçlü kanıtlar sağlamıştır (Ackerman & Gross, 2021)(Cavinato, Hunter, Ott, & Robinson, 2021). Bununla birlikte Moore ve ark., (Moore, Yen, & Powers, 2021) çevrimiçi tartışmaların üst düzey düşünme ve öğrenme çıktıları üzerinde çok önemli bir etkiye sahip olduğunu da belirtti. Geleneksel öğretmen merkezli yaklaşımlar öğrencilerde bazı yeterlilikleri geliştirmede yetersiz kalmaktadır (Perez ve ark., 2022). Diş hekimliği eğitiminde ters yüz sınıf modeli ile ilgili az sayıda çalışma olduğu için sonuçları alandaki etkisine ışık tutmada yetersizdir ve bu yöntem henüz ileri bir aşamada değildir (Othman ve ark., 2022). Diş hekimliğinde yakın zamanda yapılan bir sistematik derlemede, ters yüz sınıf modelinin öğrenme için etkili bir metodoloji olduğu ve öğrencilerin ters yüz öğrenmeyi etkili bir öğrenme modeli sunumu olarak algıladığı sonucuna varmıştır (Gianoni-Capenakas, Lagravere, Pacheco-Pereira, & Yacyshyn, 2019). Park ve Howell, (Park & Howell, 2015) ters yüz sınıf modeli, 36 öğrencinin yer aldığı dental anatomi dersinin ikinci yılındaki öğrenciler için ön ve son test anketleri kullanarak uygulamışlardır. Öğrenciler, bu modelin geleneksel sınıfa göre daha eğlenceli, etkileşimli ve işbirlikçi bir teknik olduğunu düşündüler; ancak bir dezavantajının internete bağlı olma gerekliliği olduğunu belirtmişlerdir. Shapiro ve ark., (Shapiro, Anderson, & Lal, 2014) Öğrencilerin diş hekimliği alanındaki istismar ve ihmal vakalarını nasıl tanıyacaklarını ve rapor edeceklerini bilip bilmediklerini görmek için ters yüz sınıf modelini tanıttılar. Sonuçlar, öğrenmenin geliştiği ve öğrencilerin bu yöntemi olumlu olarak değerlendirdiği, ancak hiçbir zaman öğretmenin yerine geçmediği şeklinde belirtilmiştir. Bohaty ve ark., (Bohaty, Redford, & Cynthia CG, 2016) çocuk diş hekimliği alanında diş hekimliği ikinci yılındaki öğrenciler için ters yüz sınıf modelini değerlendirmiş ve bu teknikle hem öğrencinin öğrenme algısının hem de değerlendirmenin

geliştiğini gözlemlemişlerdir. Ayrıca hem öğrencilerin hem de konu yöneticisinin memnuniyet düzeyinin olumlu olduğu belirtilmiştir. Wan Seo ve ark., (Seo, Cho, Park, Cho, & Kim, 2018) tarafından yürütülen bir çalışmada YouTube'a video yüklenmiş ve öğrencilerin %95,7'si videoları dersten önce izlemenin dersi daha iyi anlamalarına yardımcı olduğunu belirtmişlerdir. Bu yazarlar, YouTube'u ters yüz sınıf modelini uygulamak için verimli bir platform olarak görmüşlerdir. Videolar, ters yüz sınıf modelinde bir destek yöntemi olarak kullanılabilir bir çok araç arasındadır. Ayrıntılı olarak açıklayan veya klinik prosedürlerin performansını gösteren videolar, modelin uygulanması için çok faydalıdır. Bir diş hekimliği derecesine yönelik kursları tamamlarken, öğrencilerin klinik beceriler kazanmaları çok önemlidir; bu nedenle, öğrencilerin hastalarla çalışacakları zaman, kursun pratik bölümünde ters yüz sınıf modelini uygulamak avantajlı olacaktır (Gallardo ve ark., 2022). Öğrencilerin klinik beceriler kazanmaları için videoların uygulanması Botelho ve ark., (Botelho, Gao, & Jagannathan, 2019) belirli teknikleri detaylandıran açıklayıcı videolar, öğrenciler tarafından sadece ders kitaplarından elde edilemeyecek becerileri kazandıkları önemli bir öğrenme aracı olarak bildirdiler. Ayrıca, öğrenciler ters yüz sınıf modelinde kendilerini hastalarla pratik yapmaya daha iyi hazırladığını hissettiler (Botelho ve ark., 2019). Wong ve ark., (Wong, Apthorpe, Ruiz, & Nanayakkara, 2019) derslerden önce izlenmesi gereken eğitici videoların lokal anestezi uygulamasına yönelik etkinliğini değerlendirdi. Öğrencilerin yüzde doksanı videoların anestezi uygulamasında klinik becerilerini geliştirmelerine yardımcı olduğuna inanıyordu. Video izlenmelerin sayısı ile klinik uygulama derslerinde elde edilen puanlamalar arasında anlamlı düzeyde bir ilişkinin olmadığı belirtilmiştir (Wong ve ark., 2019). Gallardo ve ark., (Gallardo ve ark., 2022) çocuk diş hekimliği dersinde ters yüz sınıf modeli uygulanmasının öğrenmeyi iyileştirdiği ve öğrencilerin diş hekimliği tekniklerinin pratik uygulaması için kullanılabilir teorik bilgilerinin arttırdığı ile ilişkili olduğunu belirtmiştir. Ayrıca, bu öğretim tekniği ile öğrenci memnuniyet derecesinin çok olumlu olduğu ortaya çıkmıştır. Faraone ve ark., (Faraone, Garrett, & Romberg, 2013) diş hekimliği öğrencilerinin önce teorik ve laboratuvar prosedürleri için çevrimiçi görsel-işitsel ve yazılı destek materyali sağlayarak öğrenciler arasında yüksek düzeyde performans ve memnuniyet olduğu belirtildi (Faraone ve ark., 2013). Kavadella ve ark., (Kavadella, Tsiklakis, Vougiouklakis, & Lionarakis, 2012) çalışmasında, bir radyoloji kursuna kayıtlı 47 öğrenci iki gruba ayrıldı: 23'ü geleneksel ders grubunda ve 24'ü ters yüz öğrenme grubunda. Ders özellikle çalışma için geliştirilmiştir. Ters yüz öğrenme grubu için kursun çevrimiçi kısmı, bir e-platform aracılığıyla bir PowerPoint sunumunda verildi ve aynı sunum geleneksel ders grubu için şahsen öğretildi. Her iki grup da ön ve son testler ve değerlendirme anketleri aldı. Sonuçlar, son test notları arasın-

da istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterdi, ters yüz öğrenme grubu daha yüksek sonuçlar vermiştir. Nishigawa ve ark., (Nishigawa ve ark., 2017) sabit protez eğitiminde ters yüz sınıf ve takım temelli öğrenmenin etkilerini karşılaştırmıştır. Sonuçlar, ters yüz sınıf ve takım temelli öğrenmenin arasında sınav puanında önemli bir fark olmadığını gösterdi ve geleneksel ders anlatım stillerine kıyasla her iki stilin de klinik eğitim için geçerli formatlar olduğu sonucuna vardı. Başka bir çalışmada ters yüz sınıf modelinin öğrencinin ders içeriğini analiz etmesine, sentezlemesine ve değerlendirmesine ve bilgilerini ortak bir anlam oluşturmak için kullanmasına ve böylece öğrendiklerini anlamlandırmasına yardımcı olduğunu bildirdi (Elledge, Houlton, Hackett, & Evans, 2018). Bu kapsamda yapılan bir sistematik derlemede ters yüz sınıf modelinin öğrencilerin kendine güveni, test edilen puanları, öğrenme etkinliklerini, etkileşimi, memnuniyeti ve akademik başarıyı arttırdığı sonucuna varılmıştır (Kazeminia, Salehi, Khosravipour, & Rajati, 2022).

Sonuç

Günümüzde ters yüz sınıf modeli diş hekimliği eğitiminde giderek popüler hale gelmektedir. Özellikle bu modele ilişkin uygulamalarda pozitif görüşler sürekli artmaktadır. Bu modelin etkili olması için öğrencilerin ders başlamadan önce dijital materyale erişmesi gerektiğini unutmamak önemlidir. Ters yüz sınıf modelinin öğrenciler tarafından etkili bir öğrenme modeli sunumu olarak algıladıkları ve bu modeli kullanarak daha fazla ders almaya istekli oldukları literatürdeki çalışmalar tarafından desteklenmektedir. Bu model, zaman ve kaynakların kullanımını en üst düzeye çıkararak öğrenmeyi geliştirebilir. Ters yüz sınıf model uygulaması ile öğrenciler pratik öğrenimden önce gerekli olan daha fazla teorik bilgiyi edinebilirler. Ters yüz sınıf modelinin farklı öğrenim yöntemleri ile öğrencilere sunulması öğrenme verimliliğini artırma eğilimindedir. Bu eğitim modelini diş hekimliği uygulamalarında öğrencilerin katılımı ve değerlendirmesi dahilinde sınırlamaların ve engellerin üstesinden gelmek için daha uzun vadeli çalışmalar yapılmalıdır. Öğrenim ve öğrenme sürecinde teknolojinin kullanıldığı ters yüz sınıf modelinin yüksek öğrenim programlarında da giderek daha çok uygulama şansı bulacağı düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

- Abeyssekera, L., & Dawson, P. (2014). Motivation and cognitive load in the flipped classroom: definition, rationale and a call for research. *Higher Education Research & Development*, 34(1), 1–14. <https://doi.org/10.1080/07294360.2014.934336>
- Ackerman, D. S., & Gross, B. L. (2021). Synchronous online discussion board as a primary mode of delivering marketing education: Responding to the Covid-19 pandemic and beyond. *Marketing Education Review*, 31(4), 284–293. <https://doi.org/10.1080/10528008.2021.1893752>
- Akaltan, F. (2019). Diş hekimliği eğitiminde güncelleme: Eğitim ve öğrenim yöntemleri. *Selcuk Dental Journal*, (Special), 1–20. <https://doi.org/10.15311/selcukdentj.552022>
- Aljabr, A. (2021). Flipped classroom experiences in clinical dentistry – A strategic mini-review. *The Open Dentistry Journal*, 15(1), 717–727. <https://doi.org/10.2174/1874210602115010717>
- Alqahtani, N. D., Al-Jewair, T., Al-Moammar, K., Albarakati, S. F., & Alkofide, E. A. (2015). Live demonstration versus procedural video: a comparison of two methods for teaching an orthodontic laboratory procedure. *BMC Medical Education*, 15(199), <https://doi.org/10.1186/s12909-015-0479-y>
- Barrios-Penna, Alejandra, C., Torres-Martínez, Alejandra, P., Fernández-Sagredo, Marcelo, Díaz-Narváez, Patricio, V., Gaete, A., Margarita Ercilia, & Fonseca Molina, Juan. (2018). Learning style variation in Chilean dentistry students from the first to the fifth year. *Revista Salud Uninorte*, 34(2), 323–337. <https://doi.org/10.14482/sun.34.2.617.6>
- Bethivas, V., Bridgman, H., Kornhaber, R., & Cross, M. (2016). The evidence for “flipping out”: A systematic review of the flipped classroom in nursing education. *Nurse Education Today*, 38, 15–21. <https://doi.org/10.1016/j.nedt.2015.12.010>
- Bohaty, B. S., Redford, G. J., & Cynthia CG. (2016). Flipping the classroom: Assessment of strategies to promote student-centered, self-directed learning in a dental school course in pediatric dentistry. *Journal of Dental Education*, 80(11), 1319–1327.
- Botelho, M. G., Gao, X., & Jagannathan, N. (2019). A qualitative analysis of students’ perceptions of videos to support learning in a psychomotor skills course. *European Journal of Dental Education*, 23(1), 20–27. <https://doi.org/10.1111/EJE.12373>
- Cavinato, A. G., Hunter, R. A., Ott, L. S., & Robinson, J. K. (2021). Promoting student interaction, engagement, and success in an online environment. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 413(6), 1513–1520. <https://doi.org/10.1007/s00216-021-03178-x>
- Chen, K. S., Monrouxe, L., Lu, Y. H., Jenq, C. C., Chang, Y. J., Chang, Y. C., &

- Chai, P. Y. C. (2018). Academic outcomes of flipped classroom learning: a meta-analysis. *Medical Education*, 52(9), 910–924. <https://doi.org/10.1111/medu.13616>
- Terry, D. A., Powers, J. M., Mehta, D., & Babu, V. (2014). A predictable resin composite injection technique, part 2. *Dentistry today*, 33(8), 12.
- Echeto, L.F., Sposetti, V., Childs, G., Aguilar, M.L., Behar-Horenstein, L.S., Rueda, L. & Nimmo, A. (2015), Evaluation of team-based learning and traditional instruction in teaching removable partial denture concepts. *Journal of Dental Education*, 79: 1040-1048. <https://doi.org/10.1002/j.0022-0337.2015.79.9.tb05997.x>
- Elledge, R., Houlton, S., Hackett, S., & Evans, M. J. (2018). “Flipped classrooms” in training in maxillofacial surgery: preparation before the traditional didactic lecture? *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 56(5), 384–387. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2018.04.006>
- Faraone, K. L., Garrett, P. H., & Romberg, E. (2013). A blended learning approach to teaching pre-clinical complete denture prosthodontics. *European journal of dental education : official journal of the Association for Dental Education in Europe*, 17(1), 22–27. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0579.2012.00753.x>
- Gallardo, N. E., Caleyá, A. M., Sánchez, M. E., & Feijóo, G. (2022). Learning of paediatric dentistry with the flipped classroom model. *European journal of dental education : official journal of the Association for Dental Education in Europe*, 26(2), 302–309. <https://doi.org/10.1111/eje.12704>
- Gianoni-Capenakas, S., Lagravere, M., Pacheco-Pereira, C., & Yacyshyn, J. (2019). Effectiveness and Perceptions of Flipped Learning Model in Dental Education: A Systematic Review. *Journal of dental education*, 83(8), 935–945. <https://doi.org/10.21815/JDE.019.109>
- Gopinath, V., & Nallaswamy, D. (2017). A Systematic review on the most effective method teaching dentistry to dental students compared to video based learning. *American Journal of Educational Research*, 5(1), 63-68. <https://doi.org/10.12691/education-5-1-10>
- Graham, K., & Burke, K. (2014). Students’ Perceptions on a Blended and Flipped Classroom. *International Journal of Process Education*, 6(1), 21–26.
- Haley, C. M., Brown, B., Koerber, A., Nicholas, C. L., & Belcher, A. (2020). Comparing case-based with team-based learning: dental students’ satisfaction, level of learning, and resources needed. *Journal of Dental Education*, 84(4), 486–494. <https://doi.org/10.21815/JDE.019.190>
- Hew, K. F., & Lo, C. K. (2018). Flipped classroom improves student learning in health professions education: a meta-analysis. *BMC Medical Education*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12909-018-1144-z>
- Kavadella, A., Tsiklakis, K., Vougiouklakis, G., & Lionarakis, A. (2012). Evaluation of a blended learning course for teaching oral radiology to undergrad-

- raduate dental students. *European journal of dental education : official journal of the Association for Dental Education in Europe*, 16(1), e88–e95. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0579.2011.00680.x>
- Kaylor, S. K. (2014). Preventing information overload: cognitive load theory as an instructional framework for teaching pharmacology. *The Journal of Nursing Education*, 53(2), 108–111. <https://doi.org/10.3928/01484834-20140122-03>
- Kazemina, M., Salehi, L., Khosravipour, M., & Rajati, F. (2022). Investigation flipped classroom effectiveness in teaching anatomy: A systematic review. *Journal of Professional Nursing*, 42, 15–25. <https://doi.org/10.1016/j.profnurs.2022.05.007>
- Khatami, S., & Macentee, M. I. (2011). Evolution of clinical reasoning in dental education. *Journal of dental education*, 75(3), 321–328.
- Kromann, C. B., Jensen, M. L., & Ringsted, C. (2009). The effect of testing on skills learning. *Medical Education*, 43(1), 21–27. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2923.2008.03245.x>
- Ludwick, R., Dieckman, B. C., Herdtnr, S., Dugan, M., & Roche, M. (1998). Documenting the scholarship of clinical teaching through peer review. *Nurse Educator*, 23(6), 17–20. <https://doi.org/10.1097/00006223-199811000-00008>
- Moore, R. L., Yen, C. J., & Powers, F. E. (2021). Exploring the relationship between clout and cognitive processing in MOOC discussion forums. *British Journal of Educational Technology*, 52(1), 482–497. <https://doi.org/10.1111/bjet.13033>
- Nishigawa, K., Omoto, K., Hayama, R., Okura, K., Tajima, T., Suzuki, Y., Hosoki, M., Shigemoto, S., Ueda, M., Rodis, O., & Matsuka, Y. (2017). Comparison between flipped classroom and team-based learning in fixed prosthodontic education. *Journal of prosthodontic research*, 61(2), 217–222. <https://doi.org/10.1016/j.jpjor.2016.04.003>
- O’Flaherty, J., & Phillips, C. (2015). The use of flipped classrooms in higher education: A scoping review. *The Internet and Higher Education*, 25, 85–95. <https://doi.org/10.1016/j.iheduc.2015.02.002>
- Orhan, K. C. (2016). Ters Yüz Sınıf Flipped Classroom. *Tıp Eğitimi Dünyası*, 15(45), 12–26.
- Othman, S. A., Kamarudin, Y., Sivarajan, S., Soh, E. X., Lau, M. N., Zakaria, N. N., Wey, M. C., Wan Hassan, W. N., Bahar, A. D., Mohd Tahir, N., Razi, R. M., & Naimie, Z. (2022). Students’ perception on flipped classroom with formative assessment: A focus group study. *European journal of dental education : official journal of the Association for Dental Education in Europe*, 10.1111/eje.12823. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/eje.12823>
- Park, S. E., & Howell, T. H. (2015). Implementation of a flipped classroom edu-

- cational model in a predoctoral dental course. *Journal of dental education*, 79(5), 563–570.
- Perez, A., Arntson, C., Howey, M., Amin, M., Kebbe, M., & Ganatra, S. (2022). Dental students' perceptions of the wildcard as a novel teaching technique in case-based learning. *Journal of Dental Education*, 6–7. <https://doi.org/10.1002/jdd.12938>
- Plasschaert, A. J., Manogue, M., Lindh, C., McLoughlin, J., Murtooma, H., Nattestad, A., & Sanz, M. (2007). Curriculum content, structure and ECTS for European dental schools. Part II: methods of learning and teaching, assessment procedures and performance criteria. *European journal of dental education : official journal of the Association for Dental Education in Europe*, 11(3), 125–136. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0579.2007.00445.x>
- Ramnanan, C. J., & Pound, L. D. (2017). Advances in medical education and practice: student perceptions of the flipped classroom. *Advances in medical education and practice*, 8, 63–73. <https://doi.org/10.2147/AMEP.S109037>
- Ratta, C. B. D. (2015). Flipping the classroom with team-based learning in undergraduate nursing education. *Nurse Educator*, 40(2), 71–74. <https://doi.org/10.1097/NNE.0000000000000112>
- Roediger, H. L., & Butler, A. C. (2011). The critical role of retrieval practice in long-term retention. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(1), 20–27. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.09.003>
- Schwartz, T. A. (2014). Flipping the statistics classroom in nursing education. *The Journal of Nursing Education*, 53(4), 199–206. <https://doi.org/10.3928/01484834-20140325-02>
- Seo, C. W., Cho, A. R., Park, J. C., Cho, H. Y., & Kim, S. (2018). Dental students' learning attitudes and perceptions of YouTube as a lecture video hosting platform in a flipped classroom in Korea. *Journal of Educational Evaluation for Health Professions*, 15, 24. <https://doi.org/10.3352/jeehp.2018.15.24>
- Shapiro, M. C., Anderson, O. R., & Lal, S. (2014). Assessment of a novel module for training dental students in child abuse recognition and reporting. *Journal of dental education*, 78(8), 1167–1175.
- Sivarajan, S., Soh, E. X., Zakaria, N. N., Kamarudin, Y., Lau, M. N., Bahar, A. D., Mohd Tahir, N., Wan Hassan, W. N., Wey, M. C., Othman, S. A., M Razi, R., & Naimie, Z. (2021). The effect of live demonstration and flipped classroom with continuous formative assessment on dental students' orthodontic wire-bending performance. *BMC medical education*, 21(1), 326. <https://doi.org/10.1186/s12909-021-02717-5>
- Vanka, A., Vanka, S., & Wali, O. (2020). Flipped classroom in dental education: A scoping review. *European Journal of Dental Education*, 24(2), 213–226. <https://doi.org/10.1111/eje.12487>
- Wong, G., Apthorpe, H. C., Ruiz, K., & Nanayakkara, S. (2019). An innovative educational approach in using instructional videos to teach dental local

anaesthetic skills. *European journal of dental education : official journal of the Association for Dental Education in Europe*, 23(1), 28–34. <https://doi.org/10.1111/eje.12382>



BÖLÜM 3

RENAL TRANSPLANTASYONDA İMMUNSÜPRESİF RİSK YÖNETİMİ VE BİYOKİMYASAL MONİTÖRİZASYON

Bekir Voyvoda ¹

¹ Dr.Öğr.Üyesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji-Organ Nakli Merkezi, Kocaeli, ORCID: 0000-0002-0696-7381

GİRİŞ

İmmünesüpresif ilaçlar, immün reaksiyonun inhibisyonunda ve greft reddinin önlenmesinde ve ayrıca oto immün bozuklukların farmakoterapisinde önemli rol oynarlar. İmmünesüpresyon, organ nakli olan hastalarda dört aşamalıdır: sensitizasyon, indüksiyon tedavisi, idame tedavisi ve rejeksiyon epizodlarının tedavisi (1). Etkili immünesüpresyon, yeterli bir güvenlik profili ve uygun tedavi sonuçları ile sağlanmalıdır. Bununla birlikte, günlük klinik uygulamada, bağışıklık sistemini baskılanan hastaların nispeten yüksek bir oranı yetersiz immünesüpresyon veya aşırı immünesüpresyon yaşayabilir (2, 3). Günümüzde, her bir immünesüpresanın daha düşük bireysel dozları nedeniyle daha iyi bir risk-fayda oranına sahip olunmaktadır. En sık kullanılan immünesüpresif ilaçlar şunlardır: anti-metabolitler (azotioprin, mikofenolat mofetil - MMF), kalsinörin inhibitörleri - CNI (takrolimus - Tac, siklosporin A - CyA), rapamisin - mTOR (sirolimus, everolimus) ve monoklonal antikorlardır.

Ayrıca kortikosteroidler, bir immünesüpresyon protokolünün önemli bir parçasıdır. SYMPHONY çalışması, böbrek transplant alıcılarında standart doz rejimlerine kıyasla düşük doz immünesüpresif rejimlerin daha iyi güvenlik ve etkinlik tedavi profillerini göstermiştir (4).

Yüksek riskli transplant alıcıları belirlenebilir, ancak kesin bir tahmin modeli mevcut değildir. Bir ilaç rejimi oluştururken immünesüpresanların yan ve toksik etkilerini en aza indirmek için aşağıdakiler dikkate alınmalıdır:

- endikasyon
- ilişkili hastalık
- hastanın özellikleri
- ilacın farmakokinetik profili
- birlikte uygulanan immünesüpresif tedavi
- diğer ilaçlar

Risk modellerinin geliştirilmesini ve terapötik rejimlerin sürekli değerlendirilmesini içeren eşzamanlı risk yönetimi, daha iyi klinik etkilige ve hastaların daha iyi yaşam kalitesine yol açar (5). Düşük bir terapötik indeks, yüksek ilaç-ilac etkileşimleri potansiyeli, şiddetli toksisite ve immünesüpresif ilaçların farmakokinetik değişkenliği, immünesüpresyonun etkililiğini ve güvenliğini ve dolayısıyla hasta ve greftin uzun vadeli sağkalımını iyileştirmek için risk yönetiminin uygulanmasında göz önünde olmalıdır (6, 7).

Terapötik ilaç monitörizasyonu (TİM) ilaç etkinliği ve toksikasyonunda önemli bir araçtır , ancak metabolize edici enzimlerin ve hastaların genetik polimorfizmi gibi farklı faktörlerin neden olduğu belirgin farmakokinetik değişkenlik nedeniyle yetersiz bir araçtır. Bu nedenle, paralel terapötik, biyokimyasal ve klinik izleme, optimal tıbbi sonuçları sağlayan transplant alıcılarında tedaviyi başarılı bir şekilde optimize edebilir ve bireyselleştirebilir (8, 9).

Seçilen biyokimyasal biyobelirteçlerin izlenmesi, erken organ hasarını, immünosupresif tedavinin olumsuz etkilerini ve / veya organ reddini gösterebilir. Bu nedenle, tedavi güvenlik profilinin ortaya konmalıdır (10). Organ hasarının standart biyokimyasal belirteçleri, trnasplant alıcılarında biyokimyasal izlenmenin önemli bir parçasıdır, ancak, spesifik belirteçler bulma konusunda sürekli bir eğilim vardır (11, 12).

Transplantasyonda İmmünosupresif Protokol

Gelişen İmmunoloji bilimi ve yeni ilaçlar, transplant hastalarında, daha uzun greft sağkalımı ve daha iyi yaşam kalitesi sağlamıştır. Ayrıca, uzun süreli immünsüpresif tedavide bir öncelik, greft sağkalımı için fırsat vermek, aynı zamanda yan etkilerin azaltılmak ve etkinlik ve güvenlik rejimlerinin uygun şekilde değerlendirmektir (4).

İmmünsüpresif rejim, her zaman hastalığın tipi, ilaçların özellikleri ve hasta ile ilişkili olarak seçilen birkaç immünosupresif ilacın kombinasyonudur. Fırsatçı mikrobiyal enfeksiyonlar ve onkojenik virüslerin neden olduğu kanserler, immünsüpresif tedavide önemli yan etkileri temsil eder (7).

En yaygın olarak kullanılan immünosupresif ilaçların sık görülen yan ve toksik etkileri Tablo I'de verilmektedir. Çok sayıda çalışmada, mikofenolat mofetilin, takrolimusun neden olduğu böbrekler, karaciğer ve kalp üzerindeki toksik etkilere karşı koruyucu etkinliği doğrulanmıştır (13, 14).

Bir immünosupresif protokol altındaki hastalarda standart biyokimyasal parametrelerin düzenli olarak izlenmesi, immünosupresif doz ayarlamalarına ve immün baskılayıcı tedavinin olumsuz etkilerinin değerlendirilmesine yardımcı olmaktadır (15, 16) .

İmmünsüpresif ilaçlar için ideal terapötik rejimi bulmak, mevcut biyobelirteçlerin bilgisi, duyarlılıkları ve yeni keşfedilen biyobelirteçlerin ortaya konulmasıyla mümkün olacaktır. İmmünsüpresif tedavi alan hastaların biyokimyasal takibi sırasında, üç tip biyobelirteç tartışılmaktadır: rejeksiyon riski ile ilişkili olanlar (alloreaktivite / tolerans) ve bir immünosupresif protokole bireysel yanıtı gösterenler(2, 7, 17). İmmünsüpresif tedavinin modern risk yönetimi, önemli bir tahmin faktörü olarak biyobe-

İrteçler ile birlikte farmakokinetik ve farmakoekonomik yaklaşımı içerir. Yeni biyobelirteçlerin daha fazla duyarlılık ve özgüllükle tanımlanması ve bunların matematiksel bir modele entegrasyonu, optimal bir klinik sonuca ulaşmanın bir yoludur (18).

Tablo I: İmmünsüpresif ilaçların yan etki ve toksisitelerine genel bakış

İmmünsüpresif İlaçlar	Yan Etki	Toksisite
Takrolimus	Hipertansiyon,tremor,baş ağrısı,nöralji,periferik nöropati	Nefrotoksisite Hepatotoksisite Kardiyotoksisite Nörotoksisite
Siklosporin	Hipertansiyon,hiperlipidemi, tremor, başağrısı, nöralji, periferik nöropati, hirsütizm, gingivitis, hipomagnezemi, dişeti hiperplazi	Nefrotoksisite Hepatotoksisite Kardiyotoksisite Nörotoksisite
Mikofenolat Mofetil	Gastrointestinal (abdominal ağrı,bulati kusma,ishal), hematolojik (anemi, lökopeni)	Embriyonal-fetal toksisite Nörotoksisite
Sirolimus	Hiperlipidemi, ödem, anemi, protienüri, trombotik mikroanjyopati, pnömonit	Nefrotoksisite
Kortikosteroidler	Enfeksiyona duyarlılık, yara iyileşmesinde gecikme, çocuklarda büyüme geriliği,osteoporoz,aseptik nekroz,katarakt, glukoz intoleransı,gastrik ülser,obezite	Hepatotoksisite
Monoklonal Antikorlar	Enfeksiyonlar, maligniteler, ürtiker, emezis, bronkospazm	

Posttransplant Biyomarkerlar ve Risk Yönetimi

Böbrek fonksiyonu, serum kreatinin, üre, potasyum, sodyum, kalsiyum seviyeleri ve ayrıca albümin, a1- ve b2-mikroglobulin idrar seviyeleri dahil olmak üzere standart biyokimyasal parametrelerle tahmin edilebilir.

Bu parametreler böbrek hasarının varlığını doğrulayabilirler, ancak hasarın mekanizmalarını ve yerlerini yeterli hassasiyetle ortaya çıkarmazlar. Bu, yeterli bir tıbbi reaksiyona yol açabilecek daha spesifik erken hücre hasarı biyobelirteçlerinin araştırılması için bir göstergedir (19). Serum kreatininin ilk dezavantajı, serum konsantrasyonunun yaşa, cinsiyete, kas kütlesine, kas metabolizmasına, birlikte uygulanan ilaçlara ve hidrasyon durumuna bağlı olmasıdır. Ayrıca, önemli miktarda böbrek fonksiyonu

kaybedilene kadar serum kreatinin konsantrasyonları değişmeyebilir. Dahası, transplantasyondan sadece birkaç gün sonra, kararlı durum dengesine ulaşıldığında, serum kreatinin konsantrasyonu böbrek fonksiyonunun doğru durumunu gösterir (20). Birlikte kullanılan ilaçlar ve bazı durumlarda, serum kreatinin konsantrasyonunu etkilenebilmektedir.(Tablo II)

Tablo II: Serum kreatinin düzeylerine etki eden faktörler

	Mekanizma	
	Kreatinin düşürenler	Kreatinin arttıranlar
Faktörler	Trimetoprim Ranitidin	Finofibratlar Rabdomiyoliz Et tüketimi

Organ nakli alıcılarının risk yönetimi, akut veya kronik böbrek ve karaciğer hasarının erken dönem biyobelirteçlerinin kullanılmasını da gerektirir. Bu, klinik sonuçlar için daha iyi bir prognoz sağlayabilir ve tıbbi maliyetleri düşürerek yaşam kalitesini iyileştirebilir (21, 22).

Son çalışmalar, biyobelirteçlerin hedefinin, hasarın kesin konumu hakkında zamanında bilgi için özellikle yararlı olacak endikasyonlarla ilişkilendirilmesi olmuştur.

Bazı belirteçler şunlardır: sistatin C (CysC), nötrofil jelatinaz ile ilişkili lipokalin (NGAL), böbrek hasarı molekülü (KIM-1), üriner N-asetilglukozaminidaz (NAG), yağ asidi bağlayıcı protein L (LFABP), mikro RNA'lar (miRNA'lar). Transplantasyon sonrası subseleler düzeyde böbrek fonksiyon bozukluğu mekanizmalarının açıklaması, çok sayıda potansiyel nefrotoksisite biyobelirtecin ortaya konmasına yol açmıştır. İnterlökin (IL) 18'in yanı sıra IL6 ve IL8, tübüler hasarın yeni yüksek duyarlılık belirteçlerinden bazılarıdır ve hasta için tanı ve prognozda katkı sağlayabilmektedir.

Önceki araştırmalar, CysC seviyesindeki artışın, böbrek fonksiyonunun diğer parametrelerinin hala normal seviyede iken gerçekleştiğini göstermiştir (23). Böbreklerde yapısal hasarın mevcut olabileceği ve tersine çevrilebilir fonksiyonel hasardan bağımsız olarak tespit edilebileceği, ancak her ikisinin de erken teşhis ve müdahale gerektirdiği veya aksi takdirde geri dönüşü olmayan hasara neden olabileceği unutulmamalıdır. CysC'nin rutin klinik uygulamada kullanılması, mevcut hasarın doğasının daha iyi anlaşılmasını ve yorumlanmasını sağlar ve risk yönetimi planına yardımcı olur (23, 24).

Andersen ve ark. (25), özellikle glomerüler filtrasyon hızında (GFR) sadece orta derecede bir düşüşün olduğu durumlarda, plazma kreatinine kıyasla böbrek fonksiyonunun daha hassas bir belirteci olarak CysC'nin kullanılmasını önermektedir. CysC, böbrek yetmezliğinin tanısında avantaj sağlayabilir. Özellikle böbrek transplantasyonundan sonra, CysC enzimatik ölçümleri, yetişkinlerde böbrek transplantasyonundan sonra erken GFR bozulmasını tespit edebilir. Astenazi ve ark. CysC, NGAL, osteopontin üzerine odaklanmıştır, klusterin ve a-glutasyon S-transferaz ve bu biyobelirteçlerin önemli klinik sonuçlarını tahmin edip edemeyeceğini belirlemeyi amaçlamıştır (26). Wei ve ark. (24) ayrıca serum ve idrar CysC düzeylerinin böbrek fonksiyonunun hassas belirteçleri olduğunu da gösterdi. Böbrek hasarı belirteci olarak CysC seviyesi, hastaların özellikleri ve analitik testler ile bilirubin plazma seviyesi gibi faktörler dikkate alınarak düşünülmelidir. Serum bilirubin ve CysC'deki artış aynı zamanda karaciğer hasarına işaret edebilmektedir.

Nötrofil jelatinaz ile ilişkili lipokalin, nötrofiller ve diğer epitel hücreleri (agregasyon proksimal tübül zincirleri dahil) boyunca büyüyen lipokalin ailesinin bir proteindir. NGAL, böbrek fonksiyonunun yeni ve çok hassas, spesifik ve ümit verici bir biyobelirteci olarak 2008'de ortaya çıktı (27). Önceki çalışmalar, NGAL izleminin renal disfonksiyonun önemli bir prediktörü olduğunu, farklı akut böbrek hasarlarında ve çeşitli klinik böbrek disfonksiyonu durumlarında çok daha erken reaksiyon göstermektedir (28-30). Birden fazla klinik durumu içerecek daha büyük kohortlar, NGAL konsantrasyon ölçümlerinin duyarlılığını ve özgüllüğünü ve rutin klinik uygulamaya girişinin farmakoekonomisini doğrulayabilir. Önemli ölçüde özgüllük ve tam duyarlılıkla serum NGAL seviyesinin ölçülmesinin, böbrek greftinden sonra akut böbrek yetmezliği insidansını tahmin etmeyi mümkün kıldığını gösteren çok sayıda çalışma vardır (28).

Önceki çalışmalar ayrıca, NAG idrar aktivitesinin izlenmesinin erken proksimal tübül hasarının değerlendirilmesinde (31) ve graft sağkalımını öngörmede yararlı olduğunu göstermiştir (32, 33).

Nöronal hasarın teşhisi, fonksiyonel testlerden, elektrofizyolojik ölçümlerden ve dokunun histo-patolojik analizinden elde edilen verilerin bir kombinasyonu kullanılarak gerçekleştirilir. Nörotoksite, bir dizi yaygın ilaçla ilişkilendirilmiştir, ancak nöronal hasarı tespit etmek için etkili ve doğru yöntemler hala eksiktir. İki grup nörolojik hasar biyobelirteci vardır: sıvı bazlı ve protein bazlı.

Biyolojik sıvı bazlı belirteçler (serum, plazma, idrarda ve beyin omurilik sıvısında bulunur) gibi minimal invaziv tekniklerle ölçülebilen biyo belirteçler, daha iyi tanı ve tedavi değerlendirmeleri için fırsat sağlayabilir (34). Sinir dokusu hasarı ile ilişkili birkaç biyobelirteç, klinik uygulamada

rutin kullanım için onaylanmıştır, ancak bunlar, prediktif klinik değeri göstermede başarısızdır.

Ek olarak, nöral hücrelerdeki gen ekspresyonu, hücreler hasar gördüğünde değiştirildiğinden, biyo-sıvılar, hücre RNA'daki değişiklikleri tanımlamak için bir fırsatı temsil eder. Umut verici nörotoksiste biyobelirteçlerinden bazıları Tablo III'te listelenmiştir. Bu biyobelirteçler, nörotoksiste ile ilişkili spesifik nöral hasar türlerini gösterir (34).

Tablo III: Nöral hasar biyomarkerları

Protein bazlı biyobelirteçler	Etki
GFAP (glial fibriller asidik protein)	Tüm nöral tip hasar belirteci
MAP-2 (mikrotubul -ilişkili protein)	Dendritik hasar belirteci
F2-İsoPs (F2-iso prostanlar)	Oksidatif hasarın indirekt belirteci
MBP (miyelin bazlı protein)	Miyelin hasarı belirteci
Nörofilament	Aksonal hasar belirteci

SONUÇ

Modern immünsüpresif protokoller, daha yüksek greft sağkalım oranları ve tıbbi maliyetleri en aza indirerek hastalarda daha iyi yaşam kalitesi sunmaktadır.

Terapötik ilaç monitörizasyonu (TİM), transplant alıcılarında akılcı farmakoterapinin temelidir. Yine de TİM, genetik polimorfizmler ve ilaç farmakokinetik değişkenliği nedeniyle optimal tedavi sonuçlarına ulaşmak için yetersiz bir araçtır. Bu, beklenmedik klinik yanıtlara yol açabilir. Genel olarak, düzenli biyokimyasal izleme, risk yönetiminde gerekli olabilecek greft ve hasta durumuna ilişkin bilgi sağlayabilir. Rejeksiyonun veya immünosüpresif ilaçların toksik etkilerinin erken ortaya konulması hastalar için önemlidir.

Erken tıbbi yanıt, daha iyi klinik sonuçlar ve daha düşük tedavi maliyetleri anlamına gelir. Hücresel hasar seviyesindeki değişiklikleri ve bunların klinik uygulamaya girişini gösterebilecek daha iyi duyarlılık ve özgüllük ile yeni biyobelirteçler bulmak, daha iyi maliyet / fayda ve maliyet / etkinlik oranları ile gerekçeleştirilebilir. Bu nedenle, belirli koşullar altında rutin pratikte yeni biyobelirteçlerin kullanılmasına yol açabilecek araştırmalar son derece önemlidir.

REFERANSLAR

1. Tedesco-Silva H, Peddi VR, Sanchez-Fructuoso A, Marder BA, Russ GR, Diekmann F, et al. Open-Label, Randomized Study of Transition From Tacrolimus to Sirolimus Immunosuppression in Renal Allograft Recipients. *Transplant Direct* 2016; 2: e69.
2. Brunet M, Shipkova M, van Gelder T, Wieland E, Sommerer C, Budde K, et al. Barcelona Consensus on Bio-marker-Based Immunosuppressive Drugs Management in Solid Organ Transplantation. *Ther Drug Monit* 2016; 38: 1–20.
3. Nashan B, Abbud-Filho M, Citterio F. Prediction, prevention, and management of delayed graft function: where are we now? *Clin Transplant* 2016; 30: 1198–208.
4. Ekberg H, Bernasconi C, Nidek J, Yussim A, Mjornstedt L, Erken U, et al. Cyclosporine, tacrolimus and sirolimus retain their distinct toxicity profiles despite low doses in the Symphony study. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 2004–10.
5. Jones-Hughes T, Snowsill T, Haasova M, Coelho H, Crathorne L, Cooper C, et al. Immunosuppressive therapy for kidney transplantation in adults: a systematic review and economic model. *Health Technol Assess* 2016; 20: 1–594.
6. Basta-Jovanovic G, Bogdanovic Lj, Radunovic M, Prostran M, Naumovic R, Simic-Ogrizovic S, et al. Acute Renal Failure – A Serious Complication in Patients After Kidney Transplantation. *Curr Med Chem* 2016; 23: 2012–7.
7. Katabathina V, Menias CO, Pickhardt P, Lubner M, Prasad SR. Complications of Immunosuppressive Therapy in Solid Organ Transplantation. *Radiol Clin North Am* 2016; 54: 303–19.
8. Dharnidharka VR, Schnitzler MA, Chen J, Brennan DC, Axelrod D, Segev DL, et al. Differential Risks for Adverse Outcomes 3-Years after Kidney Transplantation Based on Initial Immunosuppression Regimen: A National Study. *Transpl Int* 2016; 29: 1226–36.
9. Shihab F, Christians U, Smith L, Wellen JR, Kaplan B. Focus on mTOR inhibitors and tacrolimus in renal transplantation: pharmacokinetics, exposure-response relationships, and clinical outcomes. *Transpl Immunol* 2014; 31: 22–32.
10. Brunkhorst LC, Fichtner A, Hcker B, Burmeister G, Ahlenstiel-Grunow T, Krupka K, et al. Efficacy and Safety of an Everolimus- vs. a Mycophenolate Mofetil-Based Regimen in Pediatric Renal Transplant Recipients. *PLoS One* 2015; 10: e0135439.
11. Clarke JI, Dear JW, Antoine DJ. Recent advances in biomarkers and therapeutic interventions for hepatic drug safety – false dawn or new horizon? *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15: 625–34.

12. Beck J, Oellerich M, Schulz U, Schauerte V, Reinhard L, Fuchs U, et al. Donor-Derived Cell-Free DNA Is a Novel Universal Biomarker for Allograft Rejection in Solid Organ Transplantation. *Transplant Proc* 2015; 47: 2400–3.
13. Ferjani H, Timoumi R, Amara I, Abid S, Achour A, Bacha H, et al. Beneficial effects of mycophenolate mofetil on cardiotoxicity induced by tacrolimus in wistar rats. *Exp Biol Med (Maywood)* 2015; pii: 1535370215616709.
14. Ferjani H, El Arem A, Bouraoui A, Achour A, Abid S, Bacha H, et al. Protective effect of mycophenolate mofetil against nephrotoxicity and hepatotoxicity induced by tacrolimus in Wistar rats. *J Physiol Biochem* 2016; 72:133–44.
15. Velickovic-Radovanovic R, Mikov M, Catic-Djordjevic A, Stefanovic N, Stojanovic M, Jokanovic M, et al. Tacrolimus as a part of immunosuppressive treatment in kidney transplantation patients: sex differences. *Gend Med* 2012; 9: 471–80.
16. Mika A, Stepnowski P. Current methods of the analysis of immunosuppressive agents in clinical materials: A review. *J Pharm Biomed Anal* 2016; 127: 207–31.
17. Muhetaer G, Takeuchi H, Unezaki S, Kawachi S, Iwamoto H, Nakamura Y, et al. Clinical significance of peripheral blood lymphocyte sensitivity to glucocorticoids for the differentiation of high-risk patients with decreased allograft function after glucocorticoid withdrawal in renal transplantation. *Clin Ther* 2014; 36: 1264–72.
18. Dewitte A, Joann.s-Boyau O, Sidobre C, Fleureau C, Bats ML, Derache P, et al. Kinetic eGFR and Novel AKI Biomarkers to Predict Renal Recovery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 1900–10.
19. Murray PT, Mehta RL, Shaw A, Ronco C, Endre Z, Kellum JA, et al. Potential use of biomarkers in acute kidney injury: report and summary of recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference. *Kidney Int* 2014; 85: 513–21.
20. Jefferies JL, Devarajan P. Early detection of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery. *Prog Pediatr Cardiol* 2016; 41: 9–16.
21. Haasova M, Snowsill T, Jones-Hughes T, Crathorne L, Cooper C, Varley-Campbell J, et al. Immunosuppressive therapy for kidney transplantation in children and adolescents: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2016; 20: 1–324.
22. Wang TJ, Lin CH, Chang SN, Cheng SB, Chou CW, Chen CH, et al. Long-Term Outcome of Liver Transplant Recipients After the Development of Renal Failure Requiring Dialysis: A Study Using the National Health Insurance Database in Taiwan. *Transplant Proc* 2016; 48: 1194–7.
23. Isik Y, Palabiyik O, Cegin BM, Goktas U, Kati I. Effects of Sugammadex and Neostigmine on Renal Biomarkers. *Med Sci Monit* 2016; 22: 803–9.

24. Wei L, Ye X, Pei X, Wu J, Zhao W. Diagnostic accuracy of serum cystatin C in chronic kidney disease: a meta-analysis. *Clin Nephrol* 2015; 84: 86–94.
25. Andersen TB. Estimating renal function in children: a new GFR-model based on serum cystatin C and body cell mass. *Dan Med J* 2012; 59: B4486.
26. Askenazi DJ, Koralkar R, Patil N, Halloran B, Ambalavanan N, Griffin R. Acute Kidney Injury Urine Biomarkers in Very Low-Birth-Weight Infants. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 1527–35.
27. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new marker of kidney disease. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2008; 241: 89–94.
28. Pezeshgi A, Abedi Azar S, Ghasemi H, Kamali K, Esmaeilzadeh A, Haj salimi B, et al. Role of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an emerging biomarker of acute renal failure following kidney transplantation and its correlation with plasma creatinine. *J Renal Inj Prev* 2016; 5: 98–103.
29. Phillips JA, Holder DJ, Ennulat D, Gautier JC, Sauer JM, Yang Y, et al. Rat Urinary Osteopontin and Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Improve Certainty of Detecting Drug-Induced Kidney Injury. *Toxicol Sci* 2016; 151: 214–23.
30. Angeletti S, Fogolari M, Morolla D, Capone F, Costantino S, Spoto S, et al. Role of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in the Diagnosis and Early Treatment of Acute Kidney Injury in a Case Series of Patients with Acute Decompensated Heart Failure: A Case Series. *Cardiol Res Pract* 2016; 2016: 3708210.
31. Cvetkovi T, Vlahovi P, Āorjevi V, Zvezdanovi L, Pa v lo vi D, Koci G, et al. The significance of urinary markers in the evaluation of diabetic nephropathy. *J Med Bio chem* 2008; 27: 376–82.
32. Kwiatkowska E, Doman'ski L, Bober J, Kłoda K, Safranow K, Szyman'ska-Pasternak J, et al. N-acetyl-beta-glucosaminidase urine activity as a marker of early proximal tubule damage and a predictor of the long-term function of the transplanted kidneys. *Acta Biochim Pol* 2014; 61: 275–80.
33. Stefanovi NZ, Cvetkovi TP, VeliKOVÍ–Radovanovi RM, Jevtovi–Stoimenov TM, Vlahovi PM, Stojanovi IR, Pavlovi DD, et al. Pharmacogenetics may influence tacrolimus daily dose, but not urinary tubular damage markers in long-term period after renal transplantation. *J Med Bio chem* 2015; 34: 422–30.
34. Roberts RA, Aschner M, Calligaro D, Guilarte TR, Hanig JP, Herr DW, et al. Translational Biomarkers of Neurotoxicity: A Health and Environmental Sciences Institute Perspective on the Way Forward. *Toxicol Sci* 2015; 148:332–40.



BÖLÜM 4

COVID-19 PANDEMİ DÖNEMİNDE ACİL SERVİSE BAŞVURAN BÖBREK NAKLİ OLAN HASTALARININ ÖZELLİKLERİ

Cem Gün¹

¹ Dr. Öğretim Üyesi, Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı,
Orcid id: 0000-0001-5907-5056

Giriş

2019 yılının sonunda ortaya çıkan ve tüm dünyayı etkileyen COVID-19 hastalığı SARS-Cov-2 virüsünün sebep olduğu başta akciğerler olmak üzere multisistem etkilenmeye sebep olan bir hastalıktır. Genellikle semptomsuz veya hafif semptomlar kliniğe hakim olmasına rağmen, ciddi solunum yetmezliği, tromboz, pulmoner emboli, akut böbrek yetmezliğine sebep olabilir (Ciotti ve ark, 2022; Huang ve ark, 2020). Hastalığın kliniği, hastanın yaşına, virüs yüküne, ek hastalıklarına, kullandığı ilaçlara, immunitesine ve vücut kitle indeksine bağlı değişebilmektedir (Sekine ve ark. 2020). Yapılan çalışmalarda %20 oranında hastanın kliniğin orta ve ciddi klinik bulgularının olduğu, mortalitesinin %1 ile %7,5 arasında değiştiğini belirtmektedir, kritik hastalar arasındaki mortalite oranı %49 tespit edilmiştir (Wu ve McGoogan 2020; Onder ve ark, 2020). Böbrek nakli olan hasta, kullandıkları immun baskılayıcı ilaçlardan dolayı virüs ve bakteriyel ajanlara karşı normal popülasyona göre daha hassas olurlar. Literatüre baktığımızda, böbrek nakli olan hastaların COVID-19'a bağlı klinik tabloları daha ciddi ve mortaliteleri daha yüksektir (Husain ve ark, 2020; Mahalingasivam ve ark, 2021).

Ülkemizde en sık nakli gerçekleştirilen organ (canlı veya kadavradan) böbrektir. Son dönem böbrek yetmezliği tanılı hastaların sayıları ülkemizde ve dünya genelinde giderek artmaktadır (Collins ve ark, 2015). Son dönem böbrek yetmezliği hastalarının tedavileri hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek transplantasyonudur. Bu üç tedavi şekline bakıldığında böbrek transplantasyonu yaşam kalitesini arttırmasıyla ve uzun sağ kalım süresiyle en etkili tedavi yöntemidir (Djamali ve ark 2003). Ülkemizde böbrek transplantasyonu 1975 yılında başlamış olup, günümüze kadar nakil yapılan merkez sayısı ve hasta sayısı artmıştır. Dünya Sağlık Örgütü Covid-19 pandemisini ilan ettikten sonra (2020'in ilk çeyreği) ülkemizde de dünyadaki gibi transplantasyon vakalarında azalma olmuştur. Sars-Cov-2 sebebiyle herşey gibi sağlık sektöründe çok etkilendi. Organ bağıışı, alıcı ve vericilerin değerlendirilmesi, nakil süreci, ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası bakım, hasta ve hasta yakınlarının yönetimini etkilemiştir. (Kumar ve ark, 2020). Nakil gerçekleştiren Sağlık kuruluşları , Pandemi döneminde, nakiller de bir gecikme olmaması, sağlık çalışanları ve hastalara bulaşı önlemek, en iyi şartlarda nakil gerçekleştirebilmek için yayınlanan kılavuzlar doğrultusunda organ nakli programlarını devamlılığını sağlamıştır. Organ naklinde gelişen önemli engellerden birisi de, COVID-19 gibi bulaşıcı bir hastalığın ortaya çıkmasıyla, verici ve alıcı da görülen ve görülme riski olan bulaşıcı hastalıklardır. Nakil operasyonlarını yüksek bir oranda azaltmıştır. (Fidan ve ark, 2020)Ülkemizde 2018 ve 2019 yıllarında 7737 kişiye böbrek nakli yapılmışken, 2020-2021 yıllarında bu sayısı 5294'e gerilemiştir (Sağlık Bakanlığı, 2021). Ayrıca

diğer planlı cerrahi müdahalelerin ve poliklinik kontrol sıklığının azaltılması genel cerrahi öneri olarak sunulmaktadır (Alimoğlu ve Erol, 2020). İmmün sistemi daha etkili baskılayan ilaçların kullanımı, nakil yapılan merkezlerin artması, yaşam beklentisinin artması, ek hastalığı olan ve daha yaşlı popülasyona da nakil işlemlerinin yapılabilmeye başlanması dolaylı olarak acil servislere nakil hastalarının başvurusunu arttırmıştır.

Son dönem böbrek yetmezliği hastalarının acil servise başvuru oranları genel popülasyona oranla 6 kat daha fazladır. Özellikle COVID-19 pandemi döneminde böbrek nakli olan hastaların acil servise gelme oranları hakkında yeterli çalışma bulunmamaktadır. İmmünsüpresan ilaç kullanan bu hastaların viral ve bakteriyel enfeksiyonlara yakalanma oranları daha yüksektir ve bu hastaların ek hastalıkları da genel popülasyona oranla daha fazladır (Hollisaaz ve ark, 2007; Pereira ve ark, 2020). COVID-19 açısından baktığımızda immünsüpresan kullanan hastaların enfekte olma ve bulaştırma açısından daha risklidir. Genel popülasyonda virüsün aktif taşıma bulaşma riski ortalama 20 gündür, böbrek nakli olan hastalarda bu ortalama 28 gündür. Fakat sitokin fırtınasının sebep olduğu şiddetli pnömoni yaşayan ve genel durumları kötüleşen hastalara oranla da daha az sitokin fırtınasına girmektedir (Kataria ve ark, 2020; Gonzalez ve Ciancio, 2020). Tek merkezli bir çalışmada böbrek nakli olan hastaların ilk 1 ay içerisinde acil servise başvuru oranı %31 olarak bulunmuştur. (McAdams-Demarco ve ark, 2012). Acil servislerde bu vakalara diğer bölümlerle (Enfeksiyon hastalıkları, İç Hastalıkları, Organ nakil birimi) koordineli multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir. Bu çalışmanın amacı pandemi döneminde böbrek nakli olan hastaların acil servise hangi şikayetlerle başvurduklarını, hangi tanıları aldıklarını ve hastalığın seyrini tespit edip acil servis hekimlerinin nelere dikkat etmesi gerektiğini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Acıbadem Üniversitesi Atakent Hastanesi Acil Servis kayıtları incelenerek retrospektif, girişimsel olmayan çalışma olarak planlanmış ve gerçekleştirilmiş. Etik Kurul onayı Acıbadem Üniversitesi'nden alınmıştır. Acıbadem Atakent Hastanesi acil servisine yıllık 50,000 hasta başvurmaktadır. Covid-19 salgını döneminde 1 Ocak 2020 ve 1 Ocak 2022 tarihleri arasında acil servise başvuran böbrek nakli olan hastaların dosyaları ve kayıt sistemindeki bilgileri çalışmada incelenmiştir. 18 yaşından büyük ve sistem veya dosyada bilgileri eksiksiz bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, acil servise başvuru semptomları, kan basıncı, ateşi, solunum sayısı, nabızı, oksijen satürasyonu, acil serviste istenilen kan tetkikleri ve görüntüleme tetkikleri, nakil yapıldıkları tarih, nakil sebebi, eşlik eden ek hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, tekrarlayan başvuru sayıları, acil servis başvurusu sonrası ne olduğu (ayaktan tedavi, hastaneye yatış, yoğun bakıma yatış, ameliyat,

ölüm), tanıları kaydedildi. Aynı şikayetle tekrar başvuru yapanlar 1 defa kayıt altına alındı.

Sürekli değişkenlerin normal dağılımını incelemek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren verilerin ortalamaları ve standart sapmaları; betimleyici istatistikleri oluşturmak için normal dağılmayan verilerin medyan, minimum ve maksimum değerleri hesaplanmıştır. Normal dağılım göstermeyen iki grubu karşılaştırmak için Mann Whitney U testi uygulandı. Kategorik değişkenlere Ki-kare ve Fisher's Exact testi uygulandı ve sonuçları gözlem sayıları ve yüzde değerleri olarak sunuldu. İki taraflı p değeri 0,05'ten küçükse sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Bu çalışmada verilerin analizleri SPSS 19 programı aracılığı ile gerçekleştirilmiştir.

Bulgular

1 Ocak 2020 ve 1 Ocak 2022 tarihleri arasında acil servise başvuran 92 böbrek nakli yapılmış hasta tespit edildi. 46'sı (%50) erkek, 46'sı (%50) kadın olmak üzere 92 hastanın kayıtları incelendi. Yaş ortalaması $41,23 \pm 18,2$ idi. Hastaların %8,69'una (n:8) kadavradan, diğerlerine canlı vericiden böbrek nakli yapılmıştı. %87,9'u immün baskılama için ilaç kullanıyordu. Acil servise başvuru şikayetleri ile tedavi şekilleri arasındaki bağlantı Tablo 1'de verilmiştir. Acil servise geldiklerinde bakılan, kan basıncı, oksijen saturasyonu, solunum sayısı, ateşi ile hasta prognozları arasındaki ilişki Tablo 2'de verilmiştir. Hastaların %38,0'sinin acil serviste müdahaleleri tamamlandıktan sonra taburcu edilerek ayaktan tedavileri sağlandığı tespit edildi.

Hastaneye yatırılarak tedavi verilen %62,0 hastadan %9,8'i yaşamını yitirdi. Böbrek nakli olan hastalarda görülen ölümlere yaş ve vital bulguların etkisi için yapılan tekli lojistik regresyon analizinde sistolik tansiyon ($p=0,043$), ateş ($p=0,042$) ve nabız ($p=0,017$) değişkenlerinin mortaliteye etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Yaş, diastolik tansiyon ve oksijen saturasyonu değişkenlerinin mortaliteye etkisinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$). Hastalardan istenilen tetkikler Tablo 1 de bulunmaktadır. Hastaların acil serviste aldıkları tanıları; 1- Solunum Yolu Enfeksiyonu-Covid-19 dahil %42,3 (n=39), 2- Genitoüriner Sistem Enfeksiyonu %23,9 (n= 22), 3- Gastroenterit %10,8 (n=10), 4- Organ Reddi %8,6 (n=8) 4- Serebrovasküler Hastalık %3,2 (n=3) 5- Covid-19 %16,3 (n=15) dur.

Tartışma

Böbrek nakli vakaları ülkemizde sayı olarak giderek artmaktadır. Böbrek nakli sonrası hasta sağ kalımı ile ilgi sonuçların olumlu yönde gelişmesiyle hastalar ve vericiler bu tedavi yöntemine daha fazla başvur-

maktadır. Artan bu nakil sayılarıyla birlikte, nakil sonrası kullandıkları ilaçlar ile enfeksiyonlara karşı daha duyarlı hale geldikleri için bu hastaların acil servislere başvuru sayıları da giderek artmıştır (Venkat ve ark, 2004). Hastalar özellikle nakilden sonraki bir ayda gerek erken süreç operasyon komplikasyonları gerekse kullandıkları immün baskılayıcı ilaçlardan dolayı, en hassas dönemlerindedirler. Taburculukları sırasında gelişebilecek her türlü şikayet veya semptomda, ivedilikle hastaneye başvurmaları konusunda uyarılırlar ve gelişebilecek komplikasyonlar hakkında bilgilendirilirler. Bu başvurular Organ nakil birimlerine olsa da, genellikle acil servislere olmaktadır (Kartal ve ark, 2009).

Böbrek nakli olan hastalar kullandıkları immün baskılayıcılar nedeniyle enfeksiyona daha açık hale gelirler. COVID-19 pandemi döneminde acil servise başvuran bu grup hastalarda yapılan diğer çalışmalarda da benzer olarak idrar yolu enfeksiyonu sıklıkla görülmektedir (Fiorentino ve ark, 2019). Böbreğin yeni lokalizasyonu ve kullanılan ilaçlar, basit bir idrar yolu enfeksiyonunu ciddi ve komplike bir vaka haline getirebilir. Bu durum organ reddine ve ölüme kadar ilerleyebileceğinden enfeksiyon gelişen hastalar mutlaka yakın takip edilmelidir (Castro Rodrigues ve ark, 2017). Uzun süre profilaksi kullanımı, asemptomatik bakteriüriyi tedavi etme isteği ve antibiyogram bakılmaksızın kullanılan antibiyotikler maalesef dirençli mikroorganizmalar oluşmasına yol açmaktadır (Fiorentino ve ark. 2019).

Böbrek nakli sonrası birçok komplikasyon görülmekle birlikte en çok korkulanı rejeksiyondur. İlk 1 ayda görülen rejeksiyonlar genellikle cerrahi işlem kaynaklıdır. İlk bir yılda oluşan rejeksiyon sebepleri, ilaç uyumsuzluğu ve T lenfositlerin (sitotoksik) sebep olduğu rejeksiyonlardır. Sık enfeksiyonlar, ilaç toksisitesi, kronik organ hasarı ve sık rejeksiyon atakları geç greft kaybına yol açmakta ve proteinüri ile giderek artan kreatinin seviyeleri görülmektedir (Tugmen ve ark, 2019). Acil servise başvuran böbrek nakli olan hastaların %6,5'i (toplam organ reddi tanısı alanların %80'i) organ reddi tanısını nakilden sonraki 6 ay içerisinde almaktadır. İleri evre COVID-19 hastalarında akut böbrek yetmezliği olasılığının daha fazla olduğu ve hastaların yaklaşık 1/5 ve 1/3 oranında yoğun bakım ihtiyacı olduğu daha önceki çalışmalarda saptanmıştır. (Richardson ve ark 2020). COVID-19 enfeksiyonu geçiren vakaların yarısına yakınında proteinüri olduğu 1 çalışmada bildirilmiştir (Cheng ve ark, 2020). Covid-19'lu Böbrek nakli olan hastalarda proteinürinin de akut böbrek yetmezliği olan hastalara aynı veya daha fazla bir insidansa sahip olduğu belirtilmiştir (Banerjee ve ark, 2020). Akut böbrek yetmezliğinde proteinürinin sebebi, hemodinamik bozulmalara sekonder olarak mı yoksa SARSCoV-2'nin sebep olduğu enflamatuvar sürecin olduğu direk enfeksiyon mu olduğu belirsizdir.

Nakil yaşı ortalamasının son yıllarda artmasıyla hastalarda komorbid sorunlara daha fazla rastlanmaya başlanmıştır. Çalışmadaki hastaların %19,5'inde koroner arter hastalığı, %23,9'unda diyabetes mellitus, %30,4'ünde ise hipertansiyon ek hastalık olarak saptanmıştır. Kontrolsüz olan her ek hastalık kronik süreçte greft kaybına sebep olabilir veya sağ kalım süresini kısaltabilir (Liu ve ark, 2020). Bunun nedeni böbrekte mikrodolaşımın greftin uzun süreli etkinliğinde çok önemli olmasıdır. Dolaşım bozukluğuna ve kronik inflamasyona sebep olan hastalıklar prognozu negatif yönde etkilemektedir (Voora ve Adey, 2019). Diyabet, Son dönem böbrek yetmezliği tanılı hastaların yaklaşık %40'ına eşlik eder ve sadece damarsal patolojilere değil, enfeksiyona yatkınlığı da artıran bir hastalıktır (Suthanthiran ve Strom, 1994).

2007 – 2017 yılları arasında pandemi öncesi dönemde yapılan bir araştırmada böbrek nakli olan hastaların acil servise başvurusunda toplam solunum yolu enfeksiyonu tanı oranı %23,5 bulunmuştur (Mihçioğur ve ark, 2019). Bizim çalışmamızda da ise bu oran %42,3 olarak bulunmuştu. Bu farkın nedeni diğer solunum yolu enfeksiyonlarına ek olarak görülen Covid-19 enfeksiyonudur. Başvuru semptomlarına baktığımızda ise bu çalışmadaki hastaların %7,5'inde ateş saptanırken bizim çalışmamızda bu oran %47,8 bulunmuştur. Buradaki farklılığın nedeni pandemi döneminde bağışıklık sisteminin baskılanması olabileceği gibi bu dönemde mecbur olmadıkça evden çıkmayan hastaların ancak klinik olarak kötüleştiği zaman acil servislere başvurması da olabilir. Bu sebeplerin neden olabileceği bir farklı sonuç da rejeksiyon oranlarında görülmektedir. Pandemi öncesi verilerde organ reddi oranı %2,8 görülmesine karşılık çalışmamızda %8,6 saptanmıştır (Yang ve ark, 2020).

COVID-19 salgını sırasında organ nakillerinin azalmasında, sebeplerinin inceleyen bir çalışmada, en yaygın sorunun (yaklaşık %60'i) hastaların isteksizliği olduğu saptanmıştır. (Lentine ve ark, 2020). Böbrek nakli bekleyen hastaların, nakil sonrasındaki endişeleri incelendiğinde; %83'ü enfeksiyon kaparsa, mevcut halinden daha kötü olacağını düşünüyordu, %41'i hastanedeki diğer hastalardan enfeksiyon kapacağını düşünüyordu %35'i hastane çalışanlarının kendisi için risk oluşturduğunu düşündüğü saptanmıştır. (Tan ve ark, 2020). Hastaların operasyona olan bu isteksizlikleri ve ameliyatlarını geciktirmeleri, COVID-19 döneminde bekleme listesindeki hastaların ölüm orankarının 2.2 kat gibi artışa sebep olduğu bir çalışmada saptanmıştır. (Boyarsky ve ark., 2020).

Literatüre bakıldığında, COVID-19 tanısı alan ve böbrek nakli olan hastalar daha sık görülmektedir. Bu hastaların izolasyon kurallarına daha fazla dikkat etmeleri gerekmektedir. Kullanılan ilaçlar, sık hastane ziyaretleri, komorbid hastalıklar bu zemini hazırlamaktadır. Covid-19'da görülen yüksek ateş, böbrek nakli olan hastalarda görülmeyebilir (Akalın

ve ark, 2020). Bizim alışmamızda Covid-19 tanılı hastaların ateş ortalaması 37.8  C idi. Bu hastaları değerlendirecek olan acil, enfeksiyon hastalıkları hekimleri ve nefroloji uzmanları Covid-19 tanısı için testlerin daha dikkatli ve yaygın kullanılması önerilebilir.

Sonuç

Gün geçtikçe acil servislerde böbrek nakli olan hastalarla karşılaşma oranı artmaktadır. Bu hastalar en sık enfeksiyon nedeniyle sağlık kuruluşuna başvurmaktadırlar. Özellikle  riner sistem enfeksiyonlarında idrar kültürü ve antibiyogram yapılmasına  zen gösterilmelidir. Üre ve kreatinin değerlerinin acil servislerde görülmesi, hastaların ateşlerinin düşük olsa dahi Covid-19 testi yapılması erken tanı için önemlidir. Organ nakli olmuş hastalar gibi, immün baskılayıcı ilaç kullanan hastalarda, vücutta virüsün daha uzun süre kaldığı unutulmamalıdır. Hasta ve hasta yakınları bu konu bilgilendirilmeli, gerekli önlemler alınmalıdır. Hastaların acil servise başvurularında ilk değerlendirmelerinde, Sistolik/Diyastolik kan basıncında ki, nabız ve ateş değerlerindeki anormallik önemlidir. Bu hastaların hastaneyne kalma oranı ve mortalite oranı yüksek saptanmıştır.

KAYNAKLAR

- Akalin, E., Azzi, Y., Bartash, R., Seethamraju, H., Parides, M., Hemmige, V., Ross, M., Forest, S., Goldstein, Y. D., Ajaimy, M., Liriano-Ward, L., Pynadath, C., Loarte-Campos, P., Nandigam, P. B., Graham, J., Le, M., Rocca, J., & Kinkhabwala, M. (2020). Covid-19 and Kidney Transplantation. *The New England journal of medicine*, 382(25), 2475–2477. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2011117>
- Alimoğlu, O., & Erol, C. I. (2020). COVID-19 pandemisi sırasında genel cerrahi uygulamalarına yaklaşım. *Anatolian Clinic the Journal of Medical Sciences*, 25(Special Issue on COVID 19), 102-110.
- Banerjee, D., Popoola, J., Shah, S., Ster, I. C., Quan, V., & Phanish, M. (2020). COVID-19 infection in kidney transplant recipients. *Kidney international*, 97(6), 1076–1082. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.018>
- Boyarsky, B. J., Po-Yu Chiang, T., Werbel, W. A., Durand, C. M., Avery, R. K., Getsin, S. N., Jackson, K. R., Kernodle, A. B., Van Pilsum Rasmussen, S. E., Massie, A. B., Segev, D. L., & Garonzik-Wang, J. M. (2020). Early impact of COVID-19 on transplant center practices and policies in the United States. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 20(7), 1809–1818. <https://doi.org/10.1111/ajt.15915>
- Castro Rodrigues Ferreira, F., Cristelli, M. P., Paula, M. I., Proença, H., Felipe, C. R., Tedesco-Silva, H., & Medina-Pestana, J. O. (2017). Infectious complications as the leading cause of death after kidney transplantation: analysis of more than 10,000 transplants from a single center. *Journal of nephrology*, 30(4), 601–606. <https://doi.org/10.1007/s40620-017-0379-9>
- Cheng, Y., Luo, R., Wang, K., Zhang, M., Wang, Z., Dong, L., Li, J., Yao, Y., Ge, S., & Xu, G. (2020). Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney international*, 97(5), 829–838. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>
- Ciotti, M., Ciccozzi, M., Pieri, M., & Bernardini, S. (2022). The COVID-19 pandemic: Viral variants and vaccine efficacy. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 59(1), 66-75.
- Collins, A. J., Foley, R. N., Gilbertson, D. T., & Chen, S. C. (2015). United States Renal Data System public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Kidney international supplements*, 5(1), 2–7. <https://doi.org/10.1038/kisup.2015.2>
- Djamali, A., Kendzierski, C., Brazy, P. C., & Becker, B. N. (2003). Disease progression and outcomes in chronic kidney disease and renal transplantation. *Kidney international*, 64(5), 1800–1807. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00270.x>
- Fidan HK, Gülleroğlu KS, Atak Yücel A. (2020) Transplantasyon hastalarında COVID-19 ve immün cevap. Atak Yücel A, Editör. İmmünoloji ve CO-

VID-19. 1. Baskı. Ankara, Türkiye Klinikleri. p.112- 6.

- Fiorentino, M., Pesce, F., Schena, A., Simone, S., Castellano, G., & Gesualdo, L. (2019). Updates on urinary tract infections in kidney transplantation. *Journal of nephrology*, 32(5), 751–761. <https://doi.org/10.1007/s40620-019-00585-3>
- González, J., & Ciancio, G. (2020). Early experience with COVID-19 in kidney transplantation recipients: update and review. *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology*, 46(suppl.1), 145–155. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.S114>
- Hollisaaz, M. T., Aghanassir, M., Lorgard-Dezfuli-Nezad, M., Assari, S., Hafezie, R., & Ebrahimi, M. (2007). Medical comorbidities after renal transplantation. *Transplantation proceedings*, 39(4), 1048–1050. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2007.03.061>
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Husain, S. A., Dube, G., Morris, H., Fernandez, H., Chang, J. H., Paget, K., Sritiharan, S., Patel, S., Pawliczak, O., Boehler, M., Tsapepas, D., Crew, R. J., Cohen, D. J., & Mohan, S. (2020). Early Outcomes of Outpatient Management of Kidney Transplant Recipients with Coronavirus Disease 2019. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 15(8), 1174–1178. <https://doi.org/10.2215/CJN.05170420>
- Kartal, M. G. E., Eray, O., & Gungor, F. (2009). Factors affecting to hospital admission for renal transplant patients in the emergency department. *Turkish Journal of Emergency Medicine*, 9(4), 159-62.
- Kataria, A., Yakubu, I., Winstead, R., Gowda, M., & Gupta, G. (2020). COVID-19 in Kidney Transplantation: Epidemiology, Management Considerations, and the Impact on Kidney Transplant Practice. *Transplantation direct*, 6(8), e582. <https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000001031>
- Kumar, D., Manuel, O., Natori, Y., Egawa, H., Grossi, P., Han, S. H., Fernández-Ruiz, M., & Humar, A. (2020). COVID-19: A global transplant perspective on successfully navigating a pandemic. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 20(7), 1773–1779. <https://doi.org/10.1111/ajt.15876>
- Lentine, K. L., Mannon, R. B., & Josephson, M. A. (2021). Practicing With Uncertainty: Kidney Transplantation During the COVID-19 Pandemic. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 77(5), 777–785. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.12.003>

- Liu, Y., Hu, J., Liu, D., Zhou, S., Liao, J., Liao, G., Yang, S., Guo, Z., Li, Y., Li, S., Chen, H., Guo, Y., Li, M., Fan, L., Li, L., Lin, A., & Zhao, M. (2020). Single-cell analysis reveals immune landscape in kidneys of patients with chronic transplant rejection. *Theranostics*, 10(19), 8851–8862. <https://doi.org/10.7150/thno.48201>
- Mahalingasivam, V., Craik, A., Tomlinson, L. A., Ge, L., Hou, L., Wang, Q., Yang, K., Fogarty, D. G., & Keenan, C. (2021). A Systematic Review of COVID-19 and Kidney Transplantation. *Kidney international reports*, 6(1), 24–45. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.10.023>
- McAdams-Demarco, M. A., Grams, M. E., Hall, E. C., Coresh, J., & Segev, D. L. (2012). Early hospital readmission after kidney transplantation: patient and center-level associations. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 12(12), 3283–3288. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04285.x>
- Mihçioğur, S., Doğan, G., Kocalar, G., Erdal, R., & Haberal, M. (2019). Emergency Department Visits After Kidney, Liver, and Heart Transplantation in a Hospital of a University in Turkey: A Retrospective Study. *Experimental and clinical transplantation : official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*, 17(Suppl 1), 264–269. <https://doi.org/10.6002/ect.MESOT2018.P120>
- Onder, G., Rezza, G., & Brusaferro, S. (2020). Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*, 323(18), 1775–1776. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>
- Pereira, M. R., Mohan, S., Cohen, D. J., Husain, S. A., Dube, G. K., Ratner, L. E., Arcasoy, S., Aversa, M. M., Benvenuto, L. J., Dadhania, D. M., Kapur, S., Dove, L. M., Brown, R. S., Jr, Rosenblatt, R. E., Samstein, B., Uriel, N., Farr, M. A., Satlin, M., Small, C. B., Walsh, T. J., ... Verna, E. C. (2020). COVID-19 in solid organ transplant recipients: Initial report from the US epicenter. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 20(7), 1800–1808. <https://doi.org/10.1111/ajt.15941>
- Richardson, S., Hirsch, J. S., Narasimhan, M., Crawford, J. M., McGinn, T., Davidson, K. W., the Northwell COVID-19 Research Consortium, Barnaby, D. P., Becker, L. B., Chelico, J. D., Cohen, S. L., Cookingham, J., Coppa, K., Diefenbach, M. A., Dominello, A. J., Duer-Hefele, J., Falzon, L., Gitlin, J., Hajizadeh, N., Harvin, T. G., ... Zanos, T. P. (2020). Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*, 323(20), 2052–2059. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
- Sağlık Bakanlığı, Karar Destek Sistemi, Böbrek Nakli Türkiye, 2021, https://organkds.saglik.gov.tr/dss/PUBLIC/Transplant_Kidney.aspx
- Sekine, T., Perez-Potti, A., Rivera-Ballesteros, O., Strålin, K., Gorin, J. B., Olsson,

- A., Llewellyn-Lacey, S., Kamal, H., Bogdanovic, G., Muschiol, S., Wullimann, D. J., Kammann, T., Emgård, J., Parrot, T., Folkesson, E., Karolinska COVID-19 Study Group, Rooyackers, O., Eriksson, L. I., Henter, J. I., Sönerborg, A., ... Buggert, M. (2020). Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19. *Cell*, 183(1), 158–168.e14. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.017>
- Suthanthiran, M., & Strom, T. B. (1994). Renal transplantation. *The New England journal of medicine*, 331(6), 365–376. <https://doi.org/10.1056/NEJM199408113310606>
- Tan, E. K., Koh, Y. X., Kee, T., Juhari, J. B., Tan, T. E., Sim, D., Ho, A., Krishnan, L., Tee, P. S., Krishnamoorthy, T. L., Goh, B., Tan, B. H., Chung, S. J., Phua, G. C., & Jeyaraj, P. R. (2020). Waitlisted Transplant Candidates' Attitudes and Concerns Toward Transplantation During COVID-19. *Annals of transplantation*, 25, e926992. <https://doi.org/10.12659/AOT.926992>
- Tugmen, C., Sert, I., Kebapci, E., Tasli, F., Karadeniz, T., Avci, E. K., Tuncer, K., Ayna, T. K., Tanrisev, M., Olmez, M., & Karaca, C. (2019). Impact of Subclinical Rejection on Kidney Graft Function. *Transplantation proceedings*, 51(10), 3304–3308. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.08.036>
- Venkat, K. K., & Venkat, A. (2004). Care of the renal transplant recipient in the emergency department. *Annals of emergency medicine*, 44(4), 330–341. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2004.05.019>
- Voora, S., & Adey, D. B. (2019). Management of Kidney Transplant Recipients by General Nephrologists: Core Curriculum 2019. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 73(6), 866–879. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.01.031>
- Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Xia, J., Liu, H., Wu, Y., Zhang, L., Yu, Z., Fang, M., Yu, T., Wang, Y., Pan, S., Zou, X., Yuan, S., & Shang, Y. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet. Respiratory medicine*, 8(5), 475–481. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
- Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 323(13), 1239–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>

İstenilen tetkikler ile tedavi şekilleri

	Yatırılarak Tedavi Edilen Hastalar (n=57)		Ayaktan Tedavi Edilen Hastalar (n=35)		X ²	p
	n	%	n	%		
Acil Servise Başvuru Sebepleri						
İshal	-	-	4	11,4	6,810	0,019
Nefes darlığı	7	12,3	1	2,9	2,425	0,149
Karın Ağrısı	8	14	10	28,6	2,912	0,088
Göğüs ağrısı	4	7	-	-	2,568	0,294
Senkop	3	5,3	-	-	1,786	0,206
Disüri	3	5,3	3	8,6	0,389	0,670
Baş ağrısı	-	-	5	14,3	8,611	0,007
Ateş	32	56,1	12	34,3	4,151	0,042

Acil Serviste İstenilen Tetkikler

Hemogram	57	100	32	91,4	5,050	0,052
Üre	57	100	29	82,9	10,453	0,002
Kreatinin	57	100	29	82,9	10,453	0,002
Elektrolitler (Na,K,Cl)	57	100	28	80	12,339	0,001
Tam İdrar Tahlili	49	86	19	54,3	11,286	0,001
Troponin I	29	50,9	6	17,1	10,470	0,001
Kan gazı	53	93	16	45,7	25,840	0,000
USG	45	78,9	9	25,7	25,346	0,000
Göğüs BT	24	42,1	2	5,7	14,164	0,000
Beyin MR	2	3,5	-	-	1,255	0,523
Beyin BT	2	3,5	-	-	1,255	0,523

Pearson Chi-Square, Fisher's Exact test

Tablo 2. Vital bulgular ile hasta prognozları arasındaki ilişki

	Yatırılarak Tedavi Edilen Hastalar		Ayaktan Tedavi Edilen Hastalar		Z	p
	Ort.±SS	Min.-Max.	Ort.±SS	Min.-Max.		
Yaş	40,26±16,58	5-70	42,31±13,15	7-67	-0,591	0,554
Sistolik Tansiyon	128,77±26,8	80-180	125,43±12,45	100-150	-0,544	0,586
Diastolik Tansiyon	71,96±17,07	50-110	72,71±7,8	60-80	-0,973	0,330
Ateş	38,11±0,79	36,2-39	37,08±0,42	36,5-38,7	-5,082	0,000
SPO ₂	96,33±4,35	77-100	98,97±0,92	96-100	-3,163	0,002
Nabız	100,21±16,99	75-136	80,69±7,05	65-95	-5,507	0,000

	Mortalite Gözlenen Hastalar		Mortalite Gözlenmeyen Hastalar		Z	p
	Ort.±SS	Min.-Max.	Ort.±SS	Min.-Max.		
Yaş	41,44±16,9	16-69	-0,131	5-70	-0,131	0,895
Sistolik Tansiyon	142,22±26,35	80-180	-2,615	80-180	-2,615	0,009
Diastolik Tansiyon	79,11±13,68	50-100	-2,014	50-110	-2,014	0,044
Ateş	38,3±0,62	36,8-39	-1,954	36,2-39	-1,954	0,051
SPO ₂	96,11±7,64	77-100	-0,933	88-100	-0,933	0,351
Nabız	106,44±11,35	80-120	-2,601	65-136	-2,601	0,009

Mann Whitney U analizi

BÖLÜM 5

HEMŞİRELERİN İLAÇ HATALARI BİLDİRİMİ ÖNÜNDEKİ ENGELLERE İLİŞKİN ALGILARI¹

Ali YILMAZ², Sıdıka KAYA³

¹ Bu çalışma, Sıdıka KAYA danışmanlığında Ali YILMAZ tarafından hazırlanan ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sağlık Kurumları Yönetimi Anabilim Dalı tarafından 2009 yılında kabul edilen "Hemşirelerin İlaç Hataları Bildirimi Önündeki Engellere İlişkin Algıları" başlıklı doktora tezinden hazırlanmıştır.

² Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Sağlık Yönetimi Bölümü, aliyilmaz69@gmail.com ORCID: 0000-0002-7482-1712

³ Hacettepe Üniversitesi İktisadi İdari Bilimler Fakültesi Sağlık Yönetimi Bölümü, sdkaya@hacettepe.edu.tr ORCID: 0000-0002-1495-9373

I.Giriş

21. yüzyılda sağlık hizmetleri sunumunda maliyetlerin düşürülmesi, kaynakların etkili kullanımı, yükselen kalite beklentileri ve hasta güvenliği öne çıkan konulardır (Berg, vd., 2005). Hasta güvenliğinin sağlanması sağlık hizmetleri sunumunda önemli bir sorun olarak görülmektedir. Tıbbi hatalar Amerika Birleşik Devletleri'nde üçüncü önde gelen ölüm nedenidir. Birleşik Krallık'ta yapılan tahminler, ortalama olarak her 35 saniyede bir hastaya zarar verme olayının rapor edildiğini göstermektedir (WHO, 2017). Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalar, hastanede yatan her on hastadan birinin gereksiz yere zarar gördüğünü ve hastaların önemli bir kısmının doğrudan tıbbi bakım sonucu öldüğünü ortaya çıkarmıştır (Slawormirski vd., 2018). Sağlık hizmetleri, olması gerektiği kadar güvenli değildir (Kohn vd., 2000). Artan tıbbi ihtiyaçlar ve geliştirilen yeni ilaçların kullanıma girmesi istenmeyen ilaç olaylarının artmasına ve sorunun global hale gelmesine yol açmıştır (WHO, 2018).

İlaç hataları, tıbbi hatalar içerisinde en yaygın olan ve belirlenmesi en kolay olan hata türüdür. Amerikan Tıp Enstitüsü'nün (Institute of Medicine) 1999 yılında yayımladığı "To Err is Human: Building a Safer Health System" raporunda ilaç hatalarının en önemli tıbbi hatalardan biri olduğu vurgulanmıştır. İlaç hataları çok fazla ölüme, yaralanmaya veya zarara yol açmamasına rağmen, ilaçların sıklıkla kullanılması nedeniyle çok fazla insanı tehdit etmektedir. A.B.D.'de hastaneler, hemşire bakım evleri ve diğer sağlık kuruluşlarında günde 30 milyon doz ilaç verilmekte, yılda yaklaşık 2,5 milyar reçete yazılmaktadır. İlaç Satıcıları Birliği'ne göre yazılan reçete sayısı ise 3,75 milyar olarak tahmin edilmektedir. Bu reçetelerin tutarı yaklaşık 92 milyar Amerikan dolarıdır. İlaç hatalarının oranı, tüm girişimsel olmayan hataların %20'sini oluşturmaktadır. A.B.D.'de yaklaşık 7.391 kişi ilaç hataları yüzünden hayatını kaybetmektedir (Kohn, vd., 2000). Avustralya'da benzer şekilde raporlanan tüm hataların %19'u ilaç hatalarıdır ve tıbbi hatalara bağlı ölüm nedenlerinde öncelikli olarak yer almaktadır. JCAHO'nun yayımladığı 2008 vahim olay (sentinel event) raporunda ilaç hatalarının oranı %8,8'dir (The JC, 2008). Lisby vd. tarafından yapılan araştırmalarda ilaçla tedavi hataları ve istenmeyen ilaç reaksiyonlarının (adverse drug reaction), hastane ölümlerinin ve fonksiyon kayıplarının %6,5'ini oluşturduğu bulunmuştur (Lisby vd., 2005). Harvard tıp uygulamaları araştırmaları sonuçlarına göre yatan hastaların %3,7'sinde istenmeyen olay raporlanmıştır. Bu olayların %19,0'u ilaç komplikasyonları ile ilgilidir (Brennan vd., 1991). Dünya Sağlık Örgütü, istenmeyen ilaç olaylarının 2022 yılı sonuna kadar %50 azaltılmasını hedeflemiştir (Leape vd., 1991).

İlaç uygulamaları; hekimlerin 15.000'den fazla ilaca istem yapabileceği, eczacının ilacı dağıttığı, hemşirenin günde ortalama üç hastaya

ilaç uyguladığı, ilaç isteminden uygulama aşamasına kadar her bir süreçte yüksek oranda hata yapma olasılığı ve hastaya zarar verebilecek bazı uygulamaların olabileceği, kendine özgü süreçleri olan, hataya yönelimli birden çok karmaşık süreci içermektedir (Spath, vd. 2000).

II. İlaç Hatalarının Nedenleri

Hemşirelerin güvenli ilaç uygulamalarının önünde birden çok faktör bulunmaktadır. Bunlardan bazıları; iş yükünün fazla olması, sürecin sık aralıklarla kesintiye uğraması, fiziksel ortamın kötü tasarımı, ilaç hazırlama alanlarının olmayışı ya da yetersizliği ve pratik olmayan ilaç politikaları sayılabilir (Albara vd., 2017). İlaç uygulama süreci, birbiriyle etkileşim halinde olan, birçok farklı alt grubun olduğu bir sistemden oluşmaktadır. İlaç kullanım sürecinde reçeteleme, istem dokümantasyonu, dağıtım, uygulama, izleme ve yönetsel kontrol aşamaları yer almaktadır. Bu süreçte hekimler, hemşireler, eczacılar, tıbbi sekreterler, hastalar ve diğer çalışanlar yer almaktadır. İlaç kullanım sürecinin karmaşık olması, sistemin hata yapmaya yönelimli olmasına neden olabilmektedir (Clancy, 2004; Mishaud, 2007). Reçeteleme/istem aşamasında en sık karşılaşılan ilaç hataları arasında; hatalı doz istemi, yanlış hasta, hatalı zaman, hatalı sıklık, hatalı ilaç, okunaklı olmayan reçeteler, hastaya alerjisi olan ilacın reçete edilmesi, ilaç etkileşimleri, önemli /anahtar bilginin olmaması sayılabilir (Cartney, 2002). Dokümantasyon aşamasında; el yazılarının okunaklı olmaması, ilacın dozunun, uygulama sıklığının, yönteminin uygun yazılmaması, istemlerin sözlü veya telefonla yapılması ve sözlü istemlerin zamanında ilaç kayıtlarına aktarılmaması en sık karşılaşılan sorunlardır. Dokümantasyon hataları, ilacın dozunun hatalı uygulanmasına, ilacın hatalı hazırlanmasına, hastanın gerçek tıbbi durumunun kavranamamasına yol açmaktadır. Hastanın bozulan tıbbi durumunun, ağrılarının, uygulanan tedaviye verdiği yanıtın ve komplikasyonların yeterince dokümente edilmemesi, hastada çok ciddi sorunlara yol açabilmektedir (Benner, vd. 2007; Mishaud ve O'Reilly, 2007; NCCP, 2007). İlacın dağıtım sürecinde (istem süreçleri, istemin gözden geçirilmesi, ilaç dozunun hesaplanması, ilacın hazırlanması ve dağıtılması aşamalarında) hatalar oluşabilmektedir (Mishaud, 2007). İlaç uygulama aşaması; doğru hastaya doğru ilacın uygulanması, istenen zamanda uygulanması, ilaç hakkında hastayı bilgilendirme ve ilacın uygulanma sürecine hastayı dahil etme aşamalarından oluşur. İzleme süreci aşaması ise; hastanın ilaca verdiği yanıtı izleme ve dokümente etme, istenmeyen ilaç etkilerini tespit etme ve olay bildirimi, seçilen ilacın uygulama biçiminin, hangi sıklıkla uygulandığının ve toplam uygulama süresinin yeniden değerlendirilmesi aşamalarından oluşur. Bu aşamaların her birinde hatalar ortaya çıkabilmektedir (Wolfe ve Hughes, 2008; Kohn vd., 2000).

III. Tıbbi Hataları Belirleme Sistemleri

Sağlık hizmetlerinde tıbbi hata farklı birçok yöntemle belirlenebilmektedir. Geleneksel olarak tıbbi hataları belirlemede; morbidite ve mortalite komiteleri tarafından geriye dönük inceleme yöntemi, tıbbi kötü uygulama (malpractice) davaları veri analizi, morbidite ve mortalite konferansları ve otopsi yöntemi, idari verilerin analizi, kayıtları inceleme yöntemi, elektronik tıbbi kayıtların incelenmesi, hasta bakım sürecinde gözlem, klinik izleme yöntemi, hata bildirim gibi birçok farklı yöntem kullanılmaktadır (Wald, vd, 2001; Thomas ve Peterson, 2003; *Leape*, 2002).

Hata bildirim; hatayı fark etme, hatanın bildirilmesi gerektiğini düşünme, hata bildirim raporunu düzenleme ve raporu alan birimlerin tepkilerini takip etme aşamalarından oluşmaktadır (Wakefield vd.,1999). Etkili bir hata bildirim sistemi güvenlik uygulamalarının köşe taşıdır. İyi düzenlenmiş bir hata bildirim sistemi, hataların altında yatan nedenlerinin anlaşılmasını ve sağlık bakım örgütünün tamamında tekrarlanmasını önlemek için gerekli bilginin elde edilmesini sağlar. Nadiren ortaya çıkan olayların raporlanması, olayların nedenlerini anlamada analitik gücü artırmaktadır. Meydana gelen tek bir olay, yeterince değerlendirilir ve sistematik bir yaklaşımla ele alınırsa ciddi bir hata tekrarlanmayacak, yeni zarar verebilecek olaylara karşı uyarılar oluşacaktır (WHO, 2005; Kohn vd., 2000).

IV. Hata Bildirimi Önündeki Engeller

Hata bildirim önündeki engellerle ilgili birçok faktör bulunmaktadır. Örgüt kültürü, hata bildirim sisteminin geliştirilmesinde ve başarılı olarak uygulanmasında temel faktördür. Çalışma ortamında yerleşik olan “suçlayıcı” ve “cezalandırıcı” kültür bütün hataların raporlanmamasında birincil faktör olarak görülmektedir. Bu aşamada, hata yapanı “bul”, “suçla” ve “cezalandır” yaklaşımı önemli bir sorun olarak ortaya çıkmaktadır. Sağlık çalışanlarının disiplin işlemlerine, sorumluluk ve tıbbi kötü uygulama davalarına maruz kalacağı ve kariyerini etkileyeceği endişesi ise bir diğer önemli faktördür (Wolfe ve Hughes, 2008; Kohn vd., 2000). Araştırmalarda hata bildiriminin olumsuz sonuçları konusunda deneyimi olan çalışanların hataları daha az bildirdikleri, bunda disiplin işlemleriyle karşılaşma veya suçlamadan korkma gibi olumsuz örgütsel faktörler, yasal işlemlere maruz kalma korkusu gibi örgüt iklimiyle ilgili faktörlerin etkili olduğu bulunmuştur (Uribe vd, 2002). Sağlık kuruluşları arasında veya aynı sağlık kuruluşunda hata ve neredeyse hata kavramında standart bir yaklaşım olmaması hata bildirimini engellemektedir. Raporlama sisteminin kâğıda dayalı olması, elektronik ortamda kullanılması, yapılandırılmış formatta veya serbest metin şeklinde düzenlenmesi hata bildirim sistemlerinin kullanımını etkilemektedir (Wakefield, vd. 1999). Hata bildiriminde bulunan organizasyonun ve hizmet sunucunun mahremiyetini koruyamama, bildirim sonunda elde edilen verinin kullanılmayacağı inancı, hata tanımlamalarının yetersiz olması veya yapılmaması, hata bildiriminde neyin ve neden raporlanacağı konusunun farkında olmama, hata bildiriminin nasıl yapılacağını anlamama, hata bildirim için çalı-

şanların zaman ayıramaması, arkadaşlarının kötülemesi endişesi, zamanında geri bildirimde bulunmama veya hata bildirim sonucunda herhangi bir şey olmayacağı düşüncesi gibi faktörlerin hata bildirim önündeki engeller arasında yer aldığı belirtilmiştir (Wilkins, 2001; Wakefield vd., 1996; Wakefield vd., 1999; Kohn vd., 2000). Olay bildirim sistemlerinin etkili olabilmesi için; ilaç hataları raporlama sistemlerinin ulusal düzeyde gerekliliği hakkında farkındalığın oluşturulması, hükümetlerin ilaç güvenliği ve hata bildirim sistemleri hakkında destekleyici siyasi irade göstermesi, yeterli mali ve insan kaynağının sağlanması, hukuki mevzuatın düzenlenmesi, gerekli birimlerin kurulması, sistem yaklaşımının ve güvenlik kültürünün geliştirilmesi, hatalardan öğrenme yaklaşımının benimsenmesi gerektiği önerilmektedir (Holmström vd., 2015).

V. Çalışmanın Amacı

Hasta güvenliği, sağlık sistemlerinin önemli konuları arasında yer almaktadır. Tıbbi hataların önlenmesinde ve en aza indirilmesinde sistemde olan kusurları belirlemek, hataların nedenlerine odaklanmak gerekmektedir. Bu nedenle hata bildirim sistemlerini kurmak ve elde edilen verileri kullanarak sistemde iyileştirmeler yapmak büyük önem arz etmektedir. Bu araştırmanın amacı, üç farklı hastanede faaliyet gösteren bir eğitim araştırma hastanesinde çalışan hemşirelerin ilaç hataları bildirim önündeki engeller ile ilgili algılarını belirlemek ve ilaç hataları bildiriminin iyileştirilmesi için öneriler geliştirmektir.

VI. Araştırmanın Yöntemi

6.1. Problem Cümlesi ve Alt Problemler

“Hemşirelerin ilaç hataları bildirim önündeki engellere ilişkin algıları nelerdir?” sorusu araştırmanın problem cümlesini oluşturmaktadır. Araştırmanın alt problemleri ise şunlardır: Hemşirelerin ilaç hataları bildirim önündeki engeller ile ilgili algıları nelerdir? Bu algılar hemşirelerin çalıştığı hastanelere, idari görevinin olup olmamasına, çalıştığı bölümlere ve çalıştığı sürelerle göre farklılık göstermekte midir?.

6.2. Evren ve Örneklem

Araştırmanın evrenini aynı kuruma bağlı, üç ayrı eğitim ve araştırma hastanesinin yatan hasta servislerinde ve ilaç uygulaması yapılan ünitelerinde (kemoterapi ünitesi, kemik iliği transplantasyonu ünitesi, yoğun bakım ünitesi) çalışan toplam 496 hemşire oluşturmaktadır (Tablo 1).

Araştırmada yer alan A Hastanesi; yılda yaklaşık 400,000 hastanın ayaktan, 24,000 hastanın yatarak tedavi gördüğü 850 yatak kapasiteli bir hastanedir. B Hastanesi; yılda 150,000 hastanın ayaktan, 5,000 hastanın yatarak tedavi gördüğü 300 yatak kapasiteli bir hastanedir. C Hastanesi; yılda yaklaşık 30,000 hastanın ayaktan ve yatarak tedavi gördüğü 180 yatak kapasiteli bir hastanedir.

Tablo 1. Evren ve Araştırmaya Katılan Hemşire Sayıları

	Evren	Araştırmaya Katılanlar	
		Sayı	%
A Hastanesi	303	215	70,9
B Hastanesi	153	103	67,3
C Hastanesi	40	35	87,5
Toplam	496	353	71,1

Üç hastanede çalışan toplam 496 hemşire araştırmanın evrenini oluşturmaktadır. Bu hemşirelerin 303'ü A hastanesinde, 153'ü B hastanesinde, 40'ı ise C hastanesinde çalışmaktadır. Araştırmada örneklem seçilmeyip evrenin tamamına ulaşmak hedeflenmiştir. Genel olarak, hemşirelerin %71,1'i anketleri doldurarak araştırmaya katılmıştır. Hastanelere göre cevap alma yüzdesi %67,3 – 87,5 arasında değişmektedir.

6.3. Veri Toplama Aracı

Araştırmada veri toplama aracı olarak anket kullanılmıştır. Anketteki ilaç hataları bildirim önündeki engelleri belirlemeye yönelik ifadeler Iowa Üniversitesi'nden Douglas Wakefield vd. tarafından geliştirilen "Understanding Why Medication Administration Errors May Not Be Reported" anketinde yer alan hata bildirim önündeki engeller bölümündeki sorulardan (Wakefield vd., 1996) alınmıştır.

İlaç hataları bildirim önündeki engeller bölümü; korku ile ilgili algıları, ilaç hatası tanımına katılmama ile ilgili algıları, hatalara yönetimin tepkisi ile ilgili algıları, ilaç hatası raporlama çabaları ile ilgili algıları içermektedir. Korkuya ilişkin algılar 5 ifade, ilaç hatası tanımına katılmama ile ilgili algılar 4 ifade, hatalara yönetimin tepkisi ile ilgili algılar 4 ifade, ilaç hatası raporlama çabaları ile ilgili algılar ise 2 ifade ile ölçülmektedir.

6.4. Verilerin Toplanması

Anketlerin uygulanması sürecinde hastanelerin üst yönetiminin ve hemşirelik müdürlüklerinin desteği alınmıştır. Uygulamalar başlamadan önce, hemşirelik müdürlükleri ve servis başhemşireleri anketlerde kullanılan kavramlar, anketlerin kullanım amacı ve verilerin gizliliği konularında bilgilendirilmiştir. Yapılan bilgilendirmelerden sonra anketler kapalı zarflar içerisinde başhemşirelere teslim edilmiştir. Anketlerin yanıtlanması sırasında oluşan sorunlarda, ilgili bölümlerle irtibata geçilerek sorular yanıtlanmıştır. Teslim edilen anketler belirlenen sürenin sonunda (15 gün) hemşirelik müdürlüklerinin desteğiyle kapalı zarf içerisinde her bir birimden toplanmıştır. Anketlerin toplanması sırasında kaybedildiğinin ifade edilmesi veya izinli olmaları gibi nedenlerle ankete yanıt veremeyen hemşirelere yeniden anket verilmiştir. Ankete yanıt vermeyen hemşirelerin yoğun olduğu bölümler eğitim toplantıları, shift değişimleri gibi zamanlarda tekrar ziyaret edilerek ankete yanıt vermeme nedenleri öğrenilmiş; gerekli açıklamalar yapılarak anketi yanıtlanmaları sağlanmaya çalışılmıştır.

Ankette kullanılan 5'li Likert ölçeği 3 seçenekli yanıtlar haline dönüştürülerek analiz yapılmıştır. Analizde çok gözlü düzenlere uyarlanmış Ki-kare testi uygulanmıştır. Gözlerden herhangi birinde beklenen frekans 5'ten küçük olduğunda Fisher Kesin Ki-kare testi kullanılmıştır. Araştırmada güven sınırı %95 olarak belirlenmiş ve bulunan p değerleri buna göre yorumlanmıştır.

VII. BULGULAR VE TARTIŞMA

7.1. Hemşirelerin Kişisel Özelliklerine İlişkin Bulgular

Araştırmaya katılan toplam 353 hemşirenin %52,1'i 25-29 yaş grubunda, %89,6'sı lisans mezunu, %33,1'i hastanede 1-2 yıldır çalışmakta, %35,7'si cerrahi servislerde çalışmakta olup %85'inin idari görevi yoktur (tablo 2).

Tablo 2. Hemşirelerin Kişisel Özellikleri*

		Sayı	%
Hastane	A	215	60,9
	B	103	29,2
	C	35	9,9
	Toplam	353	100,0
Yaş	20 – 24	91	29,1
	25 – 29	163	52,1
	30 – 34	42	13,4
	35 – 39	11	3,5
	40 – 44	6	1,9
	Toplam	313	100,0
		Sayı	%
Eğitim Durumu	Sağlık Meslek Lisesi	7	2,2
	Ön Lisans	16	5,1
	Lisans	283	89,6
	Yüksek Lisans	10	3,2
	Toplam	316	100,0
İdari Görev	Var	53	15
	Yok	300	85
	Toplam	353	100
Hastanede Çalışma Süresi	<1	77	22,0
	1 – 2	116	33,1
	3 – 4	76	21,7
	5 - 6	23	6,6
	7 – 8	20	5,7
	9 - 10	11	3,1
	11 – 12	11	3,1
	13+	16	4,6
	Toplam	350	100,0

Çalışılan Bölüm	Cerrahi Servis	126	35,7
	Dahili Servis	101	28,5
	Kadın Hast. Doğum	23	6,5
	Acil Servis	17	4,8
	Yanık Servisi	7	2,4
	Dahili YBÜ	34	9,6
	Cerrahi YBÜ	36	10,2
	Çocuk YBÜ	9	2,5
Toplam	353	100,0	

*Kişisel özelliklere ait tüm bilgilere yanıt verilmemiştir

7.2. Hemşirelerin İlaç Hataları Bildirimi Önündeki Engellere İlişkin Algıları

Hemşirelerin ilaç hataları bildirimini önündeki engellere ilişkin algıları dört alt başlık altında sunulmuş ve tartışılmıştır.

7.2.1. Hemşirelerin Hata Bildiriminde Korkuya İlişkin Algıları

Hemşirelerin hata bildiriminde korkuya ilişkin algıları beş ifade ile ölçülmektedir. Sonuçlar Tablo 3-7'de verilmiştir.

Tablo 3. Hemşirelerin “Hemşireler, ilaç hataları yaparlarsa diğer hemşirelerin kendilerinin yetersiz olduğunu düşüneceklerine inanırlar” ifadesine katılma durumu

		Katılmıyorum		Kararsızım		Katılıyorum		X ²	p
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%		
Hastane	A	110	51,6	61	28,6	42	19,7	11,596	0,021
	B	43	41,7	25	24,3	35	34,0		
	C	11	31,4	14	40,0	10	28,6		
	Toplam	164	46,7	100	28,5	87	24,8		
İdari görev	Var	22	41,5	19	35,8	12	22,6	1,666	0,435
	Yok	142	47,7	81	27,2	75	25,2		
	Toplam	164	46,7	100	28,5	87	24,8		
Çalışılan bölüm	Cerrahi servis	63	50,0	34	27,0	29	23,0	18,050*	0,205
	Dahili Servis	42	41,6	26	25,7	33	32,7		
	Kadın Doğum	14	60,9	7	30,4	2	8,7		
	Acil Servis	6	35,3	7	41,2	4	23,5		
	Yanık Servisi	4	57,1	1	14,3	2	28,6		
	Dahili YBÜ	13	39,4	15	45,5	5	15,2		
	Cerrahi YBÜ	16	45,7	10	28,6	9	25,7		
	Çocuk YBÜ	6	66,7	0	0,0	3	33,3		
Toplam	164	46,7	100	28,5	87	24,8			

*Fisher kesin Ki-kare Testi

Literatürde, hemşirelerin ilaç hataları bildiriminde bulunmaları durumunda meslektaşlarının kendilerini mesleki yetersizlikle suçlayacakları endişesinin bildirimde bulunmalarını engelleyici bir faktör olduğu ve suçlayıcı kültürün var olduğu örgütlerde çalışanların bu endişeyi taşıdığıyla ilgili veriler yer almaktadır (Wilkins, 2001; Kaissi, 2006; Cousin, 1998). Araştırmanın yapıldığı hastanelerde genel olarak, hemşirelerin %24,8'i ilaç hataları yaparlarsa diğer hemşirelerin kendilerini yetersiz olarak düşüneceklerine inandıklarını ifade ederken, %28,5'inin kararsız olduğu görülmektedir.

Tablo 4. Hemşirelerin “Hemşireler ilaç hataları bildiriminin olumsuz sonuçlarından korkarlar” ifadesine katılma durumu

		Katılmıyorum		Kararsızım		Katılıyorum		X ²	p
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%		
Hastane	A	92	43,4	57	26,9	63	29,7	0,551	0,468
	B	43	41,7	29	28,2	31	30,1		
	C	13	37,1	11	31,4	11	31,4		
	Toplam	148	42,3	92	27,7	105	30,0		
İdari görev	Var	19	35,8	14	26,4	20	37,7	1,896	0,388
	Yok	129	43,4	83	27,9	85	28,6		
	Toplam	148	42,3	97	27,7	105	30,0		
Çalışılan bölüm	Cerrahi servis	49	38,9	27	21,4	50	39,7	17,432*	0,217
	Dahili Servis	46	45,5	30	29,7	25	24,8		
	Kadın Doğum	13	56,5	4	17,4	6	26,1		
	Acil Servis	6	35,3	5	29,4	6	35,5		
	Yanık Servisi	3	42,9	2	28,6	2	28,6		
	Dahili YBÜ	11	33,3	5	45,5	7	21,2		
	Cerrahi YBÜ	16	47,1	12	35,5	6	17,6		
	Çocuk YBÜ	4	44,4	2	22,2	3	33,3		
Toplam	148	42,3	97	27,7	105	30,0			
Çalışılan süre (yıl)	<1	27	35,5	28	36,8	21	27,6	21,814*	0,073
	1-2	60	51,7	27	23,3	29	25,0		
	3-4	34	45,3	19	25,3	22	29,3		
	5-6	4	17,4	9	39,1	10	43,5		
	7-8	7	35,0	6	30,0	7	35,0		
	9-10	4	36,4	1	9,1	6	54,5		
	11-12	3	27,3	2	18,2	6	54,5		
	13+	9	56,3	4	25,0	3	18,8		
	Toplam	148	42,5	96	27,6	104	29,9		

* Fisher Kesin Ki-kare Testi

Literatürde örgütte var olan “suçlayıcı” ve “cezalandırıcı” kültürün

varlığı, disiplin işlemlerine maruz kalacağı endişesi, kariyerinin olumsuz etkileeneceği kaygısı, bildirimlerin olumsuz yönde kullanılacağı yönündeki korkuları ve daha önce yaşanan olumsuz deneyimlerin hata bildiriminde engel olduğu ifade edilmektedir (Uribe vd. 2002; Wolf vd., 2000; Cousin, 1998; Wolfe ve Hughes, 2008). Araştırmada genel olarak, hemşirelerin %42,3'ü ilaç hataları bildirimlerinin olumsuz sonuçlarından korkmadıklarını ifade ederken %27,7'i ise bu konuda kararsız olduklarını belirtmiştir.

Tablo 5. Hemşirelerin "Hasta ya da ailesi, ilaç hatasının bildirilmesi halinde, hemşireye olumsuz bir tutum geliştirebilir ya da hemşireyi dava edebilir" ifadesine katılma durumu

		Katılmıyorum		Kararsızım		Katılıyorum		X ²	P
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%		
Hastane	A	56	26,4	51	24,1	105	49,5	6,609	0,158
	B	18	17,6	25	24,5	59	57,8		
	C	5	17,3	13	37,1	17	48,6		
	Toplam	79	22,6	89	25,5	181	51,9		
İdari görev	Var	13	24,5	16	30,2	24	45,3	1,159	0,560
	Yok	66	22,3	73	24,7	157	53,0		
	Toplam	79	22,6	89	25,5	181	51,9		
Çalışılan bölüm	Cerrahi Servis	26	21,0	33	26,6	65	52,4	29,700*	0,004
	Dahili Servis	16	16,0	29	29,0	55	55,0		
	Kadın Doğum	5	21,7	9	39,1	9	39,1		
	Acil Servis	6	35,3	3	17,6	8	47,1		
	Yanık Servisi	0	0,0	1	14,3	6	85,7		
	Dahili YBÜ	4	11,8	9	26,5	21	61,8		
	Cerrahi YBÜ	18	51,4	3	8,6	14	40,0		
	Çocuk YBÜ	4	44,4	2	22,2	3	33,3		
	Toplam	79	22,6	89	25,5	181	51,9		
Çalışılan süre (yıl)	<1	15	19,7	26	34,2	35	46,1	22,593*	0,053
	1-2	33	28,7	27	23,5	55	47,8		
	3-4	11	14,9	19	25,7	44	59,5		
	5-6	4	17,4	3	13,0	16	69,6		
	7-8	7	35,0	2	10,0	11	55,0		
	9-10	1	9,1	5	45,5	5	45,5		
	11-12	0	0,0	4	36,4	7	63,6		
	13+	6	37,5	2	12,5	8	50,0		
	Toplam	77	22,3	88	25,4	181	52,3		

Literatürde, sağlık çalışanlarının hata yaptıklarında dava edilme korkusunun ve çalışanların yasal işlemlere maruz kalma endişesinin hataların bildiriminde engel oluşturduğu ifade edilmektedir. Yönetimin hata

bildiriminde bulunanları, bildirim olumsuz sonuçlarından korumamaları durumunda, çalışanların yalnızca önemli bir hata gördüklerinde ya da olayın üstü örtülemeyecek kadar önemli olduğunda bildirimde buldukları görülmektedir (Wolfe ve Hughes, 2008; Uribe vd., 2002; Kohn vd., 2000). Araştırmada genel olarak, hemşirelerin %51,9'u hasta ya da ailesinin, ilaç hatasının bildirilmesi durumunda hemşireye karşı olumsuz bir tutum geliştirebileceği ya da dava edebileceği endişesi taşımaktadır.

Tablo 6. Hemşirelerin "İlaç hatası sonucunda hastaya bir şey olursa hemşireler suçlanabilir" ifadesine katılma durumu

		Katılmıyorum		Kararsızım		Katılıyorum		X ²	p
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%		
Hastane	A	37	17,6	51	24,3	122	58,1	13,370	0,010
	B	9	8,7	16	15,5	78	75,7		
	C	9	25,7	4	11,4	22	62,9		
	Toplam	55	15,8	71	20,4	222	63,8		
İdari görev	Var	14	26,4	8	15,1	31	58,5	5,593	0,061
	Yok	41	13,9	63	21,4	191	64,7		
	Toplam	55	15,8	71	20,4	222	63,8		

Çalışılan bölüm	Cerrahi Servis	21	16,9	27	21,8	76	61,3	31,643*	0,003
	Dahili Servis	13	12,9	11	10,9	77	76,2		
	Kadın Doğum	3	13,0	4	17,4	16	69,6		
	Acil Servis	5	29,4	5	23,5	8	47,1		
	Yanık Servisi	1	14,3	1	14,3	5	71,4		
	Dahili YBÜ	1	3,0	14	42,4	18	54,5		
	Cerrahi YBÜ	11	32,4	6	17,6	17	50,0		
	Çocuk YBÜ	0	0,0	4	44,4	5	55,6		
	Toplam	55	15,8	71	20,4	222	63,8		

Çalışılan süre (yıl)	<1	9	11,8	18	23,7	49	64,5	11,689*	0,616
	1-2	25	21,7	27	23,5	63	54,8		
	3-4	11	14,9	12	16,2	51	68,9		
	5-6	4	17,4	5	21,7	14	60,9		
	7-8	2	10,0	2	10,0	16	80,0		
	9-10	1	9,1	1	9,1	9	81,8		
	11-12	0	0,0	2	18,2	9	81,8		
	13+	2	12,5	3	18,8	11	68,8		
	Toplam	54	15,6	70	20,2	222	64,2		

* Fisher Kesin Ki-kare Testi

Literatürde, suçlanma endişesinin geleneksel yaklaşımda var olan suçlayıcı kültürün bir sonucu olduğu ve hata yapanların, bildirimde bulduklarında hukuki sonuçlarından endişe ettikleri ve suçlanacakları korkusuyla bildirimde bulunmaktan kaçınabildiği ifade edilmektedir (Wolfe ve Hughes, 2008; Uribe vd., 2002; Evans vd., 2006; Chiang ve Pepper, 2006; Holmström, 2015). Araştırmada genel olarak, hemşirelerin %63,8'i ilaç hatası sonucunda hastaya bir şey olursa hemşirelerin suçlanabileceğini belirtmiştir.

Tablo 7. Hemşirelerin “Hemşireler ilaç hataları yüzünden hekimlerin kendilerini azarlayacağından korkarlar” ifadesine katılma Durumu

		Katılmıyorum		Kararsızım		Katılıyorum		X ²	p
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%		
Hastane	A	147	69,3	26	12,3	39	18,4	5,036	0,284
	B	73	10,9	15	14,6	15	14,6		
	C	21	60,0	9	25,7	5	14,3		
	Toplam	241	68,9	50	14,3	59	16,9		
İdari görev	Var	32	60,4	11	20,8	10	18,9	2,632	0,268
	Yok	209	70,4	39	13,1	49	16,5		
	Toplam	241	68,9	50	14,3	59	16,9		
Çalışılan bölüm	Cerrahi Servis	77	61,1	15	11,9	34	27,0	26,120*	0,014
	Dahili Servis	70	69,3	18	17,8	13	12,9		
	Kadın Doğum	18	81,8	2	9,1	2	9,1		
	Acil Servis	14	82,4	2	11,8	1	5,9		
	Yanık Servisi	7	100,0	0	0,0	0	0,0		
	Dahili YBÜ	19	57,6	11	33,3	3	9,1		
	Cerrahi YBÜ	28	80,0	2	5,7	5	14,3		
	Çocuk YBÜ	8	88,9	0	0,0	1	11,1		
	Toplam	241	68,9	50	14,3	59	16,9		
Çalışılan süre (yıl)	<1	45	59,2	16	21,1	15	19,7	22,975*	0,037
	1-2	85	73,3	16	13,8	15	12,9		
	3-4	60	80,0	5	6,7	10	13,3		
	5-6	14	60,9	4	17,4	5	21,7		
	7-8	14	70,0	3	15,0	3	15,3		
	9-10	6	54,5	0	0,0	5	45,5		
	11-12	5	36,4	3	27,3	4	36,4		
	13+	12	75,0	2	12,5	2	12,5		
	Toplam	240	69,0	49	14,1	59	17,0		

* Fisher Kesin Ki-kare Testi

Sağlık bakım süreci hekim, hemşire ve diğer sağlık çalışanlarının işbirliği içerisinde çalışmalarını gerektirmektedir. Hekimlerin hemşireleri küçük düşürücü davranışlarda bulunacağı korkusu tıbbi hata bildirimini önünde bir engel oluşturduğuna ilişkin bulgular literatürde yer almaktadır (Chiang ve Pepper, 2006; Akins ve Cole, 2005). Araştırmada genel olarak, hemşirelerin %68,9’u hemşirelerin ilaç hataları yüzünden hekimlerin kendilerini azarlayacağından korkmadıklarını belirtmiştir.

7.2.2. Hemşirelerin İlaç Hatası Tanımına Katılmama ile İlgili Algıları

Hemşirelerin ilaç hatası tanımına katılmama ile ilgili algıları dört ifade ile ölçülmektedir. Sonuçlar Tablo 8-10 da verilmiştir.

Tablo 8. Hemşirelerin “Hemşireler hastanenin ilaç hatası tanımına katılmıyor” ifadesine katılma durumu

		Katılmıyorum		Kararsızım		Katılıyorum		X ²	p
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%		
Hastane	A	121	57,6	55	26,2	34	16,2	9,274	0,055
	B	46	47,9	41	42,7	9	9,4		
	C	19	54,3	12	34,3	4	11,4		
	Toplam	186	54,5	108	31,7	47	13,8		
İdari görev	Var	32	61,5	8	15,4	12	23,1	9,534	0,009
	Yok	154	53,3	100	34,6	35	12,1		
	Toplam	186	54,5	108	31,7	47	13,8		
Çalışılan bölüm	Cerrahi Servis	72	59,5	34	28,1	15	12,4	10,509*	0,703
	Dahili Servis	53	54,6	30	30,9	14	14,4		
	Kadın Doğum	12	52,2	7	30,4	4	17,4		
	Acil Servis	9	52,9	7	41,2	1	5,9		
	Yanık Servisi	4	66,7	2	33,3	0	0,0		
	Dahili YBÜ	15	44,1	13	38,2	6	17,6		
	Cerrahi YBÜ	19	55,9	9	26,5	6	17,6		
	Çocuk YBÜ	2	22,2	6	66,7	1	11,1		
	Toplam	186	54,5	108	31,7	47	13,8		
Çalışılan süre (yıl)	<1	34	47,2	28	38,9	10	13,9	25,514*	0,018
	1-2	70	61,4	32	28,1	12	10,5		
	3-4	38	50,7	25	33,3	12	16,0		
	5-6	13	59,1	5	22,7	4	18,2		
	7-8	9	47,4	10	52,6	0	0,0		
	9-10	2	20,0	5	50,0	3	30,0		
	11-12	6	60,0	4	10,0	3	30,0		
	13+	12	75,0	1	6,3	3	18,8		
	Toplam	184	54,4	107	31,7	47	13,9		

* Fisher Kesin Ki-kare Testi

Literatürde, ilaç hataları bildiriminin önündeki engellerden birisinin de, ilaç hatası tanımına katılmama olduğu, çalışanların olayları hata olarak tanımlamamaları durumunda, hata bildiriminde de bulunmayacakları ve bu nedenle ilaç hatası tanımının, çalışanlar tarafından benimsenmesi gerektiği yer almaktadır (Wilkins, 2001). Araştırmada genel olarak, hemşirelerin %54,4’ü hastanenin ilaç hatası tanımına katılmaktadır.

Tablo 9. Hemşirelerin “Hemşireler meydana gelen hatanın farkına varmıyorlar” ifadesine katılma durumu

		Katılmıyorum		Kararsızım		Katılıyorum		X ²	p
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%		
Hastane	A	175	81,8	22	10,3	17	7,9	2,563	0,633
	B	79	76,7	15	14,6	9	8,7		
	C	30	85,7	2	5,7	3	8,6		
	Toplam	284	80,7	39	11,1	29	8,2		
İdari görev	Var	42	79,2	5	9,4	6	11,3	0,888	0,642
	Yok	242	80,9	34	11,4	23	7,7		
	Toplam	284	80,7	39	11,1	29	8,2		
Çalışılan bölüm	Cerrahi Servis	103	81,7	11	8,7	12	9,5	14,674*	0,297
	Dahili Servis	84	83,2	7	6,9	10	9,9		
	Kadın Doğum	17	73,9	5	21,7	1	4,3		
	Acil Servis	13	76,5	3	17,6	1	5,9		
	Yanık Servisi	6	85,7	1	14,3	0	0,0		
	Dahili YBÜ	24	70,6	8	23,5	2	5,9		
	Cerrahi YBÜ	31	88,6	2	5,7	2	5,7		
	Çocuk YBÜ	6	66,7	2	22,2	1	11,1		
	Toplam	284	80,7	39	11,1	29	8,2		
Çalışılan süre (yıl)	<1	63	82,9	5	6,6	8	10,5	11,282*	0,585
	1-2	95	81,9	14	12,1	7	6,0		
	3-4	59	77,6	10	13,2	7	9,2		
	5-6	20	87,0	2	8,7	1	4,3		
	7-8	16	80,0	3	15,0	1	5,0		
	9-10	6	54,5	3	27,3	2	18,2		
	11-12	8	72,7	1	9,1	2	18,2		
	13+	14	87,5	1	6,3	1	6,3		
	Toplam	281	80,5	39	11,2	29	8,3		

* Fisher Kesin Ki-kare Testi

Literatürde hataların belirlenmesinde, çalışanların hataları ve neredeyse hataları proaktif bir yaklaşımla ele almalarının hataların ortaya çıkmasında önemli olduğu ve çalışanların hataların farkına varmamasının, hata bildiriminde bir engel oluşturduğu ifade edilmektedir (Wakefield vd.,1996). Araştırmada genel olarak, hemşirelerin %80,7'si meydana gelen hatanın farkına vardıklarını belirtmiştir.

Tablo 10. Hemşirelerin “İlaç hatası net bir şekilde tanımlanmamıştır” ifadesine katılma durumu.

		Katılmıyorum		Kararsızım		Katılıyorum		X ²	p
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%		
Hastane	A	116	55,2	57	27,1	37	17,6	1,970	0,741
	B	50	51,0	27	27,6	21	21,4		
	C	20	57,1	11	31,4	4	11,4		
	Toplam	186	54,2	95	27,7	62	18,1		
İdari görev	Var	29	55,8	14	26,9	9	17,3	0,060	0,970
	Yok	157	54,0	81	27,8	53	18,2		
	Toplam	186	54,2	95	27,7	62	18,1		

Çalışılan bölüm	Cerrahi Servis	62	50,8	33	27,0	27	22,1	14,224*	0,406
	Dahili Servis	58	59,2	25	25,5	15	15,3		
	Kadın Doğum	9	40,9	8	36,4	5	22,7		
	Acil Servis	12	70,6	4	23,5	1	5,9		
	Yanık Servisi	4	57,1	3	42,9	0	0,0		
	Dahili YBÜ	15	45,5	13	39,4	5	15,2		
	Cerrahi YBÜ	20	57,1	9	25,7	6	17,1		
	Çocuk YBÜ	6	66,7	0	0,0	3	33,3		
	Toplam	186	54,2	95	27,7	62	18,1		
Çalışılan süre (yıl)	<1	41	56,2	20	27,4	12	16,4	25,438*	0,021
	1-2	67	59,8	31	27,7	14	12,5		
	3-4	38	50,7	21	28,0	16	21,3		
	5-6	13	56,5	6	26,1	4	17,4		
	7-8	13	65,0	5	25,0	2	10,0		
	9-10	2	18,2	7	63,6	2	18,2		
	11-12	3	27,3	1	9,1	7	63,6		
	13+	8	53,3	2	13,3	5	33,3		
	Toplam	185	54,4	93	27,4	62	18,2		

* Fisher Kesin Ki-kare Testi

Bir olayın hata olarak algılanabilmesi için net olarak tanımlanması ve bu tanımın taraflarca algılanması gereklidir. Hataların tanımının açık olmaması, hataların bildiriminde bir engel oluşturabilmektedir (Wilkins, 2001; Wakefield vd.,1996; Kohn vd., 2000). Araştırmada, hemşirelerin %54,2'si ilaç hatasının net bir şekilde tanımlandığını ifade etmiştir.

Tablo 11. Hemşirelerin “Hemşireler hatanın bildirilecek kadar önemli olduğunu düşünmeyebilirler” ifadesine katılma durumu

		Katılmıyorum		Kararsızım		Katılıyorum		X ²	p
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%		
Hastane	A	132	62,0	45	21,1	36	16,9	10,739	0,030
	B	68	66,7	17	16,7	17	16,7		
	C	16	45,7	15	42,9	4	11,4		
	Toplam	216	61,7	77	22,0	57	16,3		
İdari görev	Var	29	54,7	14	26,4	10	18,9	1,305	0,521
	Yok	187	63,0	63	21,2	47	15,8		
	Toplam	216	61,7	77	22,0	57	16,3		
Çalışılan bölüm	Cerrahi Servis	78	62,4	15	12,0	32	25,6	23,786*	0,028
	Dahili Servis	61	61,0	27	27,0	12	12,0		
	Kadın Doğum	14	60,9	5	21,7	5	17,4		
	Acil Servis	10	58,8	6	35,3	1	5,9		
	Yanık Servisi	6	85,7	1	14,3	0	0,0		
	Dahili YBÜ	20	58,8	11	32,4	3	8,8		
	Cerrahi YBÜ	23	65,7	8	22,9	4	11,4		
	Çocuk YBÜ	4	44,4	4	44,4	1	11,1		
	Toplam	216	61,7	77	22,0	57	16,3		
Çalışılan süre (yıl)	<1	39	52,0	25	33,3	11	14,7	30,264*	0,004
	1-2	81	70,4	22	19,1	12	10,4		
	3-4	54	71,1	8	10,5	14	18,4		
	5-6	9	39,1	8	34,8	6	26,1		
	7-8	8	40,0	6	30,0	6	30,0		
	9-10	5	45,5	3	27,3	3	27,3		
	11-12	7	63,6	1	9,1	3	27,3		
	13+	12	75,0	2	12,5	2	12,5		
	Toplam	215	62,0	75	21,6	57	16,4		

* Fisher Kesin Ki-kare Testi

Literatürde, hataların bildirilecek kadar önemli olduğunu düşünmeme, özellikle neredeyse hataların (near misses) değerlendirilmemesine ve hataların bildirilmemesine neden olduğu ifade edilmektedir (Chiang ve Pepper, 2006; Evans vd., 2006). Araştırmada genel olarak, hemşirelerin %61,7’si hatanın bildirilecek kadar önemli olduğunu düşündüklerini belirtmiştir.

7.2.3. Hemşirelerin Yönetimin Hatalara Tepkisi ile İlgili Algıları

Hemşirelerin yönetimin hatalara tepkisi ile ilgili algıları dört ifade ile ölçülmektedir. Sonuçlar Tablo 12-14' de verilmektedir.

Tablo 12. Hemşirelerin “Hemşirelik yönetiminin tepkisi hatanın ciddiyetiyle orantılı değildir” ifadesine katılma durumu

		Katılmıyorum		Kararsızım		Katılıyorum		X ²	p
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%		
Hastane	A	108	52,2	51	24,6	48	23,2	1,517	0,824
	B	47	47,5	26	26,3	26	26,3		
	C	19	54,3	10	28,6	6	17,1		
	Toplam	174	51,0	87	25,5	80	23,5		
İdari görev	Var	29	54,7	13	24,5	11	20,8	0,387	0,824
	Yok	145	50,3	74	25,7	69	24,0		
	Toplam	174	51,0	87	25,5	80	23,8		
Çalışılan bölüm	Cerrahi Servis	61	50,0	25	20,5	36	29,5	42,118*	0,000
	Dahili Servis	47	49,0	27	28,1	22	22,9		
	Kadın Doğum	11	47,8	8	34,8	4	17,4		
	Acil Servis	6	37,5	3	18,8	7	43,8		
	Yanık Servisi	4	57,1	0	0,0	3	42,9		
	Dahili YBÜ	12	36,4	19	57,6	2	6,1		
	Cerrahi YBÜ	29	82,9	3	8,6	3	8,6		
	Çocuk YBÜ	4	44,4	2	22,2	3	33,3		
Toplam	174	51,0	87	25,5	80	23,5			
Çalışılan süre (yıl)	<1	35	47,8	25	34,2	13	17,8	12,332*	0,586
	1-2	55	49,5	26	23,4	30	27,0		
	3-4	42	56,0	17	22,7	16	21,3		
	5-6	12	52,2	3	13,0	8	34,8		
	7-8	10	52,6	7	36,8	2	10,5		
	9-10	4	36,4	3	27,3	4	36,4		
	11-12	5	45,5	2	18,2	4	36,4		
	13+	9	56,3	4	25,0	3	18,8		
	Toplam	172	50,7	87	25,7	80	23,6		

* Fisher Kesin Ki-kare Testi

Literatürde, meydana gelen hatanın bildirilmesi durumunda yönetimin vereceği tepkinin ve çalışanların hatanın ciddiyetiyle verilen tepki arasında bir orantısızlık olduğu yönünde algılarının olmasının, hataların bildirilmemesine yol açtığı ifade edilmektedir (Chiang ve Pepper, 2006). Araştırmada genel olarak, hemşirelerin %51'i yönetimin tepkisinin hatanın ciddiyetiyle orantılı olduğunu belirtmiştir.

Tablo 13. Hemşirelerin “İlaçların doğru olarak verilmesiyle ilgili pozitif geri bildirim verilmiyor” ifadesine katılma durumu

		Katılmıyorum		Kararsızım		Katılıyorum		X ²	p
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%		
Hastane	A	63	29,7	52	24,5	97	45,8	3,685	0,450
	B	22	21,4	26	25,2	55	53,4		
	C	12	34,3	9	25,7	14	40,0		
	Toplam	97	27,7	87	24,9	166	47,4		
İdari görev	Var	19	35,8	14	26,4	20	37,7	2,790	0,248
	Yok	78	26,3	73	24,6	146	49,2		
	Toplam	97	27,7	87	24,9	166	47,4		

Çalışılan bölüm	Cerrahi Servis	36	28,8	27	21,6	62	49,6	15,751*	0,303
	Dahili Servis	25	24,8	25	24,8	51	50,5		
	Kadın Doğum	10	43,5	5	21,7	8	34,8		
	Acil Servis	5	29,4	4	23,5	8	47,1		
	Yanık Servisi	1	14,3	3	42,9	3	42,9		
	Dahili YBÜ	3	9,1	12	36,4	18	54,5		
	Cerrahi YBÜ	13	37,1	9	25,7	13	37,1		
	Çocuk YBÜ	4	44,4	2	22,2	3	33,3		
	Toplam	97	27,7	87	24,9	166	47,4		
Çalışılan süre (yıl)	<1	28	36,8	21	27,6	27	35,5	20,304*	0,098
	1-2	30	25,9	28	24,1	58	50,0		
	3-4	16	21,3	14	18,7	45	60,0		
	5-6	5	21,7	9	39,1	9	39,1		
	7-8	9	45,0	4	20,0	7	35,0		
	9-10	0	0,0	4	36,4	7	63,6		
	11-12	3	27,3	2	18,2	6	54,5		
	13+	5	31,3	4	25,0	7	43,8		
	Toplam	96	27,6	86	24,7	166	47,7		

Fisher Kesin Ki-kare Testi

Literatürde, örgütte iyi uygulamaların ortaya çıkarılmasının ve hatalar yanında iyi uygulamalara da yer verilmesinin örgütsel öğrenmeyi sağlamada önemli olduğu belirtilmektedir. Çalışanlara olumlu uygulamaların bildirilmemesi durumunda motivasyonları kırılmakta ve hataları bildirmeme yönünde bir eğilim gelişmektedir (Chiang, Pepper, 2006; Evans vd. 2006). Bu nedenle yönetici hemşirelerin hata raporlamadan ne bekle-

diklerini açıkça ifade etmelerinin ve hata raporlama sonuçlarıyla ilgili geri bildirimde bulunmalarının benzer hataları önlemede önemli olduğu ifade edilmektedir (Farak, vd., 2017; Byrne ve Bury, 2018). Araştırmada genel olarak hemşirelerin %47,4'ü ilaçların doğru olarak verilmesiyle ilgili pozitif geri bildirim verilmediğini belirtmiştir.

Tablo 14. Hemşirelerin “Verilen hemşirelik hizmetlerinin kalitesinin ölçümünde ilaç hatalarına çok fazla önem veriliyor” ifadesine katılma durumu

		Katılmıyorum		Kararsızım		Katılıyorum		X ²	p
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%		
Hastane	A	22	105	72	34,3	116	55,2	2,792	0,593
	B	14	13,6	34	33,0	55	53,4		
	C	6	17,1	8	22,9	21	60,0		
	Toplam	42	12,1	114	32,8	192	55,2		
İdari görev	Var	11	20,8	14	26,4	28	52,8	4,738	0,094
	Yok	31	10,5	100	33,9	164	55,6		
	Toplam	42	12,1	114	32,8	192	55,2		
Çalışılan bölüm	Cerrahi Servis	18	14,4	43	34,4	64	51,2	19,842*	0,096
	Dahili Servis	12	11,9	33	32,7	56	55,4		
	Kadın Doğum	4	17,4	6	26,1	13	56,5		
	Acil Servis	1	6,3	1	6,3	14	87,5		
	Yanık Servisi	0	0,0	1	14,3	6	85,7		
	Dahili YBÜ	2	6,3	17	53,1	13	40,6		
	Cerrahi YBÜ	5	14,3	8	22,9	22	62,9		
	Çocuk YBÜ	0	0,0	5	55,6	4	44,4		
	Toplam	42	12,1	114	32,8	192	55,2		
	Çalışılan süre (yıl)	<1	10	13,2	26	34,2	40		
1-2		12	10,4	40	34,8	63	54,8		
3-4		9	12,2	22	29,7	43	58,1		
5-6		2	8,7	8	34,8	13	56,5		
7-8		1	5,0	8	40,0	11	55,0		
9-10		2	18,2	3	27,3	6	54,5		
11-12		1	9,1	4	36,4	6	54,5		
13+		5	31,3	2	12,5	9	56,3		
Toplam		42	12,1	113	32,7	191	55,2		

İlacın uygulanması, hemşirelerin temel görevleri ve sorumlulukları arasında yer almaktadır. Bu nedenle hemşirelik hizmetlerinin kalitesinin ölçülmesinde ilaç hataları bir kriter olarak kullanılmaktadır. Hemşirelik hizmetlerinde ilaç hatalarının bir kalite indikatörü olarak çok fazla vurgulanması hata bildirimini önünde bir engel olabilmektedir (Chiang ve Pepper, 2006). Araştırmada genel olarak, hemşirelerin %55,2'si verilen hemşirelik hizmetlerinin kalitesinin ölçümünde ilaç hatalarına çok fazla önem verildiğini belirtmiştir.

Tablo 15. Hemşirelerin “Hata ortaya çıktığında, hemşirelik yönetimi, hatanın potansiyel nedeni olarak sisteme bakmak yerine bireye odaklanıyor” ifadesine katılma durumu

		Katılmıyorum		Kararsızım		Katılıyorum		X ²	p
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%		
Hastane	A	60	28,4	63	29,9	88	41,7	15,727	0,003
	B	16	15,8	31	30,7	54	53,5		
	C	17	48,6	8	22,9	10	28,6		
	Toplam	93	26,8	102	29,4	152	43,8		
İdari görev	Var	21	39,6	15	28,3	17	32,1	5,827	0,054
	Yok	72	24,5	87	29,6	135	45,9		
	Toplam	93	26,8	102	29,4	152	43,8		
Çalışılan bölüm	Cerrahi Servis	29	23,2	40	32,0	56	44,8	28,630*	0,009
	Dahili Servis	27	27,0	22	22,0	51	51,0		
	Kadın Doğum	4	17,4	7	30,4	12	52,2		
	Acil Servis	6	37,5	4	25,0	6	37,5		
	Yanık Servisi	3	42,9	3	42,9	1	14,3		
	Dahili YBÜ	9	28,1	17	53,1	6	18,8		
	Cerrahi YBÜ	13	37,1	4	11,4	18	51,4		
	Çocuk YBÜ	2	22,2	5	55,6	2	22,2		
Toplam	93	26,8	102	29,4	152	43,8			
Çalışılan süre (yıl)	<1	22	28,9	27	35,5	27	35,5	14,166*	0,425
	1-2	36	31,9	32	28,3	45	39,8		
	3-4	16	21,3	18	24,0	41	54,7		
	5-6	6	26,1	8	34,8	9	39,1		
	7-8	4	20,0	5	25,0	11	55,0		
	9-10	1	9,1	3	27,3	7	63,6		
	11-12	1	9,1	3	27,3	7	63,6		
	13+	6	37,5	5	31,3	5	31,3		
	Toplam	92	26,7	101	29,3	152	44,1		

* Fisher Kesin Ki-kare Testi

Literatürde suçlayıcı kültürün var olduğu, güvenlik kültürünün yete-

rince gelişmediği örgütlerde hataların bireylerin sorumluluğu olarak görüldüğü ifade edilmektedir. Ayrıca, hataları değerlendirmede bireyi suçlayıcı kültürün olduğu örgütlerde hatayı bildirmeme yönünde bir eğilim olduğu görülmektedir (Kaissi, 2006; Akins ve Cole, 2005; Wakefield vd. 1996). Araştırmada genel olarak, hemşirelerin %43,8'i hatalar ortaya çıktığında, hemşirelik yönetiminin hatanın potansiyel nedeni olarak sisteme bakmak yerine bireye odaklandığını belirtmiştir.

7.2.4. Hemşirelerin İlaç Hataları Raporlama Çabalarına İlişkin Algıları

Hemşirelerin ilaç hataları raporlama çabalarına ilişkin algıları iki ifade ile ölçülmektedir. Sonuçlar Tablo16-17'de verilmiştir.

Tablo 16. Hemşirelerin "İlaç hatası için hekimle temasa geçmek çok zaman alıyor" ifadesine katılma durumu

		Katılmıyorum		Kararsızım		Katılıyorum		X ²	P
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%		
Hastane	A	91	42,7	62	29,1	60	28,2	5,920	0,205
	B	32	31,4	43	42,2	27	26,5		
	C	13	37,1	12	34,3	10	28,6		
	Toplam	136	38,9	117	33,4	97	27,7		
İdari görev	Var	18	34,0	13	24,5	22	41,5	6,154	0,046
	Yok	118	39,7	104	35,0	75	25,3		
	Toplam	136	38,9	117	33,4	97	27,7		
Çalışılan bölüm	Cerrahi Servis	32	25,6	38	30,4	55	44,0	40,566*	0,000
	Dahili Servis	47	47,0	35	35,0	18	18,0		
	Kadın Doğum	6	26,1	12	52,2	5	21,7		
	Acil Servis	11	64,7	3	17,6	3	17,6		
	Yanık Servisi	3	42,9	3	42,9	1	14,3		
	Dahili YBÜ	13	38,2	14	41,2	7	20,6		
	Cerrahi YBÜ	20	57,1	11	31,4	4	44,4		
	Çocuk YBÜ	4	44,4	1	11,1	4	44,4		
	Toplam	136	38,9	117	33,4	97	27,7		
Çalışılan süre (yıl)	<1	27	35,5	28	36,8	21	27,6	13,479*	0,484
	1-2	53	45,7	39	33,6	24	20,7		
	3-4	27	36,5	25	33,8	22	29,7		
	5-6	8	34,8	9	39,1	6	26,1		
	7-8	8	40,0	5	25,0	7	35,0		
	9-10	3	27,3	2	18,2	6	54,5		
	11-12	2	18,2	5	45,5	4	36,4		
	13+	6	37,5	3	18,8	7	43,8		
	Toplam	134	38,6	116	33,4	97	28,0		

* Fisher Kesin Ki-kare Testi

İlaç uygulama süreci, hekim ve hemşirenin birlikte yetki ve sorumluluklarının olduğu bir süreçten oluşmaktadır. Hata olduğunda hekime ulaşmanın zaman alıcı olması, hata bildiriminde bir engel olduğu bilgisi literatürde yer almaktadır (Chiang ve Pepper, 2006). Araştırmada genel olarak, hemşirelerin %27,7'si ilaç hatası için hekimle temasa geçmenin çok zaman aldığını ifade ederken %33,4'ünün ise kararsız olduğunu ifade etmiştir.

Tablo 17. Hemşirelerin "İlaç hatasıyla ilgili hata bildirim raporunu doldurmak çok zaman alıyor" ifadesine katılma durumu

		Katılmıyorum		Kararsızım		Katılıyorum		X ²	p
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%		
Hastane	A	86	40,6	72	34,0	54	25,5	6,17	0,191
	B	31	30,7	47	46,5	23	22,8		
	C	16	45,7	13	37,1	6	17,1		
	Toplam	133	38,2	132	37,9	83	23,9		
İdari görev	Var	24	45,3	18	34,0	11	20,8	1,327	0,515
	Yok	109	36,9	114	38,6	72	24,4		
	Toplam	133	38,2	132	37,9	83	23,9		
Çalışılan bölüm	Cerrahi Servis	40	32,0	45	36,0	40	32,0	24,894*	0,025
	Dahili Servis	37	37,4	43	43,4	19	19,2		
	Kadın Doğum	6	26,1	8	34,8	9	39,1		
	Acil Servis	9	52,9	5	29,4	3	17,6		
	Yanık Servisi	4	57,1	3	42,9	0	0,0		
	Dahili YBÜ	11	33,3	15	45,5	7	21,2		
	Cerrahi YBÜ	22	62,9	8	22,9	5	14,3		
	Çocuk YBÜ	4	44,4	5	55,6	0	0,0		
	Toplam	133	38,2	132	37,9	83	23,9		
Çalışılan süre (yıl)	<1	27	35,5	33	43,4	16	21,1	18,025*	0,185
	1-2	52	46,0	42	37,2	19	16,8		
	3-4	22	29,6	28	37,3	25	33,3		
	5-6	7	30,4	11	47,8	5	21,7		
	7-8	6	30,0	6	30,0	8	40,0		
	9-10	5	45,5	2	18,2	4	36,4		
	11-12	4	36,4	6	54,5	1	9,1		
	13+	7	43,8	4	25,0	5	31,3		
	Toplam	130	37,7	132	38,3	83	24,1		

* Fisher Kesin Ki-kare Testi

Literatürde, hata bildiriminde kullanılan sistemin yapısının uygun olmaması, raporlama sisteminin zaman alıcı olması, dokümantasyon işlemlerinin uzun sürmesi, hata bildirim formlarının okunaklı olmaması, geri bildirim sisteminin yetersiz olması, raporlamayı kimin yapacağını belli olmaması gibi faktörlerin çalışanların hata bildirimde bulunmalarına

yol açtığı yer almaktadır (Chiang ve Pepper, 2006; Kohn, vd., 2000; Wakefield vd., 1999; Rutledge vd., 2018). Araştırmada genel olarak, hemşirelerin %38,2'si hata bildirim raporunu doldurmanın çok zaman almadığını ifade etmiştir.

VIII. Sonuç ve Öneriler

Üç ayrı eğitim ve araştırma hastanesinin yatan hasta servislerinde ve ilaç uygulaması yapılan ünitelerinde çalışan hemşirelerin ilaç hataları bildirimini önündeki engellere ilişkin algılarını belirlemeye yönelik bu araştırma sonucunda; hemşirelerin %24,8'i hata yapan hemşirelerin meslektaşları tarafından yetersiz olarak görülecekleri düşüncesinde olduğu tespit edilmiştir. Hemşirelerin %30'u ilaç hatalarını bildirmeleri durumunda olumsuz sonuçları olacağını düşünmektedir. Hemşirelerin %51,9'u ilaç hatasını bildirmeleri durumunda hasta ya da ailesi tarafından dava edilme korkusu yaşamakta ve %63,7'i suçlanma endişesi taşımaktadır.

Hemşirelerin %85,7'si bir hata meydana geldiğine farkına vardıklarını ifade etmektedir ki bu durum hasta güvenliği açısından önemli bir bulgudur. Hemşirelerin %54,2'si ilaç hatasının net olarak tanımlandığını söylemektedir. Çalışanların tamamı, neyin ilaç hatası olarak tanımlandığı konusunda bilgilendirilmelidir. Bunun için küçük çalışma grupları oluşturarak tartışma, örnek olay çalışması yapma, eğitimlerde sıklıkla üstünde durma gibi yöntemler kullanılabilir.

Hemşirelerin %47,4'ü ilaçların doğru uygulamalarıyla ilgili pozitif geri bildirim verilmediğini, %55,2'si hemşirelik hizmetlerinin kalitesinin ölçümünde ilaç hatalarına çok fazla önem verildiğini, %43,8'i hata olduğunda yönetimin sistem yaklaşımı yerine bireysel yaklaşımı benimsediğini ve hata yapan kişiye odaklanıldığını ifade etmektedir. Çalışanlara zaman zaman pozitif geri bildirimlerde bulunulması, ilaç hataları konusunda yönetimin bireysel yaklaşımdan daha çok sistem yaklaşımı geliştirmesi gerektiği önerilebilir. Hastane yönetiminin hatayı kim yaptıdan daha çok, hata neden oldu sorusunun yanıtını aramasının daha önemli olacağı düşünülmektedir.

Hemşirelerin %38,9'u ilaç hatası konusunda hekimlere kısa sürede ulaşabildiğini, %23,9'u hastanede kullanılan hata bildirim raporunu doldurmanın çok zaman aldığını söylemektedir. Hata raporlama sistemlerinin yapısı, sistemin etkili kullanımında bir engel olabilmektedir. Bu nedenle hata raporlama sistemlerinin elektronik ortamda, serbest metin yazma özelliği olan, kullanıcı dostu arayüzlerin olduğu bir yapıya dönüştürülmesi önerilmektedir.

Ayrıca; ilaç hataları raporlama sistemlerinin etkili kullanılabilmesi ve elde edilen verilerin analizi için yeterli teknik, mali ve insan kaynağının sağlanması, hukuki mevzuatın düzenlenmesi, sistem yaklaşımının ve güvenlik kültürünün geliştirilmesi, hatalardan öğrenme yaklaşımının benimsenmesi önerilir.

KAYNAKÇA

- AKINS RB, COLE BR. (2005), Barriers to Implementation of Patient Safety Systems in Healthcare Institutions Leadership and Policy Implications. *Journal of Patient Safety*, 2005; 1:9-16.
- ALOMARI A, WILSON V, SOLMAN A, ET AL. (2018), Pediatric Nurses' Perceptions of Medication Safety and Medication Error: A Mixed Methods Study, *Comprehensive Child and Adolescent Nursing*, 41(2), 94-110, DOI: 10.1080/24694193.2017.1323977
- BATES DW, SPELL N, CULLEN DJ, ET AL.(1997), The Costs of Adverse Drug Events in Hospitalized Patients. *JAMA*, 1997;277: 307-311.
- BENNER P, SHEET V, URÍS, ET AL. (2002), Individual, Practice, and System, Cause of Error in Nursing. *JONA*, 32(10), 509-523.
- BERG M, SCHELLEKENS W, BERGEN C. (2005), Bridging the Quality Chasm: Integrating Professional and Organizational Approaches to Quality. *International Journal For Quality in Health Care*, 17(1):75–82.
- BYRNE E, BURY G. (2018), Barriers to the medication error reporting process within the Irish National Ambulance Service, a focus group study, *Ir J Med Sci*,187:867–871.
- CARTNEY J. (2002), Medication Errors: Causes, Prevention and Reduction. *British Journal of Haematology*, 116, 255-265.
- CHIANG, HY, PEPPER, GA. (2006). Barriers to Nurses' Reporting of Medication Administration Errors in Taiwan. *Journal of Nursing Scholarship*, Fourth Quarter; 38, 4.
- CLANCY RT. (2004), Medication Error Prevention. *JONA'S Healthcare Law, Ethics, and Regulation*, 2004;6(1) / January–March.
- COUSIN DD. (1998), Developing A Uniform Reporting System for Preventable Adverse Drug Event. *Clin Therap*, 1998;20, 49-54.
- FARAG A, BLEGEN M, GEDNEY-LOSE A, ET AL. (2017), Voluntary Medication Error Reporting By Ed Nurses: Examining The Association With Work Environment And Social Capital, *Journal Of Emergency Nursing*, 43(3).May 2017.
- HOLMSTROM A.R, LAAKSONEN R, AIRAKSINEN M. (2015), How to Make Medication Error Reporting Systems Work – Factors Associated with Their Successful Development and Implementation, *Health Policy*, 119: 1046–1054.
- ROBINSON Z, HUGHES R. (2008), Error Reporting and Disclosure, Agency for Healthcare Research And Quality U.S. Department Of Health And Human Services, HUGHES GR. İçinde: *Patient Safety and Quality: An Evidence-Based Handbook For Nurses*. AHRQ Publication No. 08-0043. Erişim: 16 Mart 2008, <http://www.ahrq.gov/qual/nursesbdbk>

- KAISSI A. (2006), An organizational Approach to Understanding Patient Safety and Medical Error. *Health Care Manager*, 25(4): 292-305.
- KOHN LT, CORRIGAN JM, DONALDSON MS. *To Err Is Human: Building A Safer Health System*. Washington, DC: National Academy Pres. 210.
- LEAPE L, LAWTHERS A, BRENNAN G, ET AL. (1993), Preventing Medical Injury. *Qual Rev Bull*. 19 (5): 144-149.
- LEAPE L. REPORTING OF ADVERSE EVENTS. (2002), *The New England Journal of Medicine*. Boston: Nov 14, 347(20): 1633, 1636.
- LEAPE LL, BRENNAN TA, LAIRD N, ET AL. (1991), The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. *The New England journal of medicine*, 324(6), 377-384.
- LISBY M, NIELSEN LP, MAINZ J. (2005), Errors in The Medication Process: Frequency, Type, And Potential. *International Journal for Quality in Health Care*, 2005;17(1).
- MISHAUD Y, O'REILLY P. (2007), *A Systems Approach to Quality Improvement in Long-Term Care: Safe Medication Practices Workbook*. Betsy Lehman Center for Patient Safety And Medical Error Reduction And The Massachusetts Department of Public Health. (2007). www.masspro.org/NH/tools.php
- NATIONAL COORDINATING COUNCIL FOR MEDICATION ERROR REPORTING AND PREVENTION, RECOMMENDATIONS TO ENHANCE ACCURACY OF ADMINISTRATION OF MEDICATIONS (2007). Erişim: 11 Mart 2007, <http://www.nccmerp.org/council/council1999-06-29.html?USPJune2,2005>
- SLAWOMIRSKI L, AURAAEN A, KLAZINGA NS. (2018). The economics of patient safety: Strengthening a value-based approach to reducing patient harm at national level. *OECD Health Working Papers* No. 96. Erişim: 23 Mart 2021, <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/5a9858cden.pdf?expires=1616500793&id=id&accname=guest&checksum=98FED8C1A-9AF161F45C19E59591BD71C>
- SPATH PL. (2000), Why Medication Error Occuring, SPATH PL İçinde: *Error Reduction in Health Care A System Approach to Improving Patient Safety*, April, 2000. San Francisco, California: Jossey-Bass Publishers;AHA Company.
- THE JOINT COMMISSION SENTINEL EVENT STATISTICS (2008). Erişim: 11 Ekim 2008, http://www.jointcommission.org/NR/rdonlyres/241C-D6F3-6EF0-4E9C-90AD-zFEAE5EDCEA5/0/SE_Stats9_08.pdf
- THOMAS EJ, PETERSON AL. (2003), Measuring Error and Adverse Event in Health Care. *J Gen Int Med*, 18: 61-67.
- URIBE CL, SCHWEIKHART SB, PATHAK DS ET AL. (2002), Perceived Barriers to Medical Error Reporting: An Exploratory Investigation. *J. Health Care Management*, 47(4), 263-80

- WAKEFIELD DS, WAKEFIELD BJ, BORDERS T, ET AL. (1999), Understanding And Comparing Differences in Reported Medication Administration Error Rates. *Am J Medical Qual.* 14(2): 73-80. (74).
- WAKEFIELD DS, WAKEFIELD BJ, UDEN-HOLMAN T, BLEGEN M. (1996), Perceived Barriers In Reporting Medications Administration Errors. *Best Pract Benchmarking Healthcare*, 1(4):191-197.
- WALD H, SHOJANIA KG. (2001), Incident Reporting, İçinde: KAVEH G, SHOJANIA K, DUNCAN BW, MCDONALD KM, WACHTER RM, (2001). *Making Health Care Safer: A Critical Analysis Of Patient Safety Practices*. Evidence Report/Technology Assessment Number 43 *AHRQ* Publication 01-E058. Erişim:15.08.2006 <http://www.ahrq.gov/clinic/ptsafety/pdf/ptsafety.pdf>
- WHO (2017). Patient Safety: Making health care safer. <https://www.who.int/publications/i/item/patient-safety-making-health-care-safer> (accessed 23 March 2021).
- WHO. (2005). World Alliance For Patient Safety Who Draft Guidelines for Adverse Event Reporting And Learning Systems From Information to Action. WHO/EIP/SPO/QPS/05.3, Printed By The WHO Document Production Services, Geneva, Switzerland
- WHO. The third WHO global patient safety challenge: medication without harm, 2018. Erişim Adresi: <https://www.who.int/patientsafety/medication-safety/en/>, Erişim Tarihi: 11 Ekim 2019
- WILKINS H. (2001). Medical Error Reporting: Professional Tension Between Confidentiality and Liability. *The Massachusetts Health Policy Forum*, Boston.
- WOLF ZR, SEREMBUS J, SMETZER J, ET AL. (2000), Responses and Concern of Health Care Providers to Medication Errors. *Clin. Nurse Spec*, 14 (6): 278-87.

BÖLÜM 6

KANSER TEDAVİLERİNİN SEBEP OLDUĞU ORAL MUKOZİTİN ÖNLENMESİ VE TEDAVİSİNDE DOĞAL ÜRÜNLERİNİN ROLÜ

Meltem Uçar¹

¹ Doç. Dr., Lefke Avrupa Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Lefke, KKTC
Mersin 10, Türkiye. Email: mucar@eul.edu.tr, ORCID ID: 0000000155542622

1.Oral Mukozit

Kemoterapinin 1940 yılında kullanılmaya başlamasıyla oral mukozit denilen ağız içi yaraların/enfeksiyonların görülmesi sıklığında dramatik bir yükseliş olmuştur. Etkin tedavi ve korunma yöntemlerinin eksikliğine bağlı olarak hastaların hayat kalitesi ve prognozu olumsuz bir şekilde etkilenmiştir. Altı yıl sonra mukozit patogenezinin kompleks mekanizması aydınlatılmış ve 2007 yılında mukozit kemoterapi ve/veya radyoterapinin sitotoksik etkisi sonucu oluşan lezyonlar olarak tarif edilmiştir (Pulito vd., 2020).

Mukozit tüm gastro-intestinal sistemi ve ağız içini etkileyen hastalara acı veren, beslenmelerini engelleyen, kilo kaybettiren, epitelyal mukozanın enflamasyonu olarak tarif edilen, antineoplastik tedavinin yan etkisiyle oluşan lokal bir enfeksiyondur. Yüksek düzeyde mukozite sahip olan hastaların kemoterapi tedavileri aksayabilir ve hastalık seyrinin daha kötüye gitmesine sebep olabilir. Kemoterapi alan hastaların yaklaşık % 20-40'ında, hematopoitik kök hücre transplantasyonu uygulanmış hastaların % 60-85'inde ve baş ile boyun kanserlerinde radyoterapi ve kemoterapiyi birlikte alan hastaların % 90'ında mukozitin geliştiği bildirilmiştir (Villa ve Sonis, 2016). Oral mukozit şiddeti kullanılan kemoterapi ve/veya radyoterapinin tipine, dozuna ve hasta ile ilgili diğer faktörlere bağlıdır (Kusiak vd., 2020). Hasta ile ilgili diğer faktörler arasında yaş, vücut kitle indeksi, ağız içi yapısı ve genetik yatkınlık yer alır (Sonis, 2009). Mukozal hasara yol açtığı bilinen kemoterapik ajanlar arasında alkilleyici ajanlar (Busulfan ajanlar, siklofosamid, thiotepa, prokarbazin), antrasiklinler (Doksorubisin, epirubisin, daunorubisin), antitumor ajanlar (Aktinomisin D, bleomisin, mitomisin), taksanlar (Paklitaksel) ve vinka alkaloidleri (Vinblastin, vinblastin) örnek gösterilebilir (Singh ve Singh, 2020). Antimetabolit ilaçlar arasında kıyaslama yapılacak olunursa, S-1 ve kapesitabinin kullanıldığı tedavilerde mukozit gelişim riski 5-Fluorouracil'in (5-FU) kullanıldığı tedavilere göre daha düşüktür (Abdel-Rahman vd., 2016). Karsinoma protokollerinde kullanılan 5-FU ve platinum türevlerinin daha kolay ve daha şiddetli oral mukozite yol açmaktadır (Curra vd., 2018). Palappallis vd. (2011) yaptıkları çalışmada 5-FU kullanımından sonra hastaların % 90'nında oral mukozit geliştiğini rapor etmiştir. Bu ajanların hap olarak verilmesi hastaların % 19.6'sında, sürekli infüzyonla verilmesi hastaların % 3.6'sında oral mukozite sebep olmaktadır. Yani hap formundaki ajanlar daha yüksek toksiteye sahiptir. Sürekli infüzyonla verilen ifosfamid ve doksorubisin hastaların % 53'ünde şiddetli oral mukozite sebep olmaktadır (Curra vd., 2018). Sisplatinin oral mukozite sebep olurken indirekt olarak musin sekresyonunu inhibe ettiği ve gastro-intestinal sistemden çok ileum mukozasına hasar verdiği bildirilmektedir (Yamamoto vd., 2013). Sisplatin ve radyoterapi alan baş-boyun kanseri

hastalarında oral mukozitin spesifik olarak geliştiği belirtilmektedir (Trotti vd., 2003). Standart kemoterapi ve radyoterapi haricinde hedefe spesifik yeni ajanlar da kanser tedavilerinde kullanılmakta olup kemoterapiye göre daha az toksisiteye sahip oldukları ancak klinisyenlerin bu hedef ilaçları verirken ilaca bağlı olarak yeni toksitelerle karşılaşma ihtimalini göz ardı etmemelidir. Örneğin Rapamisin Protein Kompleksinin Memeli Hedefi (mTOR)-İnhibitör'ünün ciddi mukozal toksisiteye yol açtığı ve mTOR-inhibitör ilişkili stomatitisin daha küçük, yüzeysel ve aşırı ağrılı olduğu belirtilmektedir. Everolimus, tensesolimus veya ridaforolimus oral stomatitis ve enterit gelişim riskini artırmaktadır. Bu risk kanser tipine bağlı olarak da değişmektedir. Örneğin böbrek hücre karsinomlu hastalarda bu risk astrositoma, mide ve meme kanseri hastalarına göre daha düşüktür. Epidermal Büyüme Faktör (EGFR) İnhibitörleri hastaların %15'inde mukozal lezyonlara sebep olmaktadır. Setuksimab ve panitunumab sisplatin, 5-FU, 5-FU ve irinotekan, irinotekan ve oksaliplatin gibi farklı 4 kombinasyonla hastalara verildiği zaman yüksek derecede mukozit (3 ve üzeri) gelişme riski artmaktadır. Baş ve boyun kanseri hastalarına radyoterapi yanı sıra tedavilerine setuksimab eklemek mukozit gelişme riskini etkilemez (3 ve üzeri yüksek derece mukozit için yaklaşık % 60) ancak radyoterapiye ek olarak tedaviye kemoterapiyi eklemek yüksek dereceli mukozit gelişme riskini de artırır (Vigarios vd., 2017; Pulito vd., 2020). Siklin-bağlı kinaz 4/6 inhibitörü (CDK4/6) ile tedavi edilen hormon pozitif/insan epidermal büyüme faktörü reseptör 2 (HER2) negatif metastatik meme kanseri hastaların bazılarında da oral mukozit, özellikle stomatitis karakterli aftöz ülser geliştiği bildirilmektedir. BRAF^{V600} mutasyonlu metastatik melanoma hastalarının tedavisinde kullanılan BRAF (v-raf murine sarkoma viral onkogen homolog B1) inhibitörleri vemurafenib ve dafrafenibin de keratenize ve keratenize olmayan mukozal alanlarda aseptomatik hiperkeratotik lezyonların oluşumuna, dilde, dudak mukozasında ve karında siğil veya papillomalı bir görünüme yol açtığı belirtilmektedir. Kanser beslenmesini sağlayan damarların büyümesini engelleyen anti anjiyogenik ilaçların oral mukozada yüksek duyarlılık ve orta derecede kızarıklık veya ağrılı inflamasyonla karakterize spesifik olmayan stomatitise sebep olmaktadır. Bevazizuman veya ramucirumab Vasküler Endotelial Büyüme Faktör Reseptörü'ne (VEGFR) karşı geliştirilmiş iki monoklonal antikör olup nadir olarak stomatitise sebep olmaktadır. Sunitinib, sorafenib veya cabozantinib gibi multi-kinaz inhibitörleri (MKI) ile tedavi edilen hastaların % 25'i tedavinin ilk iki ayında stomatitisten yakınmaktadır. Ancak bu hasta grubunun % 10'dan daha azı ilaç dozajında yeniden düzenlemeye giderken, sadece %1'i tedaviye devam edememektedir (Pulito vd., 2020).

Oral mukozit komplikasyonları akut ve geç komplikasyonlar olmak üzere ikiye ayrılır. Akut komplikasyonlar terapi süresince oluşurken geç

komplikasyonlar terapi sonrasında meydana gelir. Akut komplikasyonlar arasında orofarengeal mukozit, kserostomi (Ağız kuruluğu), sialadenit (Tükürük bezi enfeksiyonu), fungal ve viral enfeksiyonlar ve tat alma bozukluklarını sayılabilirken, geç komplikasyonlar arasında mukozal fibrosis ve atrofi, kserostomi, doku nekrozu, tat alma bozuklukları ve disfaji (Yutma güçlüğü) sayılabilir. Radyasyon kaynaklı mukozitin etiyopatogenezi kemoterapi kaynaklı mukozitten farklıdır. Mukozit şiddeti arttıkça topikal ağrı yönetim stratejileri daha etkisiz hale gelip sistemik analjezik kullanımı zorunlu hale gelebilir. Baş ve boyun radyasyon hastalarının kanama riski daha düşüktür. Dolayısıyla non-steroidal anti-inflamatuvar ajanlar ağrı kontrolü için kullanılabilir. Ancak bu uygulama yeterince etkin olmasa opioidler de kullanılabilir. Kemoterapi ve radyoterapi uygulanan hastalarda hiposalivasyon (Tükürük akış hızının azalması) olasılığı yüksektir. Bu durum fungal enfeksiyonlara yol açabilir. Fungal enfeksiyonları önlemek için topikal anti-fungal ajanlar kullanılabilir (Singh ve Singh, 2020).

2. Oral Mukozit Derecelendirilmesi

Genel olarak ard arda günlük yaklaşık 2 Gray (Gy) dozluk radyoterapi protokolü uygulanan hastalarda tedaviye başladıktan 1-2 hafta sonra kızarıklık ve ağrı şikayetleri başlamaktadır. Bu süreçte epitel yapı ve sağlamlık kaybolurken şiddetli ülserler de gelişmeye başlar. Bu hasarların çoğu keratinize olmayan yanak, dil altı ve ağız tabanı gibi alanlarda meydana gelir. Bununla birlikte dil üstü gibi keratinize mukoza da hasar meydana gelir ve papillaların filli formu, kaybolur (Duncan ve Grant, 2003). Oral ve faringeal mukozaları radyoterapiye maruz kalan hastaların tat reseptörlerinde de hasar olduğu, hastaların tatları ayırt edemediği ve tamamen iyileşmesi için 6-8 haftaya ihtiyaç duydukları bildirilmektedir. Radyoterapi uygulamalarında toplam radyasyon dozu 15 Gy'e ulaşınca semptomların başladığı ve total doz 60 Gy'nin üzerine çıktığında durumun belirgin şekilde kötüye gittiği belirtilmektedir (Singh ve Singh, 2020). Radyoterapiye başladıktan 3-5 gün sonra epitel sayısının artmaya başlar ve zamana bağlı olarak bu sayı düzenli olarak artar. Ancak epitel erozyon ve mukozal hasar radyoterapinin bitiminin üzerinden 2-4 hafta geçmesine rağmen sebat edebilmektedir (Duncan ve Grant, 2003).

Kemoterapi indüklü mukozitler de benzer şekilde ancak daha kısa sürede gelişmektedir. Kemoterapiye başladıktan birkaç gün sonra epitel erozyon ve atrofi görülmektedir. Ciddi ülserler ve mukozal nekroz 1-2 hafta sonra meydana gelmekte ve bu hasarlar ek 1-2 hafta boyunca sebat edebilmektedir (Duncan ve Grant, 2003).

Klinik ve araştırma amaçlı çalışmalarda oral mukozit semptomlarını ölçmek ve değerlendirmek için en çok kullanılan ölçek Dünya Sağlık

Örgütü (DSÖ/WHO: World Health Organization) ölçeğidir. Tablo1'de DSÖ'nün oral mukozit için önerdiği ölçek verilmiştir (Kusiak vd., 2020).

Tablo 1: Oral mukozit için DSÖ ölçeği (Kusiak ve., 2020).

Derece 0	Oral mukozit yok
Derece 1	Kızarıklık ve ağrı
Derece 2	Ülserler, katı yiyecekleri yiyebilir
Derece 3	Ülserler, sıvı diyet gerekli (mukozitten dolayı)
Derece 4	Ülserler, beslenme mümkün değil (mukozitten dolayı)

Oral mukozitin klinik değerlendirmesi ve semptomları için Ulusal Kanser Enstitüsü (The National Cancer Institute: NCI) tarafından geliştirilen bir diğer ölçek Tablo 2'de gösterilmiştir (Kusiak vd., 2020).

Tablo 2: Oral mukozit için Ulusal Kanser Enstitüsü ölçeği (Kusiak vd., 2020).

Oral mukozit (Klinik Değerlendirme)	
Derece 1	Mukozada kızarıklık
Derece 2	Düzensiz ülserasyon veya pseudomembranlar
Derece 3	Sık ülserasyon veya pseudomembranlar, küçük travmalarla oluşan kanamalar
Derece 4	Doku nekrozu, önemli spontan kanamalar, hayatı tehdit edici düzeyde
Derece 5	Ölüm
Orak mukozit (Fonksiyonel/Semptomatik)	
Derece 1	Minimal semptomlar, normal diyet
Derece 2	Semptomatik ancak modifiye diyetleri yiyebilir ve yutabilir
Derece 3	Semptomatik ve yeterince beslenmek mümkün değil veya oral olarak hidrate
Derece 4	Semptomlar hayatı tehdit edici düzeyde
Derece 5	Ölüm

Kanser Hemşireliği Araştırma Batı Konsorियumu (Western Consortium for Cancer Nursing Research: WCCNR) Stomatif Evreleme Sistemi Tablo 3'de verilmiştir. Buna göre oral mukozit değerlendirmesi lezyon sayısı, mukozal kızarıklık ve kanama varlığına göre yapılmalıdır (Olson vd., 2004).

Tablo 3: Kanser Hemşireliği Araştırma Batı Konsorsiyumu Stomatit Evreleme Sistemi (Olson vd., 2004).

Derece	Lezyonlar	Kızarıklık	Kanama
0	Yok	% 50 veya daha fazlası pembe	Yok
1	1-4	% 50 veya daha fazlası hafif kırmızı	
2	>4	% 50 veya daha fazlası orta derecede kırmızı	Yemek yerken/ağız bakımı esnasında
3	% 50'den fazlası aşınmış	% 50 veya daha fazlası oldukça kırmızı	Spontan

Oral mukozit ile ilgili değerlendirme ve derecelendirme yapılırken ışık kaynağı kullanılmalı ve tüm ağız içi incelenmelidir. Tümör kaynaklı veya cerrahi işleme tabi tutulmuş bölgede yada çatlak dudaklarla ilgili olarak gelişen lezyonlar ülser alanları olarak değerlendirmeye alınmamalıdır. Spontan kanama varlığı için yastıkta kurumuş kan örnekleriyle karşılaştırılması yeterli sayılabilir. Toplam skor/derece tayini için lezyonlar, kızarıklık ve kanama için elde edilen dereceler toplanmalıdır. Toplam Derece Sayısı 0 ise Normal Mukoza, 1-4 ise hafif stomatisis, 5-7 ise orta düzey stomatit, 8-9 ise şiddetli stomatit olarak değerlendirilmelidir. Örneğin bir hastada iki lezyon varsa (skor:1), % 50 veya daha fazla pembe mukoza varsa (skor:0), ve kanama yoksa (skor:0) toplam skor sayısı 1 (Düzy: Hafif) olarak kabul edilmelidir. İkinci örnek olarak bir hastada dört veya daha fazla lezyon varsa (skor:2), % 50 veya daha fazla oldukça kırmızı mukoza varsa (skor:3) ve ağız bakımı esnasında kanama varsa (skor:2) toplam skor sayısı 7 (Düzy: Orta) kabul edilmelidir. Üçüncü örnek olarak bir hasta dört veya daha fazla lezyona sahipse (skor:2), % 50 veya daha fazla oldukça kırmızı mukoza (skor:3) ve spontan kanama (skor:3) varsa toplam skor sayısı 8 (Düzy: Şiddetli) olarak kabul edilir (Olson vd., 2004).

Oral mukozitin klinik özellikleri Eilers vd. (1988) geliştirdiği değerlendirme rehberine göre de yapılabilir. Oral mukozit için Ağız Değerlendirme Rehberi (Oral Assessment Guide: OAG) Tablo 4'de verilmiştir (Eilers vd., 1988).

Tablo 4: Oral mukozit için ağız değerlendirme rehberi (Eilers vd., 1988).

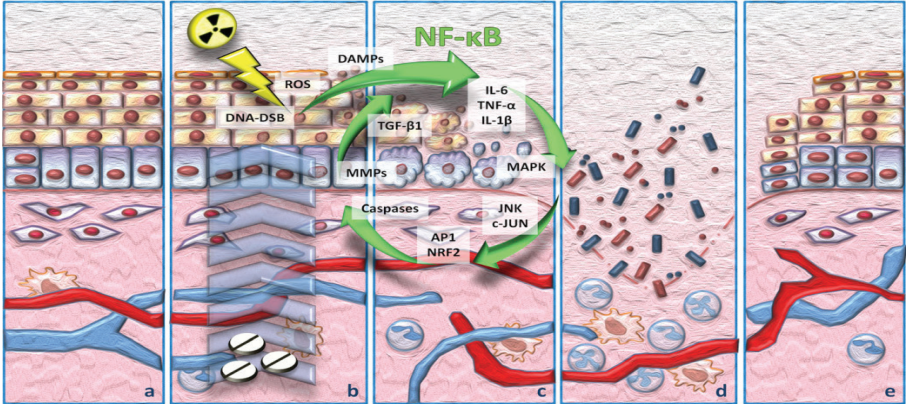
Kategori	Değerlendirme Araçları	Ölçüm Metodları	Sayısal ve Tanımlayıcı Derecelendirme		
			1	2	3
Ses	İşitsel	Hasta ile konuşma	Normal	Daha boğuk ve tırmalayıcı	Zorla konuşan veya ağrılı
Yutkunma	Gözlemsel	Hastaya yutkunmasını söyleyin. Dil çubuğunu dilin gerisine hafifçe yerleştirerek refleks kontrol edilir.	Normal Yutkunma	Yutkunurken biraz ağrı	Yutkunmak mümkün değil
Dudak	Görsel/Elle Muayene	Dokuyu gözlemlen ve hisset	Düz, pembe, nemli	Kuru veya çatlak	Ülsereleşmiş veya kanamış
Dil	Görsel/Elle Muayene	Doku görünümünü gözlemlen ve hisset	Pembe, nemli ve papillalar var	Kırmızı olan veya olmayan, kaplanmış veya papillasını kaybetmiş parlak görünüm	Kabarcıklı veya yarık
Tükürük	Dil Çubuğu	Dil çubuğunu ağıza sokun, dilin merkezine ve ağız tabanına dokunun	Sulu	Yoğun veya yapışkan	Yok
Mukoz membrane	Görsel	Doku görünümünü gözlemlen	Pembe ve nemli	Kırmızılaşmış veya kaplanmış (beyazlığı artmış) ülsersiz	Kanamalı veya kanamasız ülseler
Diş eti	Dil Çubuğu ve Görsel	Dil çubunun ucuyla dokuya hafifçe bastırın	Pembe ve noktalı diş eti görünümü	Kırmızı olan veya olmayan ödem	Spontan kanama veya basınçla birlikte kanama
Dişler	Görsel	Dişlerin görünümünü gözlemleyin	Temiz ve kalıntı yok	Dişler arasında plak veya kalıntı varlığı	Diş etinde plak veya kalıntıların oluşumu

3.Oral Mukozit Pathogenezi

Kemoterapi ve radyoterapinin bir yan etkisi olarak meydana gelen oral mukozit şiddeti iki tedavi yönteminin birlikte veya ayrı ayrı yada hedefe yönelik yeni tasarım ek ilaçların kullanımına bağlı olarak değişebilmektedir. Kanser hücrelerinin yok edilmesi için kullanılan kemoterapi ilaçları kanser hücreleri için seçici davranmadığından hızlı büyüyen gastrointestinal, kapiller ve immün hücreler gibi hem iyi hem de malign hücrelere topluca etki etmektedir. Bu ajanların toksisitesi etki şekillerine, kullanılan dozlarına ve tedavi protokolünde kullanılan diğer ajanlarla etkileşimlerine bağlı olarak değişmektedir (Curra vd., 2018). Bu tedavi protokollerinin istenmeyen bir yan etkisi olarak gelişen oral mukozit oldukça

kompleks beş fazdan oluşur. Bu fazlar sırasıyla başlangıç, primer hasar yanıtı, sinyal amplifikasyonu, ülserleşme ve iyileşmedir. Şekil 1'de bu fazlar gösterilmektedir (Pulito vd., 2020). Oral mukozitin başlangıç aşaması için Reaktif Oksijen Türleri (ROS)'nin üretimi ve epitel bazal hücrelerin proliferasyonuna engel olacak seviyedeki Deoksiribonükleik asit (DNA) hasarı oldukça gereklidir. Primer hasar yanıtta transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu sonucu pro-inflamatuvar sitokinler, sitokin modülatörleri, adezyon molekülleri, stres yanıtlayıcıları ve matriks metaloproteinazlar upregülasyona uğrar. Tüm bunlar hücre ölümü ve doku hasarı sonucu epitel tabakanın incelmeye ve oral mukozanın yapısının bozulmasına sebep olur. Sinyal amplifikasyonu bir önceki fazda rol alan bazı moleküllerin doku hasarını güçlendirme kabiliyetidir. Ancak ülser gelişimi mukozitin en önemli safhası olup hastalar için oldukça anlamlı bir semptomdur. Ülserlerde ağızda bulunan gram-pozitif ve gram-negatif bakteriler kolonize olur. Bakterilerin metabolik ürünleri oral mukozadaki hasarı artırıp ek pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımını sitümüle edebilir. Oral mukozitte ülseratif lezyonların iyileşmesi için submukoza tabakasında bir seri biyolojik prosesin kendiliğinden gerçekleşmesi gereklidir (Sonis, 2009; Kusiak vd., 2020; Pulito vd., 2020).

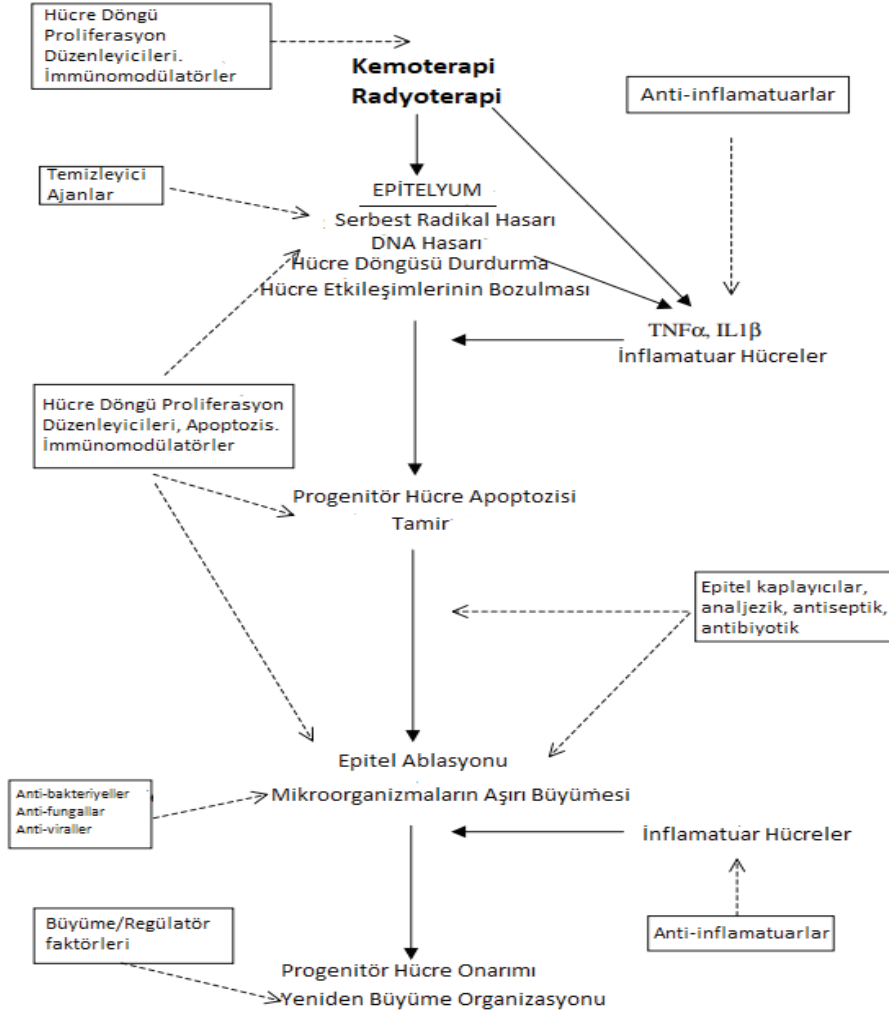
Oral mukozit fazları ve potansiyel terapötik hedef bölgeler Şekil 2'de gösterilmiştir (Duncan ve Grant, 2003). Duncan ve Grant (2003) oral mukozitin birbiriyle bağlantılı üç faz ile gerçekleştiğini ve bu fazların başlangıç inflamatuvar faz, epitel yıkım fazı ve ülserasyon/bakteriyel faz olduğunu bildirmektedir. Düşük düzeydeki mukozitte, kısmi hasar meydana gelip hızlı bir iyileşme ve epitel dokunun yeniden üretimi ile ülserasyon/bakteriyel fazın gerçekleşmesinin önüne geçilir. Epitel tabakadaki hasar mukozitin gelişiminde anahtar role sahiptir. Submukozal metabolizmadaki değişiklikler doğal yapı ve hastalığın şiddeti üzerine oldukça kuvvetli etkiye sahiptir. İnflamatuvar fazda DNA sentezinin engellenmesi, DNA hasarının indüklenmesi ve ROS üretimindeki artış epitelin progenitor hücrelerinin hızlıca bölünmesini ve metabolizmasını bozar. Bu durum mitotik inhibisyona, hücre-hücre ve hücre-çevre etkileşiminin bozulmasına, epitel bütünlükte kısmi azalmaya yol açar. Proinflamatuvar sitokinlerin sayıca artışı ve submukozaya inflamatuvar immün hücrelerin akışı gerçekleşir. Farelerde bleomicin veya 5-fluorouracil tedavisinden 12-24 saat sonra, Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α), İnterlökin-1 β (IL-1 β) ve oral epitele hücre infiltrasyonunun arttığı bildirilmektedir (Sonis, 1998). Hamsterlara uygulanan radyasyonun ardından yaklaşık 8 gün geçtikten sonra da benzer değişikliklerin meydana geldiği, klinik olarak anlamlı derecede mukozitin geliştiği bildirilmiştir (Sonis vd., 2000).



Şekil 1: Mukozit patobiyolojisi. (a) normal doku, (b) Başlangıç fazı ve primer hasar yanıtı. Radyoterapi ve kemoterapi kaynaklı hasarlar DNA çift sarmalında kırıkların ve ROS'nin artmasına ve sonuç olarak hücre apoptosisinin ve Hasar İlişkili Moleküler Örgüler (DAMPs) salınımının uyarılmasına sebep olmaktadır. DAMPs ve ROS sinyalleri Nükleer Faktör- κ B (NF- κ B) aracılığıyla sitokinlerin transkripsiyonunu teşvik etmektedir. (c) hasar sinyallerinin kuvvetlenmesi. Bir önceki faz boyunca üretilen efektörler hasar sinyallerinin kuvvetlenmesine yol açar. NF- κ B aktivasyonu sonucu Tumor Nekroz Faktör- α (TNF- α) salınımı ve Mitojenle Aktive Edilen Protein Kinaz (MAPK) aktivasyonu başlar. Bu faz boyunca ilk hasar sinyalleri pozitif geri bildirim mekanizmalarıyla güçlenir. (d) ülserleşme. Submukozadaki hasarlar mikroorganizmaların doku içine sızmasına ve mononükleer hücre infiltrasyon (makrofaj, lenfosit, plazma hücresi) aracılıklı enflamasyon yanıtı yol açar. (e) dokunun yeniden epitelizasyonu. Submukoza ekstraselüler matriksin ve mezenşimin sitümlasyonu ile iyileşme süreci tetiklenir. DNA: Deoksiribonükleik asit, ROS: Reaktif Oksijen Türleri, JNK: c-JUN aminoterminal kinaz, c-JUN: c-JUN geni, IL-6: İnterlökin-6, IL-1 β : İnterlökin-1 β , DNA-DSB: DNA-Çift Sarmal Kırığı, TGF- β 1: Tumor Nekroz Faktör- β 1, AP1: Aktivatör Protein 1, MMPs: Metaloproteinazlar (Pulito vd., 2020).

Epitel yıkım fazında metabolik olarak aktif hücrelerde tamiri olmayan hasarların meydana gelmesi, kısmen S fazını geçmiş hücrelerde apoptozisi ve hücre ölümünü tetikler. Bu bazal bölgedeki pek çok progenitor hücrenin kaybolmasına yol açar. Luminal yüzeyde hücre dökümü devam ederken normal hücre tabakalarının yenilenme süreci durur. Diğer taraftan da tamir mekanizmalarıyla potansiyel bariyerler restore edilmeye çalışılır. Net etki mukozal kalınlık ve bütünlükteki azalmadır. Bu değişiklikler 4-8 gün sürebilir. Ülserasyon/bakteriyel fazda kronik erozyon mukozanın fibröz pseudo-membranla veya nekrotik dokuyla kaplanmasına yol açar. Hasarlı alanlarda oldukça fazla inflamasyon ve ülserleşme meydana gelmiştir. Bu alanlar kolonize olmak için bekleyen, çoğalarak lipopolisakkarit gibi biyoaktif/hücre-modüle edici bileşikler üretecek olan fırsatçı patojenlerle doludur. Bu durum inflamasyonu ve

doku hasarını artırır. Eğer hastada netropeni varsa kısmen bakteriyel invazyon meydana gelir. İyileşme fazı terapinin akabinde 3-5 gün sonra başlayıp bazal bölgenin epitel sayısında artış yavaş ancak istikrarlı bir şekilde zamana bağlı gerçekleşir. Hücre üretim hızındaki aşırı artış sağlıklı, fonksiyonel mukozanın üretimini hızlandırır. Normal epitelin yeniden tesis edilmesi, lokal immün ve antimikrobiyal sistem patojen sayısının yüksek düzeyde kalmasını engeller ve inflamasyonu azaltır (Sonis, 1998; Duncan ve Grant, 2003).



Şekil 2: Oral mukozit fazları ve potansiyel terapötik hedef bölgeler. IL1 β : İnterlökin-1 β , TNF- α : Tümör nekroz faktör- α (Duncan, Grant, 2003).

4. Oral Mukozit Risk Faktörleri

Baş ve boyun kanser hastaları, ve yüksek doz miyeloablatif kemoterapi alan hastalar oral mukozit için yüksek risk grubundadır. Meme, kolon, rektum ve akciğerinde solid tümöre sahip olan hastalar terapilerinin her aşamasında mukozit için risk taşırlar. Eğer hastada tedavinin ilk aşamasında mukozit gelişmişse riski % 20 iken gelecek diğer aşama için % 60'a yükselir. Mukozit riski iki yolla yükselebilir.

1-Terapi dozu ve verilış yolu

2-Yaş, vücut ağırlığı ve cinsiyet potansiyel risk faktörlerindedir. Yetersiz beslenen, vücut kitle indeksi düşük olan bireylerin mukozit için daha yüksek riske sahiptir (Sign ve Sign, 2020). Tablo 5'de oral mukozit gelişiminde hasta, tümör ve tedavilerle ilgili risk faktörleri ve kriterler özet olarak verilmiştir (Ferreira vd., 2022). Dil kanseri olup kemoterapi ve radyoterapi alan hastalarda mukozit olasılığı % 100'dür. Hipofarengial kanseri olan hastalarda risk % 50'ye düşer. Çünkü doku direkt radyasyona maruz kalmaz. Mukozit riskinin belirlenmesinde genetik faktörler dominant role sahiptir (Sonis ST, 2009; Münstedt ve Mannle, 2019; Singh ve Singh, 2020). Scnwab vd. (2008) toksisite riski için fluorauracil metabolizmasıyla ilişkili üç polimorfizm üzerinde çalışmış ve Dihidro primidin dehidrogenaz varyantlarının oral mukozit gelişimiyle ilgili istatistiki olarak anlamlı derecede ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. TNF- α 'nın oral mukozit gelişiminde önemli bir role sahip olduğu ve pekçok polimorfiziminin TNF üretimini kontrol ettiği bilinmektedir. Bogunia-Kubik vd. (2003) allojenik Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonu/Nakli olan hastalarda mukozitide kapsayan toksisite riskine TNF- α 1 ve 2 ekspresyonunun etkisini incelediği çalışmada TNF- α 1,2 odds oranının 17.1, agresif koşul rejimi odds oranının 7.0, alıcı yaşının >25 olmasının odds oranının 2.1 ve doner-alıcı cinsiyet ilişkisinin(Kadın doner → Erkek alıcı) odds oranının 4.2 olduğu bildirilmiştir. Dolayısıyla yapılan çalışmada TNF- α 1 ve 2 ekspresyonunun toksisite riskine oldukça büyük bir etkisi olduğu ortaya konmuştur. Ambrosone vd. (2006) yaptığı çalışmada ise farklı Glutasyon S-Transferaz polimorfizmlerinin radyasyon indüklü dermatitlerin derecesini etkileyebileceğini bildirmiştir. 500'e yakın hastanın incelendiği çalışmada düşük aktiviteli Glutasyon S-Transferaz genotipine sahip hastalarda akut cilt toksisitesi riskinin en az iki kat daha arttığı belirtilmiştir. Tümör kaynaklı peptid ve proteinler normal hücrelerin radyoterapi ve kemoterapiye karşı yanıtını direkt etkileyebiliyorken, matriks metaloproteinazlar lokal doku çevresinin yıkımını artırır (Sonis, 2009).

Tablo 5: Oral mukozit gelişiminde hasta, tümör ve tedavilerle ilgili risk faktörleri (Ferreira vd., 2022).

Risk Faktörleri	Kriterler
Hastayla İlgili Olanlar	
Yaş	Yaşlı veya genç olmak
Cinsiyet	Kadın
Vücut Kitle İndeksi	Yüksek veya düşük vücut kitle indeksi
Diş Protezleri	Ortodontik ve protez
Eğitim	Sağlık okur-yazarlığının olmaması
Oral Hijyen	Günde 2' den az diş bakımı
Eşzamanlı Hastalık	Diabetes Mellitus, böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu
Lökosit	Nötropenik hastalar immün yetmezliğe sahiptir
Alkol	Tedavi öncesi veya sırasında alkol kullanımı
Sigara	Tedavi öncesi veya sırasında sigara kullanmak şiddeti artırır
Genetik	Genetik polimorfizm (Ör: TNF- α)
Mukozal Travma	Keskin, sivrileşmiş dişler
Tümörle İlgili Olanlar	
Kanser Tipi	Ağız boşluğuna yakın solid tümörler daha yüksek riske sahiptir
Tedaviyle İlgili Olanlar	
Tedavi Tipi	5-Fluorouracil, Doksorubisin, Metotreksat, Sisplatin, Vinblastin, Mitomisin, Trastuzumab, Doseetaksel, Melfalan
Doz	Kısa periyotlarda yüksek dozlar ve bunun uzaması
Veriliş Şekli	İntravenöz

Ayrıca oral sağlığın ve oral hijyenin zayıf olması, düşük düzeyde tükürük üretimi, ağızda hasar olması, bozulmuş immün statü veya endojen proinflatuar sitokinlerin düzeyinin yüksek olması, zayıf böbrek fonksiyonları, sigara içmek ve daha önceden kanser tedavisi görmek de hastalarda mukozit gelişim riskini artırır. Böbrek fonksiyonu zayıf olan bireylerde yüksek serum kreatinin düzeyiyle ilişkili mukotoksisitenin arttığı ve sigara içen bireylerde iyileşmenin daha geç olduğu belirtilmektedir. Oral florada fırsatçı patojenlerin bulunması tedavi akıbetini etkileyebilir. Ancak mukozit için hastayı daha çok etkileyen kendisine uygulanan radyoterapi ve kemoterapi reçetesidir. Aşağıda bazı faktörlerle ilgili ek bilgilere yer verilmiştir.

Mikroorganizmalar: Oral hijyenin zayıf olması mukozit için oldukça önemli bir risk faktörüdür. Gram-negatif ve gram-pozitif bakteriler hastalarda sekonder enfeksiyonların gelişimine yol açar. *Streptococcus* sp., *Staphylococcus* sp. gibi bakteriler, *Candida* gibi mantar ve *Herpes Simplex* gibi virüsler enfeksiyonlara sebep olan oldukça önemli faktörlerdendir.

Tükürük: Tükürük sıvısı ağız epitelini kaplayan bakterilere ve zararlı çevresel ajanlara karşı fiziksel bariyer olarak koruyucu role sahiptir. Laktoferrin, lizozim, salgısal immünoglobülinler, anti-viral faktörler ve defensin gibi tükürükte bulunan biyoaktif bileşenler epitel mikroorganizma ve zararlı bileşenlerden korur. Epidermal Büyüme Faktörü (EGF) ve diğer mitojenik veya motojenik faktörler normal epitel hücre metabolizmasını modüle eder. Düşük seviyede tükürük üreten hastalar mukozite yatkın hastalardır. Ek olarak kemoterapi ve radyoterapi tükürük üretiminde ciddi azalmaya sebep olabilir. Tükürükteki motojenik veya mitojenik faktörler azsa bu hasarlı mukozanın tamirini ve yeniden büyümesini geçiktirir veya bozar. Epitel bariyerinin hızlıca tamir edilememesi fırsatçı patojenlerin sızmasına yol açar. Bunun üzerine tükürüğün de yeterince üretilmemesi oral flora üzerindeki kontrolün kaybolmasına sebep olur.

İmmün Sistem: Lokal veya sistemik immünitesi bozulmuş hastalar düşük netrofil seviyesiyle enfeksiyon ve mukozit için yüksek risk taşırlar. Radyoterapi veya kemoterapi sürecinde netropeni gelişimi oral mukozit insidansını yükseltir. Mukozal iyileşme süresi aynı zamanda immün fonksiyon iyileşmesiyle de direkt ilişkilidir.

Epitel Hasar: Mukozit daha çok mukozanın yıprandığı, kesildiği, iltihaplandığı bölgelerinde gelişir. Epiteldeki yüksek hücre üretim hızı hasarlı alanlardaki tamiri kolaylaştırır. Lokalize inflamasyon ve patojenlerin seçici kolonizasyon bölgeleri mukozite sebep olan ek faktörler olabilir.

Yaş/Cinsiyet: Genel olarak genç ve yaşlı hastaların oral mukozite daha eğilimli olduğu, gençlerde hücre turnover/yenilenme sayısının yetişkinlere göre daha yüksek olduğu ve bunun mukozit gelişimini kolaylaştırdığı, bozulmuş immün fonksiyonun da mukozite sebep olabileceği özellikle hematolojik malignitelerin gençlerde yaygın görüldüğü ve tedaviyle birlikte immün sistemlerinin baskılandığı bildirilmektedir. İmmün yeterlilik yaşla birlikte azalmaktadır. Buda yaşlılarda mukozit gelişimini kolaylaştırabilen ve iyileşmelerini geciktirebilmektedir. Bunların yanı sıra yaşla ilişkili gelişen metabolik değişikliklerin de mukozit gelişiminde bir role sahip olabileceği belirtilmektedir. Ek olarak bazı çalışmalarda kadınların mukozit için daha yüksek riske sahip olabileceği de rapor edilmektedir (Duncan ve Grant, 2003; Maria vd., 2017; Münstedt ve Mannle, 2019).

5. Oral Mukozit Tedavisi ve Kullanılan Farmakolojik Ajanlar

Mukozit tedavisinde ağrı ve enfeksiyon kontrolü için hastaya ilaçsız izotonik sodyum klorür çözeltisi ile ağız çalkalamak, topikal ve sistemik ajanların kullanımı konusunda eğitim verilmelidir. Bu destek tedavisi farmakolojik olan ve farmakolojik olmayan opsiyonlar içermektedir. Yapılan pek çok klinik çalışmada farmakolojik alternatifler arasında yer alan steroid olmayan, lokal anti-inflamatuar, analjezik, anestezik ve antimikro-

biyal aktiviteye sahip olan benzydamin hidroklorürün topikal kullanımının radyoterapi kaynaklı oral mukozitin tedavisinde etkin olduğu ortaya konmuştur. Antiülser ilaçların başında gelen sukralfat peptik ülserli hastalarda kullanılan, ülserleşmiş mukozanın üzerini kaplayan, lokal prostaglandin sentezini artıran, fibroblastlardan interlökin-1 ve interlökin-2 salınımını artıran bir ilaçtır. Sukralfat topikal olarak kullanıldığı zaman da anti-inflamatuvar etkisini göstermektedir. Prostaglandin E-2'nin peptik ülser ve oral mukozite karşı kullanımında hücre koruyucu etkiye sahip olduğu, yara iyileşmelerinde etkin olan büyüme faktörlerinden Granülosit/Makrofaj Koloni Stimüle Faktör ve Granülosit Koloni Stimüle Faktör'ün keratinosit ve fibroblast büyümesini artırdığı, EGF'nün reseptörüne bağlanıp hücrelerin proliferasyonuna sebep olduğu ve oral sprey olarak kullanımının baş ve boyun kanserlerinde kemoterapi indüklü mukozit için yararlı olabileceği belirtilmektedir. Benzer şekilde keratinosit büyüme faktörünün de yaraların üzerini kapladığı ve epitel oluşumuna yardımcı olduğu ve bu aktivitelerle doku tamirini kolaylaştırabileceği, kemoterapi ve radyoterapi kaynaklı mukozitin tedavisinde kullanılabiliceği belirtilmektedir. Oral mukoza hasarının enfeksiyonlara yol açabileceği, tükürük salgılamındaki azalışla immün globülin A (IgA) seviyesinin azalmasına ve bunun da üst solunum yolunda bulunan bakterilerinin büyümesine yol açabileceği, radyoterapi süresince gastrointestinal sistemin ağıza göre bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonlar açısından daha az klinik komplikasyona yol açtığı belirtilmektedir. Bu bağlamda ihtiyaç halinde antimikrobiyal ilaçlar kullanılmaktadır. Bu ilaçlar haricinde 20 standart amino asitten biri olan Glutamin'in lemfositler ve makrofaj gibi immün sistem hücreleri tarafından kullanıldığı ve diyetel takviye olarak kullanımının barsakları olumsuz yan etkilerden koruyabileceği, vitamin E'nin de antioksidan olarak radyoterapi sürecinde oluşan ROS kaynaklı doku hasarını engelleyebileceği bildirilmektedir. İnorganik ve organik fosfatların her ikisinde ekstraselüler ve intraselüler yollarla mukozal yüzeyi etkileyebileceği ve mukoziti geliştirebileceği, Traumeel S'nin homeopatik ilaç olarak ağız yıkamada kullanılmasıyla kemoterapi indüklü mukozitin şiddetini anlamlı bir şekilde azalttığı belirtilmektedir (Duncan ve Grant, 2003; Singh ve Singh, 2020).

Oral mukozitin önlenmesi ve tedavisi için ağız sağlığı ve hijyeni oldukça önemli olup ağız ve diş kontrollerinin yapılması gerekmektedir. Ağız temizliği için ağızın günde en az 4 kez çalkalanması gerekmektedir. Ağız sağlığı için deterjansız diş macunları ve alkolsüz ağız yıkama solüsyonları önerilmektedir. Tükürük takviyeleri (sprey, yapay tükürük tablet gibi), kuru ağız sakızları, bal ağız içinde kayganlık sağlayıp herhangi bir travma oluşumunu engellerler. Günde en az 3 litre su tüketilmesi, alkol ve sigara tüketiminden kaçınılması, limon, portakal gibi narinciye

ürünlerinden, asidik meyve sularından, baharatlı yiyecekler ve acılı içeceklerden uzak durulması mukozit gelişimini veya var olan mukozitin agresifleşmesini engeller. Mukozaya zarar vermeyecek yumuşak, sıvı ve baharatsız yiyecekler tüketilebilir ve ağız içinde ağrı varsa kriyoterapi adı verilen buz küplerinin emilerek ağız içinin soğutulmasıyla var olan ağrı yatıştırılabilir. Ancak kriyoterapinin daha çok kemoterapi kaynaklı oral mukozitin tedavisinde etkin olduğu ve radyoterapi kaynaklı oral mukozitin derecesini azaltmadığı bildirilmektedir. Düşük enerjili lazer terapisi yanı sıra keratinosit büyüme faktörü kullanımının da oral mukozitin önlenmesi ve tedavisinde kullanılabileceği ve doğal ekstraktlarla birlikte gıda takviyelerinin özellikle yeterince beslenemeyen hastalar için oldukça önemli olduğu bilinmektedir (Duncan ve Grant, 2003; Singh ve Singh, 2020). Kemoterapi alan lösemi hastalarında çinko sülfat kullanımının oral mukozit insidansını ve şiddetini azalttığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir (Yarom vd., 2019).

6. Oral Mukozit Tedavisinde Kullanılan Bitkisel Ürünler

Ülser, inflamasyon ve farklı tipteki yara ve yanıkların tedavisinde tıbbi bitkilerin kullanımı antik çağa dayanmaktadır. Fitokimyasalların doku hasarının tedavisinde yararlı olduğu ve oral lezyonların tedavisinde de kullanılabileceği belirtilmektedir. Oral mukozitin önlenmesi ve yönetilmesinde Çin otları ve Ayurvedik preparatlar gibi çeşitli bitkisel ekstraktlar ve diyetel ürünler kullanılmaktadır. Aşağıda oral mukozit gelişimini önleme ve tedavisinde kullanılan bitkiler hakkında bilgi verilmiştir.

Aloe vera (Tıbbi Sarısabır)

Aloe vera bitkisi polisakkaritler, antrakinin, lektin, süperoksit dismutaz, glikoprotein, amino asitler, vitamin C, vitamin E ve mineraller gibi çeşitli ajanları yapısında barındırır. Bitkisel ajanlar antioksidan özellikleriyle siklinoksijenaz-2'yi (COX-2) baskılayıp immünmodülatör mekanizmaları harekete geçirmektedir (Baharvand vd., 2017). Su vd. (2004) yaptığı çalışmada radyoterapi alan baş-boyun kanseri hastalarına oral olarak *Aloe vera* suyu içeren (%95.4) çözelti verildiği zaman hastalık üzerine pozitif bir etki elde edilmediği ancak hastaların hayat kalitesi skorlarının yükseldiğini bildirilmiştir. Puataepong vd. (2010) yaptığı çalışmada ise *Aleo vera* suyunun radyoterapi alan baş-boyun kanseri hastalarında mukozit insidansını azalttığı ancak mukozit gelişimini engellemekte tamamen yeterli olmadığı, sadece bu patolojik durumu yavaşlattığı ve herhangi bir yan etkisinin olmadığı belirtilmiştir. Benzer şekilde Ahmadi'de (2012) radyoterapi alan baş ve boyun kanseri hastalarının *Aloe vera* suyundan hazırlanmış (%94.5) ağız yıkama solüsyonu ile ağız yıkamalarının oral mukozit gelişimini engellemesinin yanında anti-fungal ve immünmodülatör etkisiyle *Candida* gibi mantar enfeksiyonlarına karşı da korunabile-

ceklerini ileri sürmektedir. de Freitas Cuba vd. (2016) radyasyona maruz bıraktığı ratlarla yaptığı çalışmada *Aloe vera* jelinin topikal uygulanmasıyla ratların dilindeki lezyonların iyileştiğini bildirmiştir.

Camellia sinensis (Çay)

Yeşil çay üretiminde kullanılan çay bitkisinin yaprak ekstraktlarının (*Camellia sinensis*) ve palmitoil hidrolize buğday proteinin antioksidan özellikleriyle ROS'nin aşırı üretimini ve oral mukozitte ülseratif yapı bozukluğunu azalttığı bildirilmektedir (Singh ve Singh, 2020). Periferel kan kök hücre transplantasyonu uygulanan hematoloji hastalarıyla yapılan bir klinik çalışmada hastalara günde 4 kez *Camellia sinensis* yaprak ekstraktlarından hazırlanmış ağız yıkama solüsyonuyla bir dakika boyunca ağızlarını çalkalamaları istendi ve çalışmanın sonunda çay ekstraktının oral mukozit insidansını, derecesini ve gelişim sürecini azalttığı tespit edildi (Caruli vd., 2013).

Catechu (Hint Akasyası)

Hint akasyasının doku yenilemene, yara iyileştirme özellikleriyle ağız yıkama solüsyonlarında kullanılmaktadır. Shi ve Shan (2009) 'ın kemoterapi alan hastalarda oral mukozite hint akasyası tozunun ve norfloksasinin lokal etkinin karşılaştırdığı çalışmada hint akasya tozu uygulanan tüm hastalarda iyileşmenin gerçekleştiğini ancak norfloksasin kullanan hastaların % 73.3'ünde iyileşme olduğunu bildirmiştir.

Chamomilla/Matricaria reculita L. (Papatya)

Papatyanın yapısında chamazulene, alfa bisabolol, bisbolol oksid spirokrom ve flavonoidleri barındırmasıyla anti-inflamatuvar, anti-bakteriyel ve anti-fungal etkiye sahip olduğu ve yapılan çalışmalar sonucu kanser hastalarında gelişen oral mukoziti azalttığı belirtilmiştir (Ferreira vd., 2022). Ancak Fidler vd. (1996) papatya ekstraktlı ağız yıkama solüsyonunun 5-FU kaynaklı oral mukozit gelişimini engellemediğini bildirmiştir. Mazokopakis vd. (2005) ise metotrekstad indüklü oral mukozitin papatya ekstraktlı ağız yıkama solüsyonları ile başarılı bir şekilde tedavi edildiğini belirtmiştir. Braga vd. (2015) da allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu uygulanan yetişkin hastalarda mukozite karşı %1 oranında papatya ekstraktı içeren ağız yıkama solüsyonlarının oldukça etkili olduğunu tespit etmiştir.

Isatis indigotica Fort (Çin çivitotu/Indigowood)

Çin tıbbında kullanılan Çin çivitotu olarak da bilinen *Isatis indigotica* Fort köklerinin anti-viral, anti-inflamatuvar ve ateş detoksifikasyon özelliğine sahip olduğu belirtilmektedir (Baharvand vd., 2017). Yapılan bir klinik çalışmada radyoterapi alan hastalara yemeklerden önce günlük 30

mL bitki kökü solüsyonuyla 3 dk boyunca gargara yaptırılıp yutturulmuştur. Çin çiviotu kullanan hasta grubunda kontrol grubuna göre daha az radyoterapi kaynaklı mukozit, anoreksia ve yutma güçlüğü şikayeti tespit edilirken bunun çin çivit otunun anti-inflamatuvar özelliğiyle ilişkili olduğu öne sürülmüştür (You vd., 2009).

Mentha piperita L. (Nane)

Nane bitkisinin güçlü anti-bakteriyel ve anti-fungal etkisiyle mukoza ve cildde soğuk hissi oluşturmaktadır (Singh ve Singh, 2020). Ashktorab vd. (2010) kemoterapi uygulanan kolon ve rektum kanseri hastalarında oral mukozit gelişimine nane esansının etkisini incelediği çalışmada 10 damla nane esanslı solüsyonla ağız çalkalamanın oral mukozit insidansını ve derecesini plasebo grubuna göre anlamlı bir şekilde azalttığını tespit etmiştir.

Calendula officinalis L. (Kadife çiçeği/Aynısefa)

Kadife çiçeği veya aynısefa adlarıyla da bilinen *Calendula officinalis* L. bitkisinin bakterisidal, antiseptik, anti-mikrobiyal, anti-inflamatuvar, antioksidan, karaciğer koruyucu, yara iyileştirici aktivitesi ve antimetastatik etkisi gibi pek çok tıbbi özelliğe sahiptir. Yapısında çeşitli polifenoller, karotenoidleri, triterpenleri ve esansiyel yağları barındırır. Pek çok çalışmada *C. officinalis* L. çiçeğinin ekstraktının radyoterapi kaynaklı yara ve yanıkların şiddetini azalttığı, günlük olarak jel formundaki bitki ekstraktını kullanımının 5-FU kaynaklı oral mukozitleri azalttığı ve benzer şekilde radyoterapi kaynaklı dermatitlerde topikal olarak güvenle bu bitkinin kullanıldığı, klinik bir çalışmada bitki jelinin radyoterapinin ilk gününden ikinci haftanın sonuna kadar kullanılınca oral mukozitin anlamlı bir şekilde azaldığı rapor edilmiştir. Bitkinin özellikle kuersitinden zengin olduğu ve ROS oluşumuyla birlikte mukozitin ilk başlangıç fazını engellediği veya geciktirdiği belirtilmektedir. (Aghamohammadi ve Hosseinimehr, 2016; Singh ve Singh, 2020).

Phoenix dactylifera L. (Hurma) Polen

Hurma *Arecaceae* ailesinden olan tropik ve astropikal iklimde yaşayan bir ağaçtır. Bitkinin meyvesi ve poleni antik çağdan günümüze kadar yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Polen geleneksel olarak birçok ülkede erkek kısırlığının tedavisinde kullanılmaktadır. Polen amino asitlerden, vitaminlerden, fenolik asit ve flavonoidlerden zengin bir üründür (Bahramsoltani, 2017). Elkerm ve Tawashi (2014) baş ve boyun kanseri hastalarıyla yaptığı çalışmada hurma poleninin oral mukozite etkisini incelemiştir. Hastaların bir kısmına gecede bir kez 125 mL su içinde çözülmüş 2 gram hurma poleni ile hazırlanmış çözeltiyi verip analjezik ve anti-fungal ajan kullanan yani standart tedavi alan hasta grubuyla sonuçları karşılaşt-

tırıp değerlendirmiştir. Çalışmanın sonunda hurma poleni kullanan hasta grubunda oral mukozit şiddeti ve konuşma güçlüğü şikayetlerinin azaldığı tespit edilmiştir.

Olea Europaea (Zeytin Ağacı)

Zeytin yaprağı ekstraktı antioksidan, anti-inflamatuvar, antikanser, antiapopitotik, antimikrobiyal hipoglisemik ve diüretik etkileri sebebiyle geneksel olarak hipertansiyon ve diyabeti önlemek ve tedavi etmek amacıyla kullanılmaktadır. Zeytin yaprağı yüksek miktarda fenolik bileşikler, secoiridoid oleuropein, verbaskosit, rutin, luteolin-7-glukozid ve hidroksitirosol içermektedir. Oleuropein zeytin yaprağının ana aktif bileşeni olup zeytin yaprağı ekstraktlarına yara-iyileştirici aktivite ve kollojen lif birikimiyle yeniden epithelizasyonu artırma özelliklerini kazandırır. Oleuropeinle ilgili yapılan pek çok çalışmada antioksidan aktiviteye, çeşitli hücre sinyal yollarına ve enzimlere etki ederek anti-inflamatuvar özelliğe ve platelet agregasyonunu inhibe etme yeteneğine sahip olduğu gösterilmiştir (Ferreira vd., 2022). Ahmet KM (2013) tarafından gerçekleştirilen çalışmada kemoterapi uygulanan hastalar 3 gruba ayrılıp sırasıyla her gruptaki hastalardan 333 mg/mL'lik zeytin yaprağı ekstraktı, 0.15 g/mL benzydamin hidroklorür ve normal salin solüsyonu ile 14 gün boyunca günde 3-4 kez ağızlarını çalkalamaları istenmiştir. Hastalar kemoterapinin üzerinden 15 gün geçene kadar haftalık olarak değerlendirilmiştir (1., 8., ve 15. Gün). Oral mukozit yönünden hasta grupları karşılaştırılınca zeytin yaprağı ekstraktı kullanan grupta oral mukozit oranının tükürüklerdeki IL-1 β ve TNF- α seviyeleriyle birlikte azaldığı tespit edilmiştir. Başka bir klinik çalışmada ise 62 kemoterapi uygulanan hasta yine zeytin yaprağı ekstraktı, benzydamin hidroklorür ve plasebo gubuna ayrılıp tedavi gelecek kemoterapi turuna kadar değiştirilmiştir (Cross-over desing). Gruplar karşılaştırıldığı zaman zeytin yaprağı ekstrakt grubunda ağız ağrısının, disfaji ve fonksiyonel yeme bozukluğunun etkin ve anlamlı bir şekilde azaldığı bildirilmiştir (Ahmed K, 2013). Showraki vd. (2016) hamsterlar üzerinde 5-FU indüklü oral mukozit meydana getirerek gerçekleştirdiği çalışmada zeytin yaprağı ekstrakt merheminin günlük uygulanmasıyla oral mukozitlerin iyileştiğini ve bunun zeytin yapraklarının anti-inflamatuvar ve antioksidan özelliklerinden kaynaklanabileceğini bildirmişlerdir.

Esansiyel Yağlar

Esansiyel yağlar anti-bakteriyel ve anti-fungal etkiye sahip olup bu doğal bileşikler cilt ve mukozal enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır (Aghamohammadi ve Hosseinimehr, 2016). Gravett (2000) radyoterapi kaynaklı oral mukozitli hastalara ağızla ilgili rutin tedavilerine ek olarak esansiyel yağlardan (1 damla *Pelargonium graveolens* (İtır Bitkisi), 1 damla *Citrus bergamia* (Bergamot) ve 1 damla *Melaleuca alternifolia*

(Çay Ağacı)) ve yarım bardak kaynayıp soğutulmuş sudan hazırladığı ağız yıkama solüsyonunu günde 5 defa gargara yaptırmış ve kısmi faydalar elde etmesine rağmen hastaların bitki yağlarından oluşmuş bu karışımı ağız için yakmadığı için diğer ağız yıkama solüsyonlarına tercih ettiğini bildirmiştir. Ashktorab vd. (2010) kemoteapi uygulanan 40 kolan ve rektum kanseri hastasıyla yaptığı klinik çalışmada hastaların yarısına günde 3 kez 10 damla nane yağı verip diğer yarısı da plasebo grubu olarak değerlendirilmiştir. Nane yağı kullanan grubun oral mukozit insidansı % 15, placebo grubunun insidansı ise % 50 olarak tespit edilmiştir. Dolayısıyla nane özü kemoterapi kaynaklı oral mukozitin profilaktik tedavisinde kullanılabilir etkin, güvenli ve iyi tolere edilebilir bir üründür.

Leptospermum scoparium (Manuka/Yeni Zelanda Çay Ağacı) ve *Kunzea ericoides* (Kanuka/Beyaz Çay Ağacı)

Manuka ve kanuka bitkilerinden elde edilen esansiyel yağlar anti-bakteriyel, anti-fungal, anti-inflamatuvar ve analjezik etkiye sahiptir. Manuka ve kanuka esansiyel yağları anti-inflamatuvar ve analjezik özelliklerini yapılarında barındırdığı seskiterpen hidrokarbon gibi bileşiklere borçludur. Manuka ve kanuka esansiyel yağlarından 2 damla (1:1 oranında) su ile karıştırılıp radyoterapi kaynaklı oral mukozit hastalarına önce gargara yaptırılıp daha sonra yutturulduğu zaman plasebo grubuna göre hastalarda mukozit gelişiminin anlamlı ölçüde geciktiği, hastaların daha az ağrı hissettiği, daha az analjeziğe ihtiyaç duyduğu ve vücut ağırlıklarını koruduğu belirtilmiştir. Çalışmada esansiyel yağların anti-bakteriyel, anti-fungal, anti-inflamatuvar etkileriyle oral bakteri yükünü azalttığı, oral sağlığın gelişimine katkı koyduğu savunulmuştur (Maddocks-Jennings vd., 2009).

Rhodiola Algida Fisch & C. A. Mey (Stonecrop/Dam kuruğu/Kaya kuruğu)

Rhodiola Algida Fisch & C. A. Mey Asya ve Avrupa ülkelerinde geleneksel tıpta kullanılan, salidroside ve polifenollerini içeren immün sistemi kuvvetlendiren bir bitkidir. Yapılan bir klinik çalışmada meme kanseri hastalarına dam kuruğu ekstraktının iki hafta boyunca verilmesi plasebo grubuna göre ağız içinde daha az ağrıya, daha az sayıda ve daha kısa süreli ülser gelişimine sebep olduğu bildirilmiştir (Bahramsoltani, 2017).

Salvadora Persica (Misvak Ağacı)

Misvak ağacı dalları Orta Doğu ülkelerinde çiğnenerek diş temizleme için kullanılır. Misvakın hayvan çalışmalarında etanol, endomethason indüklü ülserlerin iyileşmesini hızlandırdığı ve oral mukozit insidansını azalttığı rapor edilirken oral hijyeni iyileştiren ve mukozada keratinosit büyüme faktörünü seviyesini artıran bir bitki olduğu belirtilmektedir (Zakaria, 2017).

Ziziphus Jujuba (Hünnap)

Ziziphus Jujuba yani hünnap Asya ve Avrupa'da yaygın bir şekilde bulunan siklopeptid alkaloidleri, flavonoidleri, steroller, junubosider A, jujuboside B, laurik asit, triterpenoid ve saponinleri içeren bir bitkidir. Deneysel olarak hamsterlarda oluşturulan 5-FU indüklü oral mukozite topikal ve sistemik formlardaki hünnapın hidroalkolik ekstraktının etkisinin incelendiği çalışmada ekstraktların oral mukozit yoğunluğunu azalttığı, hayvan dokularında molondialdehit seviyelerini düşürüp süperoksit dismutaz ve miyeloperoksidaz gibi antioksidan enzimlerin seviyesini artırdığı tespit edilip hünnap bitkisinin antioksidan, anti-inflamatuvar, analjezik ve yara iyileştirici özelliğiyle oral mukoziti önleme ve yönetmede kullanılabileceği belirtilmiştir (Koochi-Hosseinabadi vd., 2015).

Panax Ginseng (Kırmızı Kore Ginsengi)

Kırmızı Kore ginsengi yöresel taze ginsengin buharla ısıtılıp kurutulmasıyla elde edilir. Düşük dozlarda çaya veya kahveye ek material olarak katılarak tüketilebilir. Radyoterapi kaynaklı orofarengeal mukozit için kullanılabileceği bildirilmektedir (Singh ve Singh, 2020).

Eucalyptus (Okalıptus)

Okalıptus okalıptol, alfa-pinen, delta-limonen, alfa-terpineol, eudesmol gibi 100'den fazla doğal bileşik içerir. Okalıptusun hidroalkolik ekstraktları anti-bakteriyel, anti-viral, anti-fungal, anti-inflamatuvar, analjezik ve antioksidan gibi çeşitli tıbbi özelliklere sahiptir. Okalıptus yağının oldukça güçlü antiseptik özelliğe sahiptir. Hamsterlar ile yapılan deneysel çalışmada 5-FU indüklü oral mukozite %2'lik okalıptus hidroalkolik ekstrakt jelinin ve kadife çiçeği ekstrakt jelinin etkisi incelenmiştir. Okalıptus hidroalkolik ekstrakt jelini kullanan hayvan grubunda kadife çiçeği ekstrakt ve kontrol grubuna göre oral mukozit yoğunluğunun ve malondialdehit konsantrasyonunun azalttığı, miyeloperoksidaz aktivitesi, glutatyon seviyesi, mukoza ve submukoza hacmini, fibroblast ve kollajen miktarını artırdığı bildirilmiştir (Tanideh, 2020).

Plantago Major (Sinir Otu)

İran tıbbında geleneksel olarak yara iyileştirici ot olarak kullanılan sinir otu anti-inflamatuvar, antiülserogenik, antioksidan, antimikrobiyal, analjezik, yara iyileştirici ve immün modülatör etkiye sahiptir. Sinir otu yapraklarının aucubin, ursolic, oleanolik, α -linoleik asit, lutolin, salisilik asit, sitrik asit, askorbik asit, apigenin, ferulik asit, baicalein gibi çeşitli içeriğiyle COX-2 inhibisyonuna yol açtığı, B4 lökotrien, nitrik oksit, NF- κ B seviyelerini de module ettiği ortaya konmuştur (Ferreira vd., 2022). Soltani vd. (2020) yaptığı klinik çalışmada radyoterapi alan baş-boyun kanseri hastalarına 7 hafta boyunca günde 3 kez 7.5 mL sinir otu şurubu

verip oral mukozit gelişimlerini plasebo grubuna göre değerlendirmiştir. Çalışmanın sonunda sinir otu şurubu tüketen hasta grubunda radyoterapi kaynaklı mukozitte ve ağrı şiddetinde anlamlı bir azalma olduğu tespit edilmiştir.

Glycyrrhiza glabra (Meyan)

Meyan Çin ve Japon Kampo tıbbında inflamasyonu, gastrik ve peptik ülseri, artirit, göz ve karaciğer hastalıkları, hiperaktiviteyi tedavi etmek ve cinsiyet hormonlarının dengesini sağlamak için kullanılır. Anti-inflamatuvar, antimikrobiyal ve anti-viral özellikleri bilinen meyan yapısında likuirtin, rhamnolikuirilin, likuiritigenin ve prenillioflavone gibi flavonoidleri, pentanol, hekzanol, tetrametilpirazin, linalool ve terpinen-4-ol gibi uçucu bileşenleri barındırmaktadır. Meyan kökünden elde edilen esansiyel yağlar propiyonik asit, benzoik asit, 1-metil-2-formilpirrole, 2,3-bütanediol ve etil linoleate gibi bileşikler içerir. Meyanın en iyi bilinen biyolojik olarak aktif bileşenleri dipotasyum glisirhizinat, glisirhizin, glisirhizik asit ve aglikonu glisirhetinik asittir. Dipotasyum glisirhizinat kortikosteroid benzeri özelliklerle anti-inflamatuvar, antiallerjik ve antibiyotik aktivitesine sahip olup fosfolipaz A2, hiyaluronidaz enzimlerinin aktivitesini inhibe ettiği, histamine salınımını, inflamatuvar kimyasal araçların, çeşitli sitokinlerin, lökotrienler ve prostaglandinlerin üretimini baskıladığı bildirilmektedir (Ferreira vd., 2022). Najafi ve arkadaşlarının (2017) radyoterapi uygulanan baş-boyun kanseri hastalarıyla yaptığı çalışmada radyoterapinin birinci gününden itibaren hastaların bir grubuna günde iki kez 20 mL meyan ekstraktını 14 gün boyunca topikal kullanmıştır. Sonuç olarak meyan ekstraktının hastalardaki oral mukoziti, yara boyutunu ve tahrişi plasebo grubuna göre anlamlı bir şekilde azalttığı tespit edilmiştir. Sattari vd. (2019) kemoterapi uygulanan kolon kanseri hastalarının bir grubuna % 5'lik meyan kökü ekstraktını kontrol grubuna ise aleminyum, magnezyum, difenlhidramin, nistatin tozu ve % 2'lik lidokain içeren ağız yıkama solüsyonunu 1 hafta boyunca 8 saatte bir kez 10 mL olarak kullandırmıştır. Çalışmanın sonunda gruplar arasında oral mukozit insidansı ve şiddeti bakımından anlamlı bir fark saptanamadığı bildirilmiştir.

7. Oral Mukozit Tedavisinde Kullanılan Arı Ürünleri

Bal

Bal arıların ürettiği, geleneksel tıp alanında antik çağdan beri kullanılan doğal bir üründür. Bal antioksidan, anti-inflamatuvar, anti-bakteriyel, anti-viral, anti-fungal, antitümoral, antimutajenik ve yara iyileştirici özelliklere sahiptir. Bal kompozisyonunu üretildiği coğrafik alanın florasına göre farklılık gösterip, genel olarak su, glukoz, fruktoz gibi karbohidratla-

rı, çeşitli proteinleri, amino asitleri, vitaminleri, mineralleri, flavonoidleri, fenolik asitleri, polifenoller ve enzimleri içeren bir arı sekresyonudur. Bal içerisinde bulunan glukoz oksidaz aktivitesi ve polifenollerin enzimatik olmayan otooksidasyonu sonucu oluşan hidrojen peroksit sayesinde yara iyileşmesi tetiklenir, fibroblast ve eptel hücrelerin çoğalması sitümüle edilir, konnektif dokudaki matriks metaloproteazlar ve nötrofil serin proteazlar aktive edilir. Bal içerisinde bulunan levuloz ve fruktozun bölgesel beslemeyle epitelizasyonu artırırken balın immünomodülatör etkisiyle makrofajların uyarılmasına ve B- ile T-lenfositlerin çoğalmasına yol açmaktadır. Bunlar dışında balın antioksidan içerikleriyle de antimikrobiyal özellik taşıdığı, yaşlanmaya, çeşitli hastalıklara ve ölüme yol açan hücrel oksidatif hasarı engellediği, vücuttaki yara, yanık ve hasarları iyileştirdiği, inflamasyon ve ödemi azaltıp doku yenilenmesini ve epitelizasyonu sitümüle ettiği, ağız içinde tükürük salgısını ve solunum yollarında mukus salgısını sitümüle ettiği belirtilmektedir (Raecessi vd., 2014, Alaerjani vd., 2022, Ferreira vd., 2022, Tafere, 2021). Charalambous vd. (2018) baş-boyun kanseri hastaları ve kekik balıyla yaptığı çalışmada radyoterapinin dördüncü haftasına başlayan hastalara 7 hafta boyunca 20 mL balın 100 mL saf suya tamamlanmasıyla hazırlanan solüsyonla radyoterapiden 15 dakika önce, hemen sonra ve 6 saat sonrasında ağız içleri çalkatılmıştır. Bal solüsyonu ile gargara yapan hastalar oral mukozit yönünden değerlendirildiği zaman tuz çözeltisiyle gargara yapan kontrol grubu hastalarına göre anlamlı bir şekilde daha iyi hayat kalitesine sahip olduğu, semptomlarının daha az olduğu ve vücut ağırlıklarını korunduğu ortaya konmuştur. Başka bir klinik çalışmada ise kemoterapi uygulanan akut miyeloid lösemi hastalarına 1:20 oranında su ile seyreltilmiş bal solüsyonu ile ağızları yemeklerden önce ve sonra ve uykudan 30 saniye öncesinde çalkanması istenip, kontrol grubu da ise rutin bakımlara devam edilerek flukonazol kapsül kullanımı, ağız hijyeni yönünden hastalara eğitim verilip hemşirelerden bakım hizmeti almaları sağlanmıştı. Sonuç olarak bal solüsyonun ile gargara yapan hasta grubunda kilo kaybının olmadığı, bazı hastalarda kilo kazanımının olduğu, oral mikozit gelişiminin engellendiği ve şiddetinin azaldığı tespit edilmiştir (Khanjani Pour-Fard-Pachekenari vd., 2019). Sener vd. (2019) Zonguldak çiçek balını, vitamin E ve klorheksidini kullanarak 150 pediyatrik yoğun bakım hastası üzerinde yaptığı çalışmada 100 IU vitamin E'nin oral mukozite oldukça etkin olduğunu, kilo başına 1-1.5 g olarak verilen balı ağızda en az 1 dakika tutup yutan çocuk hastalarda ise oral mukozitin antifungal ve antibakteriyel etkili antiseptik klorheksidin kullanan çocuk hastalara göre anlamlı bir şekilde azaldığı ortaya konmuştur. Motalibnejad vd. (2008) radyoterapi uygulanan baş ve boyun kanseri 40 hasta ile yaptığı çalışmada 25 hastaya radyoterapiden 15 dakika önce, radyoterapiden 15 dakika ve 6 saat sonra 20 mL saf bal yutturulmuş geri kalan kontrol grubu hastalara da aynı sürelerde 20 mL tuz çözeltisi

verilmiştir ve bu uygulamaya radyoterapinin ilk haftasından son haftasında devam edilmiştir. Sonuç olarak bal tüketen grupta oral mukozitin kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde azaldığı bildirilmiştir. Dört-altı haftadan fazla radyoterapi uygulanan baş ve boyun kanseri 82 hastayla yapılan başka bir klinik çalışmada 20 mL hünnap balı radyoterapinin 15 dakika öncesi ve sonrasında ve geceleri uyumadan önce hastaların bir kısmına verilirken kontrol grubuna 20 mL % 0.9'luk tuz çözeltisi verilmiştir. Çalışmada bal tüketen hasta grubunda kontrol grubuna göre mukozit oranında (3. ve 4. Derece) anlamlı bir azalış olduğu tespit edilmiştir (Amanat vd., 2017). Raeesi vd. (2014) kemoterapi sonrası 75 hastayı bal ve kahve (300 g bal ve 20 g hazır kahve), bal (300 g bal) ve kontrol (8 mg betamethazon solüsyonu içeren 20 ampül) gruplarına ayırıp 1 hafta boyunca hastalara 3 saatte bir bulunduğu guruba özel 10 mL solüsyon yutması istenmiştir. Çalışmanın sonunda tüm gruplarda lezyonların şiddetinin azaldığı ancak bal ve kahve grubunda en iyi sonuçların elde edildiği bildirilmiştir.

Propolis

Propolis arıların bitki tomurcuklarından, çiçeklerden ve ağaçlardan topladığı reçinemsiz özleri kendi salgılarıyla yoğunlaştırarak oluşturduğu, kovanlarında antiseptik olarak kullandıkları bir arı ürünüdür. Günümüzde gıda destekleyici ek ajan olarak tüketilen propolisin tarihi geçmişi ve geleneksel tıptaki kullanımı Milattan Önce 300 yılına kadar dayanmaktadır. Propolis anestezi, antimikrobiyal, anti-inflamatuvar, antitumor, immünomodülatör ve antioksidan gibi özellikleriyle soğuk algınlığı, yara ve ülser gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Bal gibi propolisin de bileşimi toplandığı bölgenin florasına ve arı türüne göre değişmektedir. Propolis genel olarak yapısında proteinleri, amino asitleri, vitaminleri (A, B1, B2, B3 ve B7), mineralleri, esansiyel yağları, fenolik asitleri, alkoller, yağ asitlerini ve flavonoidleri barındırır. Propolisin daha çok antioksidan, immünomodülatör, yara iyileştirici ve anti-inflamatuvar aktivitesiyle bilinen flavonoid içeriğiyle oral mukozit gelişimini engellediği ve tedavi ettiği savunulmaktadır. Propoliste bulunan anti-inflamatuvar kimyasal bileşikler arasında acacetin, apigenin, kafeik asit fenil esteri (CAPE), krisin, kafeik asit, sinamik asit, ferulik asit, galangin, gallik asit, isoferulik asit, kumarik asit, protokatekuik asit örnek gösterilebilir Propolisin anti-inflamatuvar aktivitesini prostaglandin sentezini inhibe ederek, fagositik aktiviteyi tetikleyerek gerçekleştirdiği ve ek olarak demir ve çinko içeriğiyle kollajen sentezini desteklediği, epitel dokunun iyileşmesini hızlandırdığı belirtilmektedir (Ahangari vd., 2018, Anjum vd., 2019, Ferreira vd., 2022). Akhavan-Karbassi vd. (2016) kemoterapi uygulanan baş ve boyun tümör hastalarıyla gerçekleştirdiği çalışmada 20 hastanın 7 gün boyunca 8 saatte bir %30'luk propolis ekstraktıyla ağızlarını 1 dakika boyunca çalkalaması istenirken kontrol grubunda aynı işlem plasebo ağız yıkama suyuyla yapıl-

mıştır. Çalışmanın sonunda tüm hastalar oral mukozit, kızarıklık, yemek yeme ve içme kabiliyeti yönünden değerlendirilmiştir. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığı zaman propolis grubu hastaların oral mukoziti ve kızarıklıkları anlamlı bir şekilde azaldığı, yara iyileşmesinin gerçekleştiği ancak yemek yeme ve içme kabiliyetlerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı ve 7 günün sonunda propolis kullanan hastaların % 65'inin tamamen iyileştiği belirtilmiştir. Ghassemi vd. (2010) ratların baş ve boyun bölgesine 15 Gy'lik X-ışını vermeden önce 10 gün boyunca 3 gruba ayırdığı ratlara sırasıyla intraperitoneal olarak 100 ve 200 mg/kg etanolik propolis ekstraktı ve %10'luk 10 mL/kg etanol (Kontrol grubu) enjekte etmiştir. Sonuç olarak propolis ekstraktı kullanan ratların dudak ve dillerinde kontrol grubuna göre daha az ve daha geç ülser oluştuğu ortaya konmuştur. Genel olarak yapılan çalışmalarda su ve alkol bazlı propolis ekstraktlarının radyoterapi kaynaklı mukoziti ve şişkinliği azalttığı, propolisin sağlıklı hücrelerde DNA hasar oluşumunu azaltması, bakteri ve virüslere karşı antimikrobiyal aktiviteye sahip olmasıyla koruyucu etki gösterebileceği belirtilmiştir (Münstedt ve Mannle, 2019).

Arı Sütü

Arı sütü hemşire arılar tarafından üretilen, arı larvalarının hayatlarının ilk 2-3 gününde kraliçe arının ise ömrü boyunca tükettiği bir üründür. Geleneksel tıp alanında ve ek/takviye besin olarak kullanılan arı sütü antioksidan, anti-inflamatuvar, hipoglisemik, antibiyotik, antitumor, antialerjik, yaşlanma geciktirici, immünmodülatör, nörotropik, hipokolestrolemik, karaciğer koruyucu, hipotensif ve kan basıncı düzenleme aktivitesine sahiptir. Diğer arı ürünleri gibi arı sütünün de kompozisyonunu üretildiği coğrafyaya ve iklime bağlı olarak değişmektedir. Yapısında glukoz, fruktoz gibi çeşitli karbohidratları, proteinleri (kuru ağırlığının %50'sinden fazlası), amino asitleri, nükleotidleri, askorbik asit, fenoller, mumlar, yağ asitleri, steroidler ve fosfolipidleri barındırır. Arı sütünün oral mukozite etkisinin daha çok anti-inflamatuvar ve yara iyileştirici özellikleriyle ilişkili olabileceği ancak arı sütünün aktif birçok bileşeninin de olduğu ve etki mekanizmalarının henüz aydınlatılmadığı belirtilmektedir. Major Arı Sütü Proteini (MASP) 3'ün anti-inflamatuvar aktivitesi ve MASP 2, MASP 3 ve MASP 7'nin hücre göçünü ve çoğalmasını sitümüle ederek yara iyileşmesini sağladığı, antioksidan bileşenleriyle de farelerde oral kullanımının oksidatif stres göstergesi olan 8-hidroksi-2-deoksiguanozin miktarını azalttığı bildirilmektedir (Ferreira vd., 2022). Suemarı vd. (2008) hamsterlarla yaptığı çalışmada 5-FU kaynaklı oral mukozite arı sütünün, balın ve propolisin etkisini incelemiştir. Çalışmada doza bağlı olarak %3, %10 ve %30'luk arı sütü merheminin anlamlı bir şekilde 5-FU kaynaklı hasarları giderdiği ancak %1, %10 ve %100'lük bal merheminin ve %0.3, %1 ve %3'lük propolis merheminin vazelinin kullanıldığı kontrol

grubuna göre anlamlı bir fark ortaya koymadığı belirtilmiştir. Erdem vd. (2014) 103 hastayla yaptığı çalışmada benzydamin hidroklorür ve nistatin ile ağız yıkamasına ek olarak bir grup hastaya günlük iki kez toplam 1 gram arı sütünü 30 saniye boyunca ağızda tuttuktan sonra yutturmuştur. Arı sütü kullanan grupta oral mukozit semptomları kontrol grubuna göre daha kısa sürede kaybolduğu ve daha hızlı iyileşme olduğu rapor edilmiştir. Başka bir klinik çalışmada ise kemoterapi uygulanan 13 baş ve boyun kanseri hastasının yedisine radyoterapi periyodunca 1 gram arı sütü günde 3 kez verilir altısı kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonunda arı sütü tüketen hasta grubunda oral mukozitin kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde azaldığı ve arı sütünün oral mukozit için proliferatif olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (Yamauchi vd., 2014).

8.Oral Mukozitin Tedavisinde Kullanılan Besin Takviyeleri

Glutamin

Glutamin 20 standart amino asitten biri olup lenfosit ve makrofajlar gibi immün sistem hücreleri tarafında kullanılır. Dolayısıyla daha güçlü bir bağışıklık sistemi için glutaminin besin takviyesi olarak kullanımı yada glutaminden zengin yüksek protein içerikli besinlerin (et, balık, tavuk, yumurta, süt, kurubaklagiller gibi) tüketilmesi önerilebilir. Ayrıca yapılan klinik çalışmalarla glutaminin barsakları ilaçların yan etkisinden koruduğu bildirilmiştir (Singh ve Singh, 2020) .

Vitamin E

Alfa-tokoferol olarak da bilinen Vitamin E iyi bir antioksidan olduğu için radyoterapi süresince oluşan ROS'nin dokularda oluşturacağı hasarları önleyebilir. Bu süreçte Vitamin E besin takviyesi olarak kullanılması veya Vitamin E'den zengin besinlerin (fındık, ceviz, bdem, ay çekirdeği gibi çerezler, hamsi, somon, ton balığı, sardalya gibi balıklar, yeşil yapraklı sebzeler, yumurta, tereyağı, zeytinyağı, fındık yağı, tahıllar gibi) daha sık tüketilmesi önerilebilir (Singh ve Singh, 2020).

KAYNAKLAR

- 1-Abdel-Rahman O, ElHalawani H, Essam-Eldin S. (2016). S-1-based regimens and the risk of oral and gastrointestinal mucosal injury: a meta-analysis with comparison to other fluoropyrimidines. *Expert Opinion on Drug Safety*, 15(1): 5-20. Doi: 10.1517/14740338.2016.1105959
- 2-Aghamohammadi A, Hosseinimehr SJ. (2016). Natural products for management of oral mucositis induced by radiotherapy and chemotherapy. *Integrative Cancer Therapies*, 15(1): 60-68. Doi: 10.1177/1534735415596570
- 3-Ahangari Z, Naseri M, Vatandoost F. (2018). Propolis: Chemical composition and its applications in endodontics. *Iranian Endodontic Journal*, 13(3): 285-292. Doi: 10.22037/iej.v13i3.20994
- 4-Ahmed K. (2013). Olive leaf extract as a new topical management for oral mucositis following chemotherapy: A microbiological examination, experimental animal study and clinical trial. *Pharmaceutica Analytica Acta*, 4: 4-9.
- 5-Ahmed KM. (2013). The effect of olive leaf extract in decreasing the expression of two pro-inflammatory cytokines in patients receiving chemotherapy for cancer. A randomized clinical trial. *Saudi Dental Journal*, 25: 141-147. Doi: 10.1016/j.sdentj.2013.09.001
- 6-Ahmadi A. (2012). Potential prevention: Aloe vera mouthwash may reduce radiation-induced oral mucositis in head and neck cancer patients. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 18(8): 635-640.
- 7-Alaerjani WMA, Abu-Melha S, Alshareef RMH, Al-Farhan BS, Ghramh HA, Al-Shehri BMA, Bajaber MA, Khan KA, Alrooqi MM, Modawe GA, Mohammed MEA. (2022). Biochemical reactions and their biological contributions in honey. *Molecules*, 27(15): 4719. Doi: 10.3390/molecules27154719
- 8-Akhavan-Karbassi MH, Yazdi MF, Ahadian H, Sadr-Abad MJ. (2016). Randomized doubleblind placebocontrolled trial of propolis for oral mucositis in patients receiving chemotherapy for head and neck cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 17(7): 3611-3614.
- 9-Amanat A, Ahmed A, Kazmi A, Aziz B. (2017). The effect of honey on radiation-induced oral mucositis in head and neck cancer patients. *Indian Journal of Palliative Care*, 23:317-320. Doi: 10.4103/IJPC_146_16
- 10-Ambrosone CB, Tian C, Ahn J, Kropp S, Helmbold I, von Fournier D, Haase W, Sautter-Bihl ML, Wenz F, Chang-Claude J. (2006) Genetic predictors of acute toxicities related to radiation therapy following lumpectomy for breast cancer: A case-series study. *Breast Cancer Research*, 8(4): 1-7. Doi: 10.1186/bcr1526
- 11-Anjum SI, Ullah A, Khan KA, Attaullah M, Khan H, Ali H, Bashir MA, Tahir M, Ansari MJ, Ghramh HA, Adgaba N, Dash CK. (2019). Composition

- and functional properties of propolis (bee glue): A review. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 26(7): 1695-1703. Doi: 10.1016/j.sjbs.2018.08.013
- 12-Ashktorab T, Yazdani Z, Mojan F, Majd HA, Madani H. (2010). Preventive effects of an oral rinse peppermint essence on chemotherapy-induced oral mucositis. *Koomesh*, 12: 8-13.
- 13-Baharvand M, Jafari S, Mortazavi H. (2017). Herbs in oral mucositis. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 11(3): 5-11. Doi: 10.7860/JCDR/2017/21703.9467
- 14-Bahramsoltani R. (2017) Medicinal plants for chemoradiotherapy-induced oral mucositis. A review of clinical studies. *Traditional and Integrative Medicine*, 2: 196-207.
- 15-Bogunia-Kubik K, Polak M, Lange A. (2003). The polymorphisms are associated with toxic but not with aGVHD complications in the recipients of allogenic sibling haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 32: 617-622. Doi: 10.1038/sj.bmt.1704200
- 16-Braga TMMF, Santos ACF, Bueno PCP, Silveira RCCP, Santos CB, Bastos JK Carvalho EC. (2015). Use of Chamomilla recutita in the prevention and treatment of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: A randomized, controlled, phase ii clinical trial. *Cancer Nursing*, 38(4): 322-329. Doi: 10.1097/NCC.0000000000000194
- 17-Caruli G, Rocco M, Panichi A, Chios CF, Ciurli E, Mannucci C, Sordi E, Caracciolo F, Papineschi F, Benedetti E, Petrini M. (2013). Treatment of oral mucositis in hematologic patients undergoing autologous or allogenic transplantation of peripheral blood stem cells: a prospective, randomized study with a mouthwash containing Camelia Sinensis leaf extract. *Hematology Reports*, 5: 21-25. Doi: 10.4081/hr.2013.e6
- 18-Charalambous M, Raftopoulos V, Paikousis L, Katodritis N, Lambrinou E, Vomvas D, Georgiou M, Charalambous A. (2018). The effect of the use of thyme honey in minimizing radiation-induced oral mucositis in head and neck cancer patients: A randomized controlled trial. *European Journal Oncology Nursing*, 34: 89-97. Doi: 10.1016/j.ejon.2018.04.003
- 19-Curra M., Junior LAVS, Martins MD, da Silva Santos PS. (2018). Chemotherapy protocols and incidence of oral mucositis. An integrative review. *Einstein/Instituto de Ensino e Pesquisa Albert Einstein*, 16(1): 1-9. Doi: 10.1590/S1679-45082018RW4007
- 20-de Freitas Cuba L, Filho AB, Cherubini K, Salum FG, de Figueiredo MAZ. (2016). Topical application of Aloe vera and vitamin E on induced ulcers on the tongue of rats subjected to radiation: clinical and histological evaluation. *Supportive Care in Cancer*, 24(6): 2557-2564. Doi: 10.1007/s00520-015-3048-3
- 21-Duncan M, Grant G. (2003). Review article: oral and intestinal mucositis-causes and possible treatments. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 18:

853-874. Doi: 10.1046/j.0269-2813.2003.01784.x

- 22-Eilers J, Berger AM, Petersen MC. (1988). Development, testing, and application of the oral assessment guide. *Oncology Nursing Forum*, 15: 325-330.
- 23-Elkerm Y, Tawashi R. (2014) Date palm pollen as a preventative intervention in radiation- and chemotherapy-induced oral mucositis: a pilot study. *Integrative Cancer Therapies*, 13(6): 468-472. Doi: 10.1177/1534735414547110
- 24-Erdem O, Güngörmüş Z. (2014). The effect of royal jelly on oral mucositis in patients undergoing radiotherapy and chemotherapy. *Holistic Nursing Practice*, 28: 242-246. Doi: 10.1097/HNP.0000000000000033
- 25-Ferreira AS, Macedo C, Silva AM, Delorue-Matos C, Costa P, Rodrigues F. (2022). Natural products for the prevention and treatment of oral mucositis-A review. *International Journal of Molecular Sciences*, 23: 4385. Doi: 10.3390/ijms23084385
- 26-Fidler P, Loprinzi CL, OFallon JR Leitch JM, Lee JK, Hayes DL (1996). Prospective evaluation of a chamomile mouthwash for prevention of 5-FU-induced oral mucositis. *Cancer*, 77(3): 522-525. Doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960201)77:3<522::AID-CNCR14>3.0.CO;2-6
- 27-Gravett P. (2000). Aromatherapy treatment of severe oral mucositis. *International Journal of Aromatherapy*, 10: 52-53. Doi: 10.1016/S0962-4562(00)80009-0
- 28-Ghassemi L, Zabihi E, Mahdavi R, Seyedmajidi M, Akram S, Motallebnejad M. (2010). The effect of ethanolic extract of propolis on radiation-induced mucositis in rats. *Saudi Medical Journal*, 31: 622-626.
- 29-Khanjani Pour-Fard-Pachekenari A, Rahmani A, Ghahramanian A, Asghari Jafarabadi M, Onyeka TC, Davoodi A. (2019). The effect of an oral care protocol and honey mouthwash on mucositis in acute myeloid leukemia patients undergoing chemotherapy: A single-blind clinical trial. *Clinical Oral Investigations*, 23: 1811-1821. Doi: 10.1007/s00784-018-2621-9
- 30-Koochi-Hosseiniabadi O, Andisheh-Tadbir A, Bahadori P, Sepehrimanesh M, Mardani M, Tanideh N. (2015). Comparison of the therapeutic effects of the dietary and topical forms of *Zizyphus junuba* extract on oral mucositis induced by 5-fluorouracil: A golden hamster model. *Journal of Clinical Experimental Dentistry*, 7(2): e304-e309. Doi: 10.4317/jced.52198
- 31-Kusiak A, Jereczek-Fossa BA, Cichonska D, Alterio D. (2020). Oncological-therapy related oral mucositis as an interdisciplinary problem-literature review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17:2464. Doi: 10.3390/ijerph17072464
- 32-Maddocks-Jennings W, Wilkinson JM, Cavanagh HM, Shillington D. (2009). Evaluating the effects of the essential oils *Leptospermum scoparium* (Manuka) and *Kunzea ericoides* (kanuka) on radiotherapy induced mucositis: a randomized, placebo controlled feasibility study. *European Journal of Oncology Nursing*, 13: 87-93. Doi: 10.1016/j.ejon.2009.01.002

- 33-Maria OM, Eliopoulos N, Muanza T. (2017). Radiation-induced oral mucositis. *Frontiers in Oncology*, 7:89. Doi: 10.3389/fonc.2017.00089
- 34-Mazokopakis E, Vrentzos G, Papadakis J, Babalis D, Ganotakis E. (2005). Wild chamomile (*Matricaria recutita* L.) mouthwashes in methotrexate-induced oral mucositis. *Phytomedicine*, 12:25-27. Doi: 10.1016/j.phymed.2003.11.003
- 35-Motallebnejad M, Akram S, Moghadamnia A, Moulana Z, Omid S. (2008). The effect of topical application of pure honey on radiation-induced mucositis: A randomized clinical trial. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 9(3): 40-47.
- 36-Münstedt K, Mannle H. (2019). Using bee products for the prevention and treatment of oral mucositis induced by cancer treatment. *Molecules*, 24:3023. Doi: 10.3390/molecules24173023
- 37-Najafi S, Koujan SE, Manifar S, Kharazifard MJ, Kidi S, Hajheidary S. (2017). Preventive effect of Glycyrrhiza glabra extract on oral mucositis in patients under head and neck radiotherapy: A randomized clinical trial. *Journal of Dentistry (Tehran, Iran)*, 14(5): 267-274.
- 38-Olson K, Hanson J, Hamilton J, Stacey D, Eades M, Gue D, Plummer H, Janes K, Fitch M, Bakker D, Baker P, Oliver C. (2004). Assessing the reliability and validity of the revised WCCNR stomatitis staging system for cancer therapy-induced stomatitis. *Canadian Association of Nursing Journal*, 14: 168-174. Doi: 10.5737/1181912x143168174
- 39-Palappallil DS, Nair BL, Jayakumar KL, Puvathalil RT. (2011). Comparative study of the toxicity of 5-fluorouracil-adriamycin-cyclophosphamide versus adriamycin-cyclophosphamide followed by paclitaxel in carcinoma breast. *Indian Journal of Cancer*, 48(1): 68-73. Doi: 10.4103/0019-509X.75836
- 40-Puataweepong P, Dhanachai M, Dangprasert S, Sithatani C, Sawangsilp T, Narkwong L (2010). The efficacy of oral Aloe vera juice for radiation induced mucositis in head and neck cancer patients: a double-blind placebo-controlled study. *Asia Biomedicine (Research Reviews and News)*, 3: 375-382.
- 41-Pulito C, Cristaudo A, Porta CL, Zapperi S, Blandino G, Morrone A, Strano S. (2020). Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 39:210. Doi: <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01715-7>
- 42-Raeesi MA, Raeesi N, Panahi Y, Gharaie H, Davoudi SM, Saadat A, Zarchi AAK, Raeesi F, Ahmadi SM, Jalalian H. (2014). "Coffee plus honey" versus "topical steroid" in the treatment of chemotherapy-induced oral mucositis: A randomised controlled trial. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 14: 293. Doi: 10.1186/1472-6882-14-293
- 43-Sattari A, Shariati A, Maram N, Ehsanpour A, Maraghi E. (2019). Compar-

tive study of the effect of licorice root extract mouthwash and combined mouthwash on the incidence and severity of chemotherapy-induced mucositis symptoms in colon cancer patients admitted to intensive care units. *Jundishapur Journal of Chronic Disease Care*, 8(3): e88641. Doi: 10.5812/jjcdc.88641

- 44-Schwab M, Zanger UM, Marx C, Schaeffeler E, Klein K, Dippon J, Kerb R, Bliedernicht J, Fischer J, Hofmann U, Bokemeyer C, Eichelbaum M. (2008). Role of genetic and nongenetic factors for fluorouracil treatment-related severe toxicity: A prospective clinical trial by the German 5-FU toxicity study group. *Journal of Clinical Oncology*, 26(13): 2131-2138. Doi: 10.1200/JCO.2006.10.4182.
- 45-Sener DK, Aydin M, Cangur S, Guven E. (2019). The effect of oral care with chlorhexidine, vitamin E and honey on mucositis in pediatric intensive care patients: A randomized controlled trial. *Journal of Pediatric Nursing*, 45: e95-e101. Doi: 10.1016/j.pedn.2019.02.001
- 46-Shi Y, Shan J. (2009). Observation on the effect of catechin from traditional Chinese medicine on oral ulcer induced by chemotherapy. *Journal of Clinical Nursing*. 8:47.
- 47-Showraki N, Mardani M, Emamghoreishi M, Andishe-Tadbir A, Aram A, Mehriar P, Omidi M, Sephehrimanesh M, Koochi-Hosseiniabadi O, Tanjeh N. (2016). Topical olive leaf extract improves healing of oral mucositis in golden hamsters. *Journal of Dentistry, Shiraz University of Medical Sciences*. 17(4): 334-342.
- 48-Singh V, Singh AK. Oral mucositis. *National Journal of Maxillofacial Surgery*, 11:159-168. Doi: 10.4103/njms.NJMS_10_20
- 49-Soltani GM, Hemati S, Sarvizadeh M, Kamalinejad M, Tafazoli V, Latifi SA. (2020). Efficacy of the Plantago major L. syrup on radiation induced oral mucositis in head and neck cancer patients: A randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. *Complementary Therapies in Medicine*, 51: 102397. Doi: 10.1016/j.ctim.2020.102397
- 50-Sonis ST. (1998). Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncology*, 34: 39-43. Doi: 10.1016/s1368-8375(97)00053-5
- 51-Sonis ST, Peterson RL, Edwards LJ, Lucey CA, Wang L, Mason L, Login G, Ymamkawa M, Moses G, Bouchard P, Hayes LL, Bedrosian C, Dorner AJ. (2000). Defining mechanisms of action of interleukin-11 on the progression of radiation-induced oral mucositis in hamsters. *Oral Oncology*, 36: 173-81.
- 52-Sonis ST. (2009). Mucositis: The impact biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. *Oral Oncology*, 45:1015-1020. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2009.08.006
- 53-Su CK, Mehta V, Ravikumar L, Shah R, Pinto H, Halpern J, Koong A, Goff-

- inet D, Le QT. (2004). Phase II double-blind randomized study comparing oral aloe vera versus placebo to prevent radiation-related mucositis in patients with head-and-neck neoplasms. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 60:171-177. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.02.012
- 54-Suemaru K, Cui R, Li B, Watanabe S, Okihara K, Hashimoto K, Yamada H, Araki H. (2008). Topical application of royal jelly has a healing effect for 5-fluorouracil-induced experimental oral mucositis in hamsters. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 30: 103-106. Doi: 10.1358/mf.2008.30.2.1159655
- 55-Tafere DA. (2021). Chemical composition and uses of honey: A review. *Journal of Food Science and Nutrition Research*, 4(3): 194-201. Doi: 10.26502/jfsnr.2642-11000072
- 56-Tanideh N., Badie A, Habibagahi R, Kooh-Hosseinabadi O, Haghnegahdar S, Andisheh-Tadbir A. (2020). Effect of topical 2% eucalyptus extract on 5-FU-induced oral mucositis in male golden hamsters. *Brazilian Dental Journal*, 31(3): 310-318. Doi: 10.1590/0103-6440202003140
- 57-Trotti A, Belim LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, Komaroff E, Nalysnyk L, Zilberberg MD. (2003). Mucositis incidence severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiotherapy and Oncology*, 66(3): 253-62. Doi: 10.1016/s0167-8140(02)00404-8
- 58-Vigarios E, Epstein JB, Sibaud V. (2017). Oral mucosal changes induced by anticancer targeted therapies and immune checkpoint inhibitors. *Supportive Care in Cancer*, 25: 1713-1739. Doi: 10.1007/s00520-017-3629-4
- 59-Villa A, Sonis ST. (2016). Pharmacotherapy for the management of cancer regimen-related oral mucositis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 17(13):1801-7. Doi: 10.1080/14656566.2016.1217993
- 60-Yamamoto H, Ishihara K, Takeda Y, Koizumi W, Ichikawa T. (2013). Changes in the mucus barrier during cisplatin-induced intestinal mucositis in rats. *BioMed Research International*, 2013: 276186 Doi: 10.1155/2013/276186
- 61-Yamauchi K, Kogashiwa Y, Moro Y, Kohno N. (2014). The effect of topical application of royal jelly on chemoradiotherapy-induced mucositis in head and neck cancer: A preliminary study, *International Journal of Otolaryngology*, 2014: 974967. Doi: 10.1155/2014/974967
- 62-Yarom N, Hovan A, Bossi P, Ariyawardana A, Jensen SB, Gobbo M, Saca-Hazboun H, Kandwal A, Majorana A, Ottaviani G, Pentenero M, Nasr NM, Rouleau T, Lucas AS, Treister NS, Zur E, Ranna V, Vaddi A, Cheng KKF, Barasch A, Lalla RV, Elad S. (2019). Systemic review of natural and miscellaneous for management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines Part I Vitamins, minerals and nutritional supplement. *Supportive Care in Cancer*, 27: 3997-4010. Doi: 10.1007/s00520-019-04887-x

- 63-You WC, Hsieh CC, Huang JT. (2009). Effect of extracts from indigowood root (*Isatis indigotica* Fort.) on immune responses in radiation-induced mucositis. *Journal of Alternative and Complementary Medicine (New York, N.Y.)*, 15: 771-778. Doi: 10.1089/acm.2008.0322
- 64-Zakaria S. (2017). Natural remedies target different therapeutic pathways in oral mucositis induced by cancer chemo or radiotherapy. *American Journal of Phytomedicine and Clinical Therapeutics*, 5:4 Doi: 10.21767/2321-2748.100318



BÖLÜM 7

YENİ DOĞANLARDA GÖRÜLEN GELİŞİM KUSURLARI VE KLİNİKTE EN YAYGIN RASTLANAN KONGENİTAL ANOMALİLER

Osman ÖZTÜRK¹

¹ Yozgat Bozok Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, epostosman@hotmail.com , ORCID ID: 0000-0003-1156-7419

1. GİRİŞ

Zamanın başlangıcından beri, farklı kıtalardan insanlar normal çocuklardan çok anormal çocukların doğumundan etkilenmiştir. Bu nedenle yazılı veya çizili biçimde olağandışı görünüme sahip çocukların kayıtları mevcuttur. Bu kayıtlara örnek vermek gerekirse; Mısır resimlerinde ve heykellerinde görülen cücelik ve yumru ayak, Mısır mumyasında bulunan yarık damak, Babillilere ait kil tabletlerdeki yazılar gibi birçok veri sayılabilmektedir (Lipton, 1969).

Doğum kusurları; çeşitli fiziksel, sosyal, psikolojik etkileri olan herhangi bir yapısal veya işlevsel anomali sebepli doğuştan gelen gelişim hatalarıdır (WHO, 2010). Doğumda veya yaşamın ilerleyen dönemlerinde tespit edilmektedir. Doğum kusurları, doğuştan anormallikler ve doğuştan malformasyonlar gibi isimlerle adlandırılmaktadır.

Konjenital bir anomali, genellikle doğumda veya yaşamın ilk birkaç haftasında bulunan bir fiziksel yapı veya form anormalliği, bir malformasyon olarak tanımlanır. Herhangi bir parçanın, organın, hücrenin veya hücre bileşeninin olağan sayısında, boyutunda, şeklinde, konumunda veya doğal karakterinde bulunan hata kaynaklı işlevsel bozukluklar içerir. Doğumdan önce ortaya çıkar ve geri dönüşü olmayan bir durumdur (Hudgins ve ark, 2006; Ali ve ark, 2008).

Literatürde insan gelişim kusurlarının altında yatan dört patomekanizma tanımlanmıştır; malformasyon, bozulma, deformasyon ve displazidir (Dygut ve ark, 2021).

Konjenital malformasyonlar, doğumda veya intrauterin yaşam sırasında tanımlanabilen organların veya vücut bölgelerinin morfogenezinin tek veya çoklu kusurlarıdır (Corsello ve ark, 2012).

Majör malformasyonlar, tıbbi veya cerrahi tedavi gerektiren işlev bozukluğuna neden olan morfogenetik kusurlardır. Fonksiyon bozukluğu oluşturmayan ve tıbbi yardım gerektirmeyen kusurlar ise küçük malformasyonlar veya fenotipik varyantlardır.

Majör malformasyonların yaklaşık %66'sının bilinen bir nedeni yoktur ve genellikle birden fazla sebepten kaynaklı oluşur (Hudgins ve ark, 2006; Harris ve ark, 1992; Botto ve ark, 2001).

Bozulma, vücudun bir bölümünün şeklinin normal gelişiminin bozulması sonucu ortaya çıkan patolojik bir durumdur.

Displazi, anormal gelişen dokunun hatalı anatomiye yol açtığı ve zamanla geliştiği bir bozukluk türüdür (Herring ve ark, 2014; Dormans, 2005; Lovell ve ark, 2014). Displazi çevresel veya genetik kaynaklı oluşabilmektedir. Bu bozukluklar kendi kendini iyileştirme eğiliminde değildir (Dormans, 2005).

Deformasyon ise mekanik faktörlerin bir sonucu olarak büyüme sırasında iyi gelişmiş yapıların deforme olduğu bir bozukluktur (Herring ve ark, 2014).

Gebeliğin 3-8. haftalarındaki erken intrauterin dönem, organların ve organ sisteminin veya organogenezin normal gelişimi için yaşamın hayati bir dönemidir (Malla, 2007). Doğum kusurları coğrafi sınır tanımaz ve dünyanın her ülkesinde görülür.

2. DOĞUMSAL KUSUR NEDENLERİ

Teratoloji, anormal gelişim ve konjenital malformasyonlarla ilgilenen embriyoloji ve patoloji bölümü (Dorlands, 1968) veya alternatif olarak “hayvanlarda veya bitkilerde canavarlıkların veya anormal oluşumların incelenmesi” (The Shorter Oxford English Dictionary, 1967) olarak tanımlanmıştır.

Doğumsal anomali risk faktörleri; çevresel ve genetik olarak ikiye ayrılır.

2.1. ANNEYE BAĞLI VE ÇEVRESEL ETKENLER

Teratojenik ajanlara maruziyet ve enfeksiyon, doğumda ortaya çıkan ve genetik olmayan edinsel anomalilerin en önemli iki nedenidir. Bu tür ajanlara karşı fetal yanıt ve duyarlılık değişkendir ve etkiler intrauterin maruziyetin tipine, zamanlamasına ve süresine bağlıdır (Hennekam ve ark, 2013; Lenz ve ark, 1962). Bu tür maruziyetler organ sistemi malformasyonlarına sebep olmaktadır; organ büyümesi, işlevi ve gelişimindeki sapmalar ve hatta ölüm gibi. Hızlı hücresel farklılaşma ve göç ile karakterize edilen organogenezin gelişim aşaması en savunmasız dönemdir. Aktif olarak bölünen hücreler bu aşamada zararlı ajanların olumsuz etkilerine karşı oldukça hassastırlar. (Luteijn ve ark, 2014).

2.1.1. Teratojenik ajanlar

Teratojenler, fetal yaşamın doku ve organ oluşum evresi olan 3-8 haftalık organogenez döneminde karşılaşıldığında önemli konjenital anomalilere neden olmaktadır. İlk 2 haftanın fetal döneminde maruziyet ile küçük morfolojik ve fonksiyonel bozukluklar ortaya çıkabilmektedir (Cassina ve ark, 2017)

2.1.2. İlaçlar

İlaçlar, gebeliği doğrudan etkileyebilir ve malformasyona, ölüme neden olabilmektedir. Anneden besinlerin ve oksijenin transplental transferini tehlikeye atarak fetal gelişimi bozabilmektedir. Fetal kan akışını azalma ve erken doğumla sonuçlanan erken miyometriyal kasılmalar

başlatabilmektedir (Van ve ark, 2010). İlaçlar, gen kodlayan proteinlerin intrauterin gelişiminde rol oynayarak embriyogenezi olumsuz etkileyen transkripsiyon düzenleme sinyallerini değiştirebilmektedir (Thorpe ve ark, 2013). İlaçlar etkilerini hücre gelişiminin farklı aşamalarında, yani replikasyon, proliferasyon, gen ekspresyonu, sinyal transdüksiyonu, programlanmış hücre ölümü ve hücre göçünde gösterebilmektedir. Yaygın olarak kullanılan ilaçların etkileri Tablo 1 de gösterilmektedir (Van Gelder ve ark,2014; Kennedy, 2011; Demirtaş ve ark, 2020).

Tablo 1. *İlaçların etkileri ve bu ilaçlara embriyonun en duyarlı olduğu dönemler (Demirtaş ve ark, 2020)*

İlaçlar	En Duyarlı dönem	Etkileri
Fenitoin	Organogenez (18–60 günler)	Fetal hidantoin sendromu, yüz yarığı, bilişsel bozukluk
Lityum	Organogenez (18–60 günler)	Ebstein anomalisi
Varfarin	İlk üç aylık dönemin ikinci kısmı (6-9 hafta)	Nazal hipoplazi, ekstremitte hipoplazisi, optik atrofi, kemik anormallikleri, nörolojik bozukluk
Amfetaminler	Tüm trimester	Yarık damak, kalp kusurları, bağırsak atrezileri ve yapısal beyin anormallikleri
Sodyum valproat	Organogenez (18–60 günler)	Nöral tüp defekti, yarık damak, atriyal septal defekt, hipospadias, polidaktili, kraniyosinostoz
Siklofosfamid	Organogenez (18–60 günler)	İskelet ve göz kusurları, yarık damak
Aminopterin	Organogenez (18–60 günler)	Merkezi sinir sistemi, uzuv ve iskelet kusurları
ACE inhibitörleri	İkinci ve/ veya üçüncü trimester (13. hafta dönemi)	Kraniyofasiyal anormallikler, neonatal böbrek yetmezliği, pulmoner hipoplazi
Benzodiazepinler	Organogenez (18–60 günler)	Yarık dudak ve yarık damak anormallikleri
Lityum	İlk trimester	Ebstein anomalisi

2.1.3. Radyasyon

Radyasyon, olumsuz etkilerini hücrenel, hücre altı ve moleküler seviyelerde gösteren oldukça teratojenik toksik bir ajandır. Moleküler yapıyı hem doğrudan hem de dolaylı olarak bozar. Hiçbir hücrenin radyasyonun toksisitesine tamamen dirençli olduğu bilinmemektedir. Riskler organogenez fazı sırasında en yüksektir (De Santis ve ark, 2005) ve hücrelerin radyasyon hasarına karşı en savunmasız kısmı aktif çekirdektir.

2.1.4. Enfeksiyöz patojenler

Enfeksiyöz patojenlere, özellikle belirli virüslere intrauterin maruziyetin neden olduğu konjenital anomaliler; aşıların (kızamıkçık, varicella-zoster ve hepatit B virüslerine karşı etkili), ilaçların (herpes, toksoplazma ve HIV) ve çoğu için spesifik ve hassas immünolojik tanı testlerinin bulunmasına rağmen dünya çapında önemli bir klinik sorun olmaya devam etmektedir. Son derece hassas tanı prosedürlerinin yardımıyla, hamilelik sırasında intrauterin enfeksiyon insidansının yaklaşık %12-20 olduğu tahmin edilmektedir. Bu enfeksiyonlar sağrlık, körlük, nörogelişimsel anormallikler, büyüme geriliği ve doğuştan kalp kusurları dahil olmak üzere çok çeşitli majör anomalilere ve işlev bozukluklarına neden olur (Pereira, 2018).

2.1.5. Anneye bağlı

Alkol kullanımı, folik asit eksikliği, obezite, kontrolsüz maternal diyabetes mellitus, kontrolsüz maternal fenilketonüri ve tek yumurta ikizliği ile konjenital anomali riskinde artış arasında güçlü bir bağlantı vardır.

İleri anne yaşı, kromozomal olmayan anormalliklerin yanı sıra artan anöploidi riski verir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, retinoid asit, folik asit antagonistleri ve bazı antikonvülzanlar dahil olmak üzere bazı ilaçlar çeşitli doğum kusurları ile ilişkilidir.

Bununla birlikte, uyuşturucu kullanımı, sigara içme, ileri baba yaşı, radyasyona maruz kalma ve belirli doğum kusurları arasında kanıtlanmış çok az bağlantı vardır (Harris ve ark, 2017).

Hamilelik sırasında annenin alkol tüketimi beyin anormalliklerine, merkezi sinir sistemi işlev bozukluğuna ve organ ve vücut sistemlerini oluşturmada büyüme eksikliklerine neden olur (Caputo ve ark, 2016).

Doğum öncesi alkole maruz kalmanın en belirgin etkileri, gelişmekte olan beyin ve bunlarla ilişkili bilişsel ve davranışsal değişiklikler üzerindedir (Caputo ve ark, 2016; Riler ve ark, 2014). Annede alkol tüketiminin, doğuştan kalp kusurları, yarık dudak veya damak, uzuv eksiklikleri, böbrek, karaciğer ve gastrointestinal sistem anomalileri dahil olmak üzere

birçok başka doğuştan anormalliğe de katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Caputo ve ark 2016; Bell, 2014; Sun, 2015).

Gebelikten önce ve gebeliğin erken evrelerinde folik asit alımı; nöral tüp defektlerini, beyin embriyogenezinin ciddi anomalilerini, kalp ve idrar yolu anomalileri, ağız-yüz yarıkları gibi diğer malformasyonları önlemede önemli bir rol oynar (Salerno, 2008).

Obez kadınların spina bifida, omfalosel, kalp kusurları ve çoklu anomalileri olan bir bebeğe sahip olma olasılığı daha yüksektir. Maternal obezite sıklıkla diyabete yol açar ve bu da doğum kusurları riskinin artmasıyla ilişkilidir. Akraba evliliği, obez annelerde konjenital anomali riskini artırabilmektedir.

Diyabetik embriyopati gelişen herhangi bir organ sistemini etkileyebilir, ancak kardiyovasküler ve nöral tüp defektleri en sık görülen anomaliler arasındadır. Diğer komplikasyonlar arasında gebelik zehirlenmesi, erken doğum, fetal büyüme anormallikleri ve perinatal mortalite sayılabilmektedir.

Diyabetli annelerin çocukları üzerinde yapılan nörogelişimsel çalışmalar, kaba ve ince motor anormalliklerinin, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun, öğrenme güçlüklerinin ve muhtemelen ayrıca otizm spektrum bozukluğunun arttığını göstermiştir. Maternal hipergliseminin gelişmekte olan fetus üzerindeki etkilerinin altında yatan mekanizmalar artmış oksidatif stres, hipoksi, apoptoz ve epigenetik değişiklikleri içermektedir (Ornoy ve ark, 2015).

Maternal fenilketonüri, gebeliğin en sık görülen teratojenik sendromlarından biridir. Fenilalanin, aktif taşıma ile plasentayı geçer ve fetal kandaki fenilalanin düzeyini maternal fenilalanin konsantrasyonunun %70-80'i kadar artırır (Prick ve ark, 2012). Artan fenilalanin seviyeleri, gelişmekte olan fetus için toksik ve teratojeniktir. Fenilketonüri gebeliklerin %24'ünde spontan abortus görülür ve hayatta kalanların %73'ünde mikrosefali, %92'sinde mental retardasyon, %12'sinde konjenital kalp hastalıkları ve %40'ında intrauterin büyüme geriliği bulunur (Cetin ve ark, 1990).

40 yaşından büyük kadınlarda kromozom anomalileri, düşük ve 34. gebelik haftasından önce doğum riski genç kadınlara göre daha yüksektir (Frederiksen ve ark, 2018).

Hamilelik sırasında sigara içimi, olumsuz fetal etkilerine ilişkin artan farkındalığın bir sonucu olarak insidansta önemli bir düşüşe rağmen, dünya çapında önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Kadınların yaklaşık %10-24'ünün hamileyken sigara içtiği tahmin edilmektedir (Shi ve ark, 2008). Fetusün nikotine maruz kalması büyümesini olumsuz etkiler ve ye-

nidoğan ve bebek ölüm ve morbidite riskini artırır (Holitzki ve ark, 2017). Nikotin ve karbon monoksit (CO), nikotin aktivasyonu ile adrenallerden salınan katekolaminlerin vazokonstriktif etkileri yoluyla plasental kan akışını azaltır. Nikotin hemen plasenta bariyerini geçer ve fetüste maksimum aktivitesine maruziyetten sonraki 30 dakika içinde ulaşır. Amniyotik sıvıdaki nikotin konsantrasyonunun, anne kanındaki %15'e kıyasla %88'de altı kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Nikotin, otonom gangliyonlarda ve nöromusküler kavşakta nikotinic asetilkolin reseptörlerine (nAChR'ler) bağlanarak beyin üzerinde etki eder. Bağlanma, dopamin, adrenalin, asetilkolin, Serotonin (5-hidroksitriptamin), GABA, glutamat ve P maddesi gibi nörotransmitterlerin ve önemli nöromodülatörlerin salınmasıyla sonuçlanır (Lee ve ark, 2013).

2.2. GENETİK ETKENLER

Malformasyonlar, embriyolojik yollardaki içsel düzensizlikten kaynaklanır ve kökenleri genetik ve çevresel rahatsızlıklardan kaynaklanır. Altta yatan çeşitli mekanizmalara bağlı olarak tek başına veya çoğalarak meydana gelir. Çoklu malformasyonlar paralel olarak veya birbirine bağlı bir dizi olay olarak ortaya çıkabilmektedir. Bilinen bir model veya sendrom sunabilmektedir. Hekim, malformasyonları olan hastaları mümkün olduğu kadar normal bir yaşam sağlayacak şekilde yönetme sorumluluğuna sahiptir. Hastaya ve ailesine gelecekteki üreme konusunda yeterli bilgiyi de sağlamalıdır.

Klinik olarak en önemli hata, homolog bir kromozom çiftinin ayrılmaması (disjunction olmaması), dolayısıyla kromozom eksikliği veya fazlalığı olan gametlerin üretilmesidir. Genetik materyaldeki bu dengesizlikten kaynaklanan düzensiz gelişim, genellikle düşükle sonuçlanır. Ancak çoklu malformasyonlu bir çocuğun doğumuyla da sonuçlanabilmektedir. 21, 18 ve 13 numaralı kromozomlar en önemli olanlardır.

Sayısal anormalliklerin yanı sıra, kromozomda bir kırılma meydana gelmesiyle normal olarak tekrar birleşebilmektedir. Ancak bir parçanın tamamen kaybolması veya ham uçların anormal bir şekilde kırılmaya uğramış ise başka bir kromozomla yeniden birleşmesi de mümkündür.

Alışılmadık bir yapısal anormallik ise bir halka kromozomunun oluşumudur. Bu, her iki uçtan kromozom segmentinin kaybıyla birlikte bir kromozomun her bir ucuna doğru kırılmayı içerir. Daha sonra bir halka oluşturmak üzere birleşir. Bir halka kromozomu durumunda, bu tür bir değişim, kromatitlerin birbirine kenetlenmesini sağlar, Böylece her ikisi de bir hücrede sonuçlanır veya alternatif olarak, halka göç edemez ve her iki yavru hücreden dışlanır. İlgili kromozom trizomik veya monozomik olduğunda sonuç hücre ölümüdür. Bu nedenle, hücreleri büyük bir halka

kromozomu taşıyan bir bireyde hücre ölümü, gelişimde önemli bir faktördür. Mayoz, bir halka kromozomunun varlığı ile de bozulabilmektedir. Bu, hücre sayısının azalması nedeniyle küçük olan ve infertil olabilen bazı bireyleri açıklayabilmektedir (Moreau ve ark, 1982; Surama ve ark, 1971).

Otozomal çekinik bir gen, durumun ortaya çıkması için genin her iki kopyasının da anormal olmasını gerektirirken, otozomal baskın bir gen, yalnızca tek bir anormal kopyanın mevcut olmasını gerektirir. Çoğu durumda bu farkın açıklaması, otozomal resesif koşulların, yüksek düzeyde yerleşik fazlalık içeren enzimatik yolları içermesidir. Bununla birlikte, baskın genlerin ise miktar veya kalite anormalliklerine çok az toleransı olan yapısal proteinleri içermesidir. Çekinikteki bu yerleşik enzim kusurları, spesifik biyokimyasal yollarda rahatsızlıklara neden olmaktadır.

Kromozom kopuklukunun hücre bölünmesinin yetersizliğinin kanıtı olduğu gibi, mutasyon da DNA veya genomun kopyalanmasındaki hataların devam eden bir yansımasıdır, Bu da DNA kodlama dizisinde değişikliklere neden olur ve bu nedenle protein gen ürününün kalitesini veya miktarını etkileyebilmektedir.

Fazladan bir kromozom 21'in varlığı olan trizomi 21, yaygın olarak Down sendromu (DS) olarak bilinen bir sendrom ile sonuçlanır. Doğum sonrası insan sağkalımı ile uyumlu koşulların en genetik olarak karmaşık olanı ve en sık hayatta kalan otozomal anöploidi arasındadır (Antonarakis ve ark, 2020). Trizomi 18 Edwards Sendromuna, trizomi 13 ise Patau Sendromuna sebep olur.

Konjenital over hipoplazisi sendromu olarak da bilinen Turner sendromu (TS), kadınlarda X kromozomunun kısmen veya tamamen eksik olmasıyla ortaya çıkar. Başlıca klinik belirtileri büyüme bozuklukları, üreme sistemi anormallikleri, kardiyovasküler anormallikler ve otoimmün hastalıkları içerir (Cui ve ark, 2018).

3. Yaygın konjenital anomaliler

EUROCAT (European Platform on Rare Disease Registration-Konjenital anomalilerin epidemiyolojik sürveyansı için Avrupa nüfus tabanlı kayıtlar ağı) alt grupları konjenital anomalileri ortak klinik özelliklere ve etiyolojiye göre bir araya getiren bir platformdur ve doğum yılı 2020 dahil olmak üzere güncellenmiş kayıtlar Tablo 2'de verilmektedir (https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en).

Tablo 2. *EUROCAT verilerine göre hazırlanan vakalar ve yaygınlık oranları*

tablosu

Anomali grubu	Toplam vaka sayısı	Canlı doğumlar	Ölü doğumlar	TOPFA
Tüm anomaliler	261.41 (260.02 - 262.79)	203.40 (202.18 - 204.63)	4.73 (4.55 - 4.92)	53.27 (52.65 - 53.90)
Sinir sistemi anomalileri	26.71 (26.27 - 27.16)	11.61 (11.32 - 11.90)	0.81 (0.74 - 0.89)	14.29 (13.97 - 14.62)
Nöral Tüp Defektleri	10.64 (10.37 - 10.93)	2.14 (2.02 - 2.27)	0.32 (0.27 - 0.37)	8.18 (7.93 - 8.43)
Anensefali ve benzeri	4.36 (4.18 - 4.54)	0.20 (0.17 - 0.25)	0.18 (0.14 - 0.22)	3.98 (3.81 - 4.15)
Ensefalosel ve meningesel	1.23 (1.14 - 1.33)	0.32 (0.27 - 0.37)	0.04 (0.02 - 0.06)	0.87 (0.80 - 0.96)
Spina Bifida	5.05 (4.86 - 5.25)	1.62 (1.51 - 1.74)	0.11 (0.08 - 0.14)	3.32 (3.17 - 3.48)
Hidrocefali	5.02 (4.83 - 5.21)	2.55 (2.41 - 2.69)	0.17 (0.13 - 0.21)	2.30 (2.17 - 2.44)
Şiddetli mikrosefali	2.56 (2.43 - 2.70)	2.09 (1.97 - 2.22)	0.07 (0.05 - 0.10)	0.39 (0.34 - 0.45)
Arhinensefali / holoprozensefali	1.71 (1.60 - 1.83)	0.27 (0.22 - 0.31)	0.07 (0.05 - 0.10)	1.38 (1.28 - 1.48)
Korpus kallozumun agenezisi	2.34 (2.21 - 2.47)	1.20 (1.11 - 1.30)	0.07 (0.05 - 0.10)	1.07 (0.98 - 1.16)
Göz anomalileri	4.05 (3.88 - 4.22)	3.63 (3.47 - 3.80)	0.04 (0.02 - 0.06)	0.38 (0.33 - 0.44)
Anoftalmi / mikroftalmi	0.88 (0.80 - 0.96)	0.60 (0.54 - 0.67)	0.03 (0.01 - 0.04)	0.25 (0.21 - 0.30)
Anoftalmi	0.20 (0.16 - 0.24)	0.11 (0.08 - 0.14)	0.00 (0.00 - 0.01)	0.08 (0.06 - 0.11)
Konjenital katarakt	1.35 (1.25 - 1.46)	1.33 (1.23 - 1.43)	0.00 (0.00 - 0.01)	0.02 (0.01 - 0.04)
Konjenital glokom	0.30 (0.26 - 0.35)	0.30 (0.25 - 0.35)	0.00 (0.00 - 0.01)	0.00 (0.00 - 0.01)
Kulak, yüz ve boyun anomalileri	1.75 (1.64 - 1.86)	1.41 (1.31 - 1.51)	0.07 (0.05 - 0.09)	0.27 (0.23 - 0.32)
Anoti ve atrezi / darlık / dış kulak yolu darlığı	0.78 (0.71 - 0.86)	0.73 (0.66 - 0.81)	0.01 (0.00 - 0.02)	0.05 (0.03 - 0.07)
Konjenital Kalp Defektleri	81.82 (81.05 - 82.60)	71.01 (70.28 - 71.73)	1.43 (1.32 - 1.53)	9.39 (9.13 - 9.66)
Ciddi konjenital kalp kusurları	25.99 (25.56 - 26.43)	19.05 (18.68 - 19.43)	0.79 (0.71 - 0.87)	6.15 (5.94 - 6.37)
Ortak arteriyel kesik	0.75 (0.68 - 0.83)	0.42 (0.36 - 0.48)	0.02 (0.01 - 0.04)	0.31 (0.27 - 0.37)
Çift çıkışlı sağ ventrikül	1.81 (1.70 - 1.93)	1.20 (1.11 - 1.30)	0.08 (0.06 - 0.11)	0.53 (0.47 - 0.59)
Çift çıkışlı sol ventrikül	0.06 (0.04 - 0.09)	0.03 (0.02 - 0.05)	0.00 (0.00 - 0.01)	0.03 (0.02 - 0.05)
Büyük arterlerin tam transpozisyonu (D-TGA)	3.64 (3.48 - 3.81)	2.99 (2.84 - 3.14)	0.07 (0.05 - 0.10)	0.58 (0.52 - 0.65)
Tek ventrikül	0.76 (0.68 - 0.83)	0.39 (0.34 - 0.45)	0.02 (0.01 - 0.03)	0.35 (0.30 - 0.40)
Büyük arterlerin düzeltilmiş transpozisyonu (L-TGA)	0.31 (0.27 - 0.36)	0.24 (0.20 - 0.28)	0.01 (0.00 - 0.03)	0.07 (0.05 - 0.09)
Ventriküler septal defekt	39.17 (38.64 - 39.71)	36.02 (35.51 - 36.54)	0.48 (0.42 - 0.54)	2.67 (2.53 - 2.82)
Atriyal septal defekt	16.11 (15.77 - 16.46)	15.60 (15.26 - 15.94)	0.11 (0.08 - 0.14)	0.41 (0.35 - 0.47)
Atrioventriküler septal defekt	4.99 (4.80 - 5.19)	3.23 (3.08 - 3.39)	0.21 (0.17 - 0.25)	1.55 (1.45 - 1.66)

Fallot tetralojisi ve pentatolojisi	3.88 (3.71 - 4.05)	3.07 (2.92 - 3.22)	0.11 (0.08 - 0.14)	0.70 (0.63 - 0.78)
Triscuspid atrezi ve darlığı	0.76 (0.69 - 0.84)	0.44 (0.38 - 0.50)	0.02 (0.01 - 0.04)	0.30 (0.25 - 0.35)
Ebstein'in anomalisi	0.52 (0.46 - 0.58)	0.40 (0.35 - 0.46)	0.03 (0.02 - 0.05)	0.08 (0.06 - 0.11)
Pulmoner kapak darlığı	4.40 (4.23 - 4.59)	4.23 (4.06 - 4.41)	0.02 (0.01 - 0.04)	0.15 (0.12 - 0.19)
Pulmoner kapak atrezisi	1.31 (1.21 - 1.41)	0.90 (0.82 - 0.99)	0.04 (0.03 - 0.07)	0.36 (0.31 - 0.42)
Aort kapak atrezisi/ darlığı	1.53 (1.43 - 1.64)	1.30 (1.20 - 1.40)	0.03 (0.01 - 0.04)	0.21 (0.17 - 0.25)
Mitral kapak atrezisi/ darlığı	0.53 (0.47 - 0.60)	0.34 (0.29 - 0.40)	0.01 (0.00 - 0.03)	0.18 (0.14 - 0.22)
Hipoplastik sol iştirme (HLH/HLHS)	2.76 (2.62 - 2.90)	1.23 (1.14 - 1.33)	0.08 (0.06 - 0.11)	1.44 (1.34 - 1.55)
Hipoplastik sağ kalp (HRH/HRHS)	0.68 (0.61 - 0.75)	0.33 (0.28 - 0.38)	0.03 (0.02 - 0.05)	0.32 (0.27 - 0.37)
Aort koarktasyonu	4.20 (4.03 - 4.38)	3.81 (3.64 - 3.98)	0.09 (0.06 - 0.12)	0.30 (0.26 - 0.35)
Aort atrezisi / kesik aort arkı	0.53 (0.47 - 0.60)	0.38 (0.33 - 0.44)	0.01 (0.00 - 0.02)	0.14 (0.11 - 0.18)
Total pulmoner venöz dönüş anomalisi	0.74 (0.67 - 0.82)	0.68 (0.61 - 0.75)	0.00 (0.00 - 0.01)	0.06 (0.04 - 0.08)
Term bebeklerde sadece KKH olarak PDA	3.01 (2.86 - 3.16)	3.01 (2.86 - 3.16)	0.00 (0.00 - 0.01)	0.00 (0.00 - 0.01)
Solunum anomalileri	4.12 (3.94 - 4.29)	3.28 (3.12 - 3.44)	0.16 (0.12 - 0.19)	0.68 (0.61 - 0.76)
Koanal stenoz veya atrezi	0.93 (0.85 - 1.02)	0.87 (0.80 - 0.96)	0.00 (0.00 - 0.01)	0.06 (0.04 - 0.08)
Konjenital pulmoner hava yolu malformasyonları (CPAM)	1.19 (1.10 - 1.29)	1.09 (1.01 - 1.19)	0.02 (0.01 - 0.03)	0.08 (0.06 - 0.11)
Orofasiyal yarıklar	14.88 (14.55 - 15.21)	12.86 (12.55 - 13.17)	0.24 (0.20 - 0.28)	1.78 (1.67 - 1.90)
Damak yarığı olan veya olmayan yarık dudak	8.83 (8.58 - 9.09)	7.46 (7.22 - 7.69)	0.16 (0.13 - 0.20)	1.21 (1.12 - 1.31)
Yarık damak	6.05 (5.84 - 6.26)	5.40 (5.21 - 5.61)	0.07 (0.05 - 0.10)	0.57 (0.51 - 0.64)
Gastro-intestinal anomaliler	19.38 (19.00 - 19.76)	16.12 (15.77 - 16.46)	0.51 (0.45 - 0.58)	2.75 (2.60 - 2.89)
Trakea-özofageal fistüllü veya trakeasız özofagus atrezisi	2.75 (2.61 - 2.90)	2.45 (2.32 - 2.59)	0.10 (0.07 - 0.13)	0.20 (0.17 - 0.25)
Duodenal atrezi veya darlığı	1.48 (1.37 - 1.58)	1.26 (1.17 - 1.36)	0.08 (0.06 - 0.11)	0.13 (0.10 - 0.17)
İnce bağırsağın diğer kısımlarının atrezisi veya darlığı	0.86 (0.78 - 0.94)	0.83 (0.75 - 0.91)	0.02 (0.01 - 0.04)	0.01 (0.01 - 0.03)
Ano-rektal atrezi veya darlığı	3.54 (3.38 - 3.70)	2.76 (2.62 - 2.91)	0.06 (0.04 - 0.08)	0.72 (0.64 - 0.79)
Hirschsprung hastalığı	1.41 (1.31 - 1.52)	1.41 (1.31 - 1.51)	0.00 (0.00 - 0.01)	0.00 (0.00 - 0.01)
Safra kanallarının atrezisi	0.33 (0.28 - 0.38)	0.33 (0.28 - 0.38)	0.00 (0.00 - 0.01)	0.00 (0.00 - 0.01)
Dairesel pankreas	0.18 (0.15 - 0.22)	0.16 (0.12 - 0.19)	0.00 (0.00 - 0.01)	0.02 (0.01 - 0.04)

Bağırsak fiksasyon anomalileri	1.66 (1.55 - 1.77)	1.09 (1.00 - 1.18)	0.07 (0.05 - 0.10)	0.50 (0.44 - 0.56)
Diyafraam fitiği	3.09 (2.94 - 3.25)	2.15 (2.02 - 2.28)	0.11 (0.08 - 0.14)	0.84 (0.76 - 0.92)
Karın duvarı defektleri	6.97 (6.75 - 7.20)	3.40 (3.24 - 3.56)	0.30 (0.25 - 0.35)	3.27 (3.12 - 3.43)
Gastroşizis	2.57 (2.44 - 2.72)	2.07 (1.95 - 2.20)	0.09 (0.07 - 0.12)	0.41 (0.36 - 0.47)
Omfalosele	3.91 (3.75 - 4.09)	1.25 (1.16 - 1.35)	0.19 (0.15 - 0.23)	2.48 (2.34 - 2.62)
Böbrek ve idrar yollarının konjenital anomalileri (KAKUT)	35.32 (34.81 - 35.83)	29.75 (29.28 - 30.22)	0.59 (0.53 - 0.66)	4.98 (4.79 - 5.17)
Tek taraflı renal agenezi	4.09 (3.92 - 4.26)	3.43 (3.27 - 3.59)	0.10 (0.08 - 0.13)	0.56 (0.49 - 0.62)
Potter dizisini içeren bilateral böbrek agenezisi	1.36 (1.26 - 1.47)	0.24 (0.20 - 0.29)	0.08 (0.05 - 0.10)	1.04 (0.96 - 1.13)
Multistik böbrek displazisi	4.45 (4.27 - 4.63)	3.49 (3.34 - 3.66)	0.09 (0.06 - 0.12)	0.87 (0.79 - 0.95)
Üreter obstrüksiyonu dahil konjenital hidronefroz	14.41 (14.09 - 14.74)	13.78 (13.46 - 14.10)	0.10 (0.08 - 0.13)	0.53 (0.47 - 0.60)
Lobüllü, kaynaşmış ve at nalı böbreği, ektopik böbrek ve aksesuar böbrek	3.22 (3.06 - 3.37)	2.62 (2.49 - 2.77)	0.07 (0.05 - 0.10)	0.52 (0.46 - 0.59)
Mesane ekstrofisi ve / veya epispadia	0.59 (0.53 - 0.66)	0.41 (0.35 - 0.46)	0.01 (0.00 - 0.02)	0.18 (0.15 - 0.22)
Posterior üretral kapak	1.32 (1.23 - 1.42)	1.10 (1.02 - 1.20)	0.02 (0.01 - 0.03)	0.20 (0.17 - 0.25)
Budama göbek sendromu	0.13 (0.10 - 0.16)	0.06 (0.04 - 0.08)	0.00 (0.00 - 0.01)	0.07 (0.05 - 0.10)
Genital anomaliler	21.10 (20.71 - 21.50)	20.24 (19.86 - 20.63)	0.13 (0.10 - 0.16)	0.73 (0.66 - 0.81)
Hipospadias	18.17 (17.81 - 18.54)	18.01 (17.65 - 18.38)	0.05 (0.04 - 0.08)	0.11 (0.08 - 0.14)
Belirsiz seks	0.48 (0.42 - 0.55)	0.35 (0.30 - 0.40)	0.02 (0.01 - 0.03)	0.12 (0.09 - 0.15)
Ekstremitte anomalileri	38.59 (38.06 - 39.13)	32.53 (32.05 - 33.03)	0.82 (0.75 - 0.91)	5.23 (5.04 - 5.43)
Ekstremitte küçültme kusurları (LRD)	4.95 (4.77 - 5.15)	3.05 (2.91 - 3.21)	0.20 (0.16 - 0.24)	1.70 (1.59 - 1.82)
Enine LRD	0.56 (0.50 - 0.63)	0.27 (0.23 - 0.32)	0.02 (0.01 - 0.04)	0.27 (0.23 - 0.32)
Uzunlamasına preaksiyel LRD	1.27 (1.18 - 1.37)	0.61 (0.55 - 0.68)	0.05 (0.03 - 0.08)	0.60 (0.54 - 0.67)
Boyuna postaksiyel LRD	0.43 (0.38 - 0.49)	0.25 (0.21 - 0.30)	0.02 (0.01 - 0.03)	0.17 (0.13 - 0.21)
Uzunlamasına merkezi LRD	0.30 (0.25 - 0.35)	0.20 (0.16 - 0.24)	0.01 (0.00 - 0.02)	0.09 (0.07 - 0.12)
İnterkaler LRD	0.10 (0.08 - 0.13)	0.03 (0.02 - 0.05)	0.00 (0.00 - 0.01)	0.06 (0.04 - 0.09)
Kulüp ayağı – talipes equinovarus	11.18 (10.89 - 11.47)	9.44 (9.18 - 9.71)	0.36 (0.31 - 0.42)	1.38 (1.28 - 1.48)
Kalça çıkığı	5.96 (5.76 - 6.18)	5.96 (5.75 - 6.17)	0.00 (0.00 - 0.01)	0.00 (0.00 - 0.01)
Polidaktili	10.57 (10.29 - 10.85)	9.82 (9.56 - 10.10)	0.07 (0.05 - 0.10)	0.67 (0.60 - 0.75)
Sindaktili	3.92 (3.75 - 4.09)	3.40 (3.25 - 3.57)	0.08 (0.06 - 0.11)	0.43 (0.37 - 0.49)

Diğer anomaliler/ sendromlar				
Kraniyosinostoz	2.88 (2.73 - 3.02)	2.66 (2.53 - 2.81)	0.04 (0.02 - 0.06)	0.17 (0.14 - 0.21)
Konjenital daralma bantları / amniyotik bant dizisi majör malformasyonlarla sonuçlanır	0.45 (0.39 - 0.51)	0.20 (0.16 - 0.24)	0.05 (0.04 - 0.08)	0.20 (0.16 - 0.24)
Situs inversus	0.86 (0.78 - 0.94)	0.64 (0.58 - 0.72)	0.01 (0.00 - 0.03)	0.20 (0.16 - 0.24)
Yapışık ikizler	0.11 (0.09 - 0.15)	0.01 (0.00 - 0.02)	0.00 (0.00 - 0.01)	0.11 (0.08 - 0.14)
VATER / VACTERL derneği	0.50 (0.44 - 0.57)	0.39 (0.33 - 0.44)	0.02 (0.01 - 0.04)	0.09 (0.07 - 0.12)
Pierre Robin dizisi	1.03 (0.95 - 1.12)	0.96 (0.88 - 1.05)	0.00 (0.00 - 0.01)	0.07 (0.05 - 0.09)
Kaudal regresyon dizisi	0.17 (0.13 - 0.21)	0.08 (0.06 - 0.11)	0.00 (0.00 - 0.01)	0.08 (0.06 - 0.11)
Sirenomelia	0.10 (0.08 - 0.13)	0.00 (0.00 - 0.01)	0.00 (0.00 - 0.01)	0.10 (0.07 - 0.13)
Septo-optik displazi	0.15 (0.12 - 0.19)	0.13 (0.10 - 0.17)	0.00 (0.00 - 0.01)	0.01 (0.01 - 0.03)
Vasküler bozulma anomalileri	4.61 (4.42 - 4.79)	3.54 (3.38 - 3.70)	0.18 (0.14 - 0.22)	0.89 (0.81 - 0.98)
Yanalite anomalileri	2.28 (2.15 - 2.42)	1.54 (1.44 - 1.65)	0.09 (0.07 - 0.12)	0.65 (0.58 - 0.72)
Majör malformasyonlarla sonuçlanan teratojenik sendromlar	0.96 (0.88 - 1.05)	0.70 (0.63 - 0.78)	0.03 (0.01 - 0.04)	0.23 (0.19 - 0.28)
Valproat sendromu	0.02 (0.01 - 0.04)	0.02 (0.01 - 0.03)	0.00 (0.00 - 0.01)	0.01 (0.00 - 0.02)
Büyük malformasyonlarla sonuçlanan maternal enfeksiyonlar	0.59 (0.53 - 0.66)	0.36 (0.31 - 0.41)	0.02 (0.01 - 0.04)	0.21 (0.17 - 0.26)
Genetik bozukluklar	58.38 (57.73 - 59.04)	26.85 (26.41 - 27.30)	1.78 (1.67 - 1.90)	29.75 (29.28 - 30.22)
İskelet displazileri	2.29 (2.16 - 2.42)	1.18 (1.09 - 1.28)	0.06 (0.04 - 0.08)	1.05 (0.96 - 1.14)
Down sendromu / trizomi 21	24.98 (24.55 - 25.41)	9.89 (9.62 - 10.16)	0.48 (0.43 - 0.55)	14.60 (14.28 - 14.93)
Patau sendromu / trizomi 13	2.33 (2.20 - 2.46)	0.29 (0.25 - 0.34)	0.12 (0.09 - 0.15)	1.91 (1.80 - 2.04)
Edwards sendromu / trizomi 18	6.33 (6.11 - 6.55)	0.71 (0.64 - 0.79)	0.42 (0.37 - 0.48)	5.20 (5.00 - 5.39)
Turner sendromu	2.61 (2.48 - 2.76)	0.63 (0.56 - 0.70)	0.16 (0.12 - 0.19)	1.83 (1.72 - 1.95)
Triploidi ve poliploidi	1.03 (0.95 - 1.12)	0.04 (0.03 - 0.06)	0.08 (0.06 - 0.11)	0.91 (0.83 - 0.99)

(Prevalence per 10,000 births. 2013'den itibaren 2019 tarihine kadar olan genetik anomaliler dahil tüm tam kayıtlar TOPFA: Konjenital anomali nedeniyle gebeliğin sonlandırılması (https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en).

REFERANSLAR

- Ali A, Shafikhani Z, Abdulahi M. Congenital malformations among live births at Arvand Hospital Ahwaz , Iran – A Prospective study . Pak J Med Sci 2008;24; 33-37.
- Antonarakis, S. E., Skotko, B. G., Rafii, M. S., Strydom, A., Pape, S. E., Bianchi, D. W., Sherman, S. L., & Reeves, R. H. (2020). Down syndrome. *Nature reviews. Disease primers*, 6(1), 9. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0143-7>
- Bell, J. C. et al. Maternal alcohol consumption during pregnancy and the risk of orofacial clefts in infants: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 28, 322–332 (2014).
- Botto LD, Lynberg MC, Erickson JD .Congenital heart defects , maternal febrile illness, and multivitamin use:a population – based study.*Epidemiology* 2001 Sep;12(5):484-90
- Caputo, C., Wood, E. & Jabbour, L. Impact of fetal alcohol exposure on body systems: a systematic review. *Birth Defects Res. C Embryo Today* 108, 174–180 (2016).
- Cassina M, Cagnoli GA, Zuccarello D, Di Gianantonio E, Clementi M. Human teratogens and genetic phenocopies. Understanding pathogenesis through human genes mutation. *European Journal of Medical Genetics.* 2017;60(1):22-31. DOI: 10.1016/j.ejmg.2016.09.011
- Cetin I, Corbetta C, Sereni LP, Marconi AM, Bozzetti P, Pardi G, et al. Umbilical amino acid concentration in normal and growth retarded fetuses sampled in utero by cordocentesis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 1990;162:253-261
- Corsello, G., & Giuffrè, M. (2012). Congenital malformations. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 25 Suppl 1, 25–29. <https://doi.org/10.3109/14767058.2012.664943>
- Cui, X., Cui, Y., Shi, L., Luan, J., Zhou, X., & Han, J. (2018). A basic understanding of Turner syndrome: Incidence, complications, diagnosis, and treatment. *Intractable & rare diseases research*, 7(4), 223–228. <https://doi.org/10.5582/irdr.2017.01056>
- Demirtaş, M. S. . The Pathogenesis of Congenital Anomalies: Roles of Teratogens and Infections. In: Verma, R. P. , editor. *Congenital Anomalies in Newborn Infants - Clinical and Etiopathological Perspectives [Internet]*. London: IntechOpen; 2020
- De Santis M, Straface G, Cavaliere AF, Caruso A, Cichocki F, Venga L, et al. First trimester maternal thyroid X-ray exposure and neonatal birth weight. *Reproductive Toxicology.* 2005;20:3-4

- Dorlands Illustrated Medical Dictionary, 1968. 24th Edition, Philadelphia: W. B. Saunders
- Dormans JP: Pediatric orthopaedics: core knowledge in orthopaedics. Mosby; 2005.
- Dygut J and Piwowar M. Dysplasia, malformation, or deformity? - explanation of the basis of hip development disorders and suggestions for future diagnostics and treatment [version 2; peer review: 1 not approved]. *F1000Research* 2021, 9:1231 (<https://doi.org/10.12688/f1000research.25598.2>)
- EUROKAT https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en
- Frederiksen, Line Elmerdahl MSc; Ernst, Andreas MD; Brix, Nis MD; Braskhøj Lauridsen, Lea Lykke BSc; Roos, Laura MD; Ramlau-Hansen, Cecilia Høst MSc, PhD; Ekelund, Charlotte Kvist MD, PhD Risk of Adverse Pregnancy Outcomes at Advanced Maternal Age, *Obstetrics & Gynecology*: March 2018 - Volume 131 - Issue 3 - p 457-463 doi: 10.1097/AOG.0000000000002504
- Harris, B. S., Bishop, K. C., Kemeny, H. R., Walker, J. S., Rhee, E., & Kuller, J. A. (2017). Risk Factors for Birth Defects. *Obstetrical & gynecological survey*, 72(2), 123–135. <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000405>
- Harris J, James L. State-by-state cost of birth defects 1992. *Teratology* 1997;56(1,2):11-16.
- Hennekam RC, Biesecker LG, Allanson JE, Hall JG, Opitz JM, Temple IK, et al. Elements of morphology: General terms for congenital anomalies. *American Journal of Medical Genetics: Part A*. 2013;161A:2726-2733
- Herring JA, Tachdjian MO, Texas Scottish Rite Hospital for Children: Tachdjian's pediatric orthopaedics: from the Texas Scottish Rite Hospital for Children. 2014; 146.
- Holitzki H, Dowsett LE, Spackman E, Noseworthy T, Clement F. Health effects of exposure to second- and third-hand marijuana smoke: A systematic review. *CMAJ Open*. 2017;5(4):E814-E822
- Hudgins L, Cassidy SB. Congenital anomaly . Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. Fanaroff and Martin, s Neonatal- Perinatal Medicine Diseases of the Fetus and infant, 2006, 8 th edition, Elisvier, Philadelphia . Pp: 561-581.
- Hudgins L, Cassidy S B. Congenital anomalies. In Martin RJ, Fanroff AA, Walsh MC (eds). Neonatal –Perinatal Medicine. 8th (edn), Philadelphia, Mosby-Elisvier. 2006.pp.561-81.
- Kennedy DS. A to X: The problem of categorisation of drugs in pregnancy—An Australian perspective. *The Medical Journal of Australia*. 2011;195:572-574
- Lee LJ, Lupo PJ. Maternal smoking during pregnancy and the risk of congenital heart defects in offspring: A systematic review and metaanalysis. *Pediatric Cardiology*. 2013;34(2):398-407

- Lenz W, Knapp K. Foetal malformations due to thalidomide. *German Medical Monthly*. 1962;7:253-258
- Lipton M. (1969). The history and superstitions of birth defects. I. *The Journal of school health*, 39(8), 579–582. <https://doi.org/10.1111/j.1746-1561.1969.tb07057.x>
- Lovell WW, Winter RB, Weinstein SL, et al.: Lovell and Winter's pediatric orthopaedics. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2014; 43
- Luteijn JM, Dolk H, Addor MC, Arriola L, Barisic I, Bianchi F, et al. Seasonality of congenital anomalies in Europe. *Birth Defects Research. Part A, Clinical and Molecular Teratology*. 2014 Apr;100(4):260-269. DOI: 10.1002/bdra.23231
- Malla BK, One year review study of congenital anatomical malformation at birth in Maternity Hospital (Prasutigriha), Thapathali, Kathmandu Kathmandu University Medical Journal (2007), Vol. 5, No. 4, Issue 20, 557-560
- Moreau, N., and Teyssier, M. Ring chromosome 15: Report of a case in an infertile man. *Clin. Genet.*, 21: 272-279, 1982.
- Ornoy, A., Reece, E. A., Pavlinkova, G., Kappen, C., & Miller, R. K. (2015). Effect of maternal diabetes on the embryo, fetus, and children: congenital anomalies, genetic and epigenetic changes and developmental outcomes. *Birth defects research. Part C, Embryo today : reviews*, 105(1), 53–72. <https://doi.org/10.1002/bdrc.21090>
- Pereira L. Congenital viral infection: Traversing the uterine-placental interface. *Annual Review of Virology*. 2018;5(1):273-299
- Prick BW, Hop WC, Duvekot JJ. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia in pregnancy: Pregnancy complications and neonatal sequelae in untreated and treated pregnancies. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2012;95:374-382
- Riley, E. P., Infante, M. A. & Warren, K. R. Fetal alcohol spectrum disorders: an overview. *Neuropsychol. Rev.* 21, 73–80 (2011).
- Salerno, P., Bianchi, F., Pierini, A., Baldi, F., Carbone, P., Mantovani, A., & Taruscio, D. (2008). Acido folico e difetti congeniti: evidenze scientifiche e strategie di sanità pubblica [Folic acid and congenital malformation: scientific evidence and public health strategies]. *Annali di igiene : medicina preventiva e di comunità*, 20(6), 519–530.
- Shi M, Wehby GL, Murray JC. Review on genetic variants and maternal smoking in the etiology of oral clefts and other birth defects. *Birth Defects Research. Part C, Embryo Today*. 2008;84(1):16-29
- Sun, J., Chen, X., Chen, H., Ma, Z. & Zhou, J. Maternal alcohol consumption before and during pregnancy and the risk of congenital heart defects in offspring: a systematic review and meta-analysis. *Congenit. Heart Dis.* 10, E216–E224 (2015).

- Surama, R. B., Bailey, J. D., and Cohen P. E. A ring chromosome in a patient with normal intelligence and short stature. *J. Med. Genet.*, 8: 517-521, 1971.
- The Shorter Oxford English Dictionary, 1967. Vol. II, 3rd Edition Oxford: Clarendon Press
- Thorpe PG, Gilboa SM, Hernandez-Diaz S, Lind J, Cragan JD, Briggs G, et al. Medications in the first trimester of pregnancy: Most common exposures and critical gaps in understanding fetal risk. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2013;22:1013-1018
- Van Gelder MMHJ, de Jong-van den Berg LTW, Roeleveld N. Drugs associated with teratogenic mechanisms. Part II: A literature review of the evidence on human risks. *Human Reproduction*. 2014;29:168-183
- Van Rooij IA, Miller RK, Zielhuis GA, de Jong-van den Berg LT, Roeleveld N. Teratogenic mechanisms of medical drugs. *Human Reproduction Update*. 2010;16(4):378-394. DOI: 10.1093/humupd/dmp052
- World Health Organization (WHO). Sixty-third World Health Assembly. Birth Defects. Report by the Secretariat. A63/10. April 2010.



BÖLÜM 8

KÖK HÜCRE VE COVID-19

*İlknur TUNÇ¹, Nigar Sahra KARABUL²,
Melek Özlem KOLUSAYIN OZAR³*

1 Biruni Üniversitesi, 200407008@st.biruni.edu.tr , 0000-0002-4619-4336

2 Biruni Üniversitesi, 200407039@st.biruni.edu.tr , 0000-0002-4619-4336

3 Dr Ph.D, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, kolusayin35@gmail.com , 0000-0002-4619-4336

Giriş

Kök hücreler, canlı vücudunda kendini yenileyebilen, sınırsız çoğalabilen ve vücutun gereksinimine karşı, birçok hücreye farklılaşabilme yeteneğine sahip olan hücrelerdir. Sınırsız çoğalabilme yeteneğine sahip olan bu hücreler, vücutta hasarlı dokuya verildiğinde dokuyu onarabilme özelliğine sahiptir.(1,2)

Farklılaşmamış kök hücreler, diğer hücrelere göre başlangıçtaki hücrenin karakteristik özelliklerini yansıtırlar.(3) Kök hücreler, genler aracılığıyla aldığı sinyallere göre çoğu dokunun temel yapısını meydana getirebilmelerine rağmen, spesifik bir göreve sahip olan özelleşmiş hücrelerin işlevlerini yerine getiremezler.(3)

Kök hücreler, Telomeraz enzim aktivitesi ile sınırsız bölünebilme yeteneklerine sahiptirler. Hücrelerin bölünme yeteneklerini denetleyen, DNA sarmalının uç bölgesinde Telomer zinciri bulunmaktadır. Kök hücrelerde, telomer zinciri çok uzundur ve bundan dolayı telomeraz enzim aktivitesi yüksek olmaktadır. Bunun sebebi, kök hücrelerin kendilerini replike ederek uzun süre çoğalabilmeleridir. (4)

Kök hücreler farklılaşabilme özelliklerine göre; totipotent, pluripotent ve multipotent olarak ayrılmaktadırlar.(1)

Totipotent hücreler, hem embriyonik dokular hem de ekstraembriyonik dokular olmak üzere gelişmekte olan organizmanın tüm hücre tiplerini üretebilme yeteneğine sahiptir.(5) Totipotent kök hücreler, diğer kök hücreler arasında en yüksek farklılaşma potansiyeline sahip olan kök hücrelerdir. En yüksek potansiyele sahip olma sebebi ise bütün bir embriyo üretebilmeleridir.(6) Totipotent hücre örneği, bir spermin bir yumurtayı döllemesinden sonra oluşan zigottur. Bu hücreler daha sonra germ tabakasından birine dönüşebilir ya da plasenta oluşturabilir.(7)

Pluripotent hücreler, germ hücreleri de dahil olmak üzere embriyonun tüm hücrelerini ve germ tabakasından gelen herhangi bir hücreyi yapabilirken, plasenta gibi ekstraembriyonik yapıları oluşturamaz.(7,8)

Multipotent hücreler, yalnızca belirli bir germ tabakasından gelen hücreleri yapabilmektedir. (8) Diğer kök hücreler gibi, uzun süre kendini yenileme yeteneğine sahip farklılaşmamış, belirli eylemlerle belirli hücrelere yol gösteren hücrelerdir. Multipotent hücreler, gelişim, doku iyileşmesi ve savunma gibi önemli bir görev üstlenmektedir. Son zamanlarda, nöral ve kalp rahatsızlıkları gibi birçok hastalığın tedavisinde kök hücre uygulaması, tıp bilim geleceğinde önemli bir konu haline gelmiştir.(9,10)

Multipotent hücreler temelde belirli bir hücre türü oluşturabilmektedir. Bu tür kök hücreler, neredeyse tüm hücre tiplerini üretebilen pluripotent kök hücrelerden veya herhangi bir hücreye farklılaşabilen totipotent kök hücrelerden farklıdır. Puliropotent kök hücreler aslında Multipotent kök hücrelerde uzmanlaşır ve daha önce Multipotent kök hücreler belirli bir hedef ve role sahip hücreler üretirler.(9,11)

Multipotent kök hücreler, hayvan modellerinde omurilik yaralanması, kemik kırığı, hematopoietik kusurlar ve otoimmün bozukluklar gibi farklı bozuklukların tedavisinde uygulanmaktadır. (12,13)

Bir memeli embriyosundaki pluripotent kök hücreler sayıca azdır. Dokuya özgü kök hücreler, belirli bir doku veya organın hücre popülasyonunun küçük bir bölümünü oluşturmaktadırlar. Bu küçük hücre popülasyonları, embriyonik veya yetişkin dokulardaki farklılaşmış ve ara hücre tipleri ile karışarak heterojen popülasyonları oluşturmaktadır.(14)

Her dokunun, yetişkin veya somatik kök hücreler olarak adlandırılan kendi kök hücresi vardır. Hematopoietik kök hücreler (HSC), bağışıklık sistemini oluşturan ve tüm kan hücrelerine dönüşebilen, ilk tanımlanmış yetişkin kök hücrelerdir. Kemik iliği nakli veya periferik kan kök hücre nakli olarak da adlandırılan hematolojik malignitelerin tedavisinde Hematopoietik kök hücrelerin kullanılması araştırmalara öncü olmaktadır.(15)

Yılda 3.9 milyondan fazla ölümle sonuçlanmakta olan kardiyovasküler hastalıklar, Avrupa'da en yaygın ölüm nedeni olmaktadır. (16) Yenilikçi kök hücre tedavileri, hasarlı miyokardın rejenerasyonunu uyararak kardiyovasküler hastalıkların tedavisini temelden değiştirme potansiyeline sahiptir.(17,18)

Kemik iliği çok sayıda olgun ve olgunlaşmamış, oldukça heterojen bir dokuyu temsil eder. Yaralanmanın, kemik iliğinden türetilen hücrelerin, doku yenilenmesine katkıda buldukları hasarlı bölgeye alınmasına neden olduğu keşfi, kemik iliğinden türetilen kök hücre tedavisi alanını ortaya çıkarmıştır.(19,20) Aynı zamanda hücresel özelliklerin genetik ve genetik olmayan modifikasyonları, kök hücre etkinliğinin iyileştirilmesi için önemli bir stratejiyi temsil etmektedir. (21,22)

Kök Hücre Tedavisi

Kök hücreler, son zamanlarda çeşitli hastalıklarda umut verici uygulamalar nedeniyle, birçok tartışmanın odak noktası olmaktadır. Kök hücre tedavisi, felç grefti konak hastalığı, diyabet, kalbin iskemik yaralanması, multipl skleroz (MS hastalığı) , nörodejeneratif bozukluklar gibi hastalıkların tedavi edici potansiyeli ile gelecekte önemli gelişmeler vaat etmektedir.(23)

Yaklaşık 50 yıl önce James Till ve Ernest McCulloch tarafından keşfedilmesinden bu yana iki ana özellik ile karakterize edildiler: yenileme ve farklılaşma...

Kök hücre tedavisindeki önemli gelişmelerden biri; 2006 yılında Shinya Yamanaka ve Kazutoshi Takahashi'nin multipotent yetişkin kök hücreleri, pluripotent duruma yeniden programlamanın mümkün olduğunu keşfetmesiyle ortaya çıkmıştır. Bu işlemle, fetüsün hayatını tehlikeye atmaktan kaçınılmıştır. Temelde, embriyonik kök hücrelerde ekspres edilen dört transkripsiyon faktörüne sahip fare fibroblastlarının retrovirüs aracılı transdüksiyonu, pluripotensi indükler. Hedef hücreler, somatik hücreler olarak görevlerini kaybederler ve bir kez daha pluripotent hale gelerek insan vücudunun herhangi bir hücre tipine dönüşebilirler.(24,25) Bu kök hücre formuna iPSC (Uyarılmış pluripotent kök hücreler) adı verilmiştir. Bu yöntem ile hastaya göre özelleştirilebilen ve biyoyumlu olabilen kök hücre araştırmalarında yeni bir alan açmıştır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda karsinojenezi azaltmaya ve iletim sistemini iyileştirmeye yönelik çalışmalara odaklanılmıştır.(26)

İlk yapılan keşif, bilim adamı John Gurdon'un bir kurbağanın somatik hücrelerinden, bir çekirdeği bir oosite aktararak, kurbağaların başarılı bir şekilde klonlanmasıydı. Bu somatik hücre gelişiminin tamamen tersine dönüştürülmesine sebep olmuştur.(27) Daha öncesinde hücre farklılaşmasının yalnızca tek yönlü bir yol olduğuna inanıldığı için, deneyin sonuçları mükemmel bir keşfe yol açmış, fakat bunun tam tersini öne sürerek; somatik bir hücrenin yeniden pluripotensi kazanmasının bile mümkün olabileceğini göstermiştir.(28)

Bir başka bilim adamı olan Davis RL tarafından yapılan ve fibroblast DNA çıkarımına odaklanılmış olan bir keşifti. Başlangıçta miyoblastlardan ortaya çıkan üç gen bulundu ve Miyojenik farklılaşma 1 (Myod1) olarak adlandırılan genlerden sadece birinin zorunlu ifadesi, fibroblastların miyoblastlara dönüştürülmesine sebep olmuştur. Bu dönüşüm, hücrelerin yeniden programlanmasının mümkün olduğunu ve hatta hücreleri bir soydan diğerine dönüştürmek için kullanılabileceğini göstermiştir.(29)

Embriyonik kök hücreler (ESC) ve uyarılmış pluripotent kök hücreler (iPSC), çeşitli hücre tiplerine farklılaşabilen iki tip kök hücredir. ESC'leri ve iPSC'leri içeren tedavi yöntemleri, in vivo olarak teratom oluşumu riskine yol açabilmektedir. (30,31) Mezenkimal kök hücreler (MSC), kemik iliğinden izole edilen ve son zamanlarda kök hücre tedavisinde ESC'lerin ve iPSC'lerin yerini alan bir başka kök hücre türüdür. Bu, büyük oranda geniş farklılaşma kapasitelerinden ve in vivo olarak gösterilen teratom oluşumunun olmamasından kaynaklanmaktadır.(32)

Mezenkimal Kök Hücreler

Mezenkimal kök hücreler (MSC) 1976 yılında Friedenstein ve arkadaşları tarafından kemik iliğinden tanımlanmıştır.(33) MSC'ler erken gelişen mezodermden kaynaklanan, kendini yenileme ve birçok hücre tipine farklılaşabilme potansiyeline sahip olan, pluripotent kök hücrelerdir. MSC'ler, iskelet kası, yağ dokusu,tükürük bezleri, sinovyal membran gibi çeşitli dokulardan izole edilmiştir.(34,35,36) Fibroblast benzeri hücreler olarak tanımlanıp, morfolojik olarak fibroblastlardan ayırt edilemezler. (37) Mezenkimal kök hücreler, hem in vivo hem de in vitro olarak adipoz doku, kemik, kıkırdak, kas, tendon, bağ ve sinirler; karaciğer; miyokard veya endotelial hücrelere farklılaşabilirler. Kültürlenmiş veya kriyoprezerve edilmiş mezenkimal kök hücreler, yaşlanma veya hastalıktan kaynaklanan doku ve organ onarımı için kullanılabilen çok yönlü farklılaşma potansiyeline sahiptirler. Klinik uygulamada en yaygın kullanılan MSC'ler kemik iliği MSC'leri, insan göbük kordonu MSC'leri ve yağdan türetilmiş MSC'lerdir.(38) Kemik iliği mezenkimal kök hücreleri, inme dahil olmak üzere çeşitli hastalıklar üzerinde tedavi edici etkilerinin olduğu sıklıkla rapor edilmektedir. Bir yandan nakledilen kemik iliği MSC'leri yapıyı bozmadan Kan-beyin bariyerinden (BBB) geçebildiği gösterilmiştir.(39) Hasarlı bölgeye göç etme, nöronlara veya nöron benzeri hücrelere farklılaşma ve böylece çeşitli nörotrofik faktörleri salgırlarlar.(40,41)

KÖK HÜCRE ÇEŞİTLERİ

Embriyonik kök hücreler (ESC), erken embriyolardan izole edilen ve farklılaşmamış hücrelerin bir sınıfıdır. ESC'ler ilk olarak Evans ve Kaufman tarafından in vivo izole edilerek rapor edilmiştir. (42) Hem in vitro hem de in vivo ESC'ler, nöronlar ve glial hücreler dahil olmak üzere neredeyse tüm hücre tiplerine farklılaşmaya teşvik edilebilirler. Bu ise merkezi sinir sistemi hastalıklarının tedavisinde en umut verici kök hücrelerden biri yapmaktadır. (43,44)

Hematopoietik pluripotent kök hücreler (HSC), kemik iliği, embriyonik karaciğer; periferik kan ve göbük kordonu kanı da dahil olmak üzere hematopoietik dokulardan türetilen bir grup hücrelerdir. HSC'ler kanın en önemli bileşenlerinden biri olmaktadır.(45)

Sinir kök hücreleri (NSC), bölünme, kendini yenileme ve nöronlara veya glial hücrelere farklılaşabilme potansiyeli ile sinir sisteminde bulunan bir kök hücre sınıfıdır.(46)

Uyarılmış pluripotent kök hücreler (iPSC), ilk olarak 2006 yılında Japon bir bilim adamı tarafından bulunmuştur. Hedef hücreler, somatik hücreler olarak görevlerini kaybettiklerinde ve bir kez daha pluripotent hale geldiklerinde, insan vücudunun herhangi bir hücre tipine dönüşebil-

mektedirler ve bu kök hücre formuna iPSC adı verilmiştir.(24,47)

COVID-19

Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan'da 2019 yılının aralık ayında yerel bir deniz ürünleri pazarından bildirilen bu hastalık Çinde önemli ölçüde büyüyerek 26 Ocak 2020 itibariyle 10 ülkede 33 kişinin daha bulaşmasına neden olmuştur. Bu hastaların tipik klinik semptomları ateş, kuru öksürük, solunum güçlüğü baş ağrısı ve zatüredir. Hastalığın şiddetli ilerlemesi ile ölüm ile sonuçlanabilir. Virüs genomu, koronavirüslerde ortak olan altı açık okuma bölgesinden (ORF) ve bir dizi başka yardımcı genden oluşur. (48)

Virüs protein kılıf ile çevrili RNA veya DNA genomu içeren küçük zorunlu hücre içi parazitidir. Genomun konak hücre tarafından eksprese edilebilmesini için DNA veya RNA genomunu konakçı hücreye iletimini sağlayan virüsün parçasına 'virion' denir. Viral genom protein kapsidi içindedir. Nükleoprotein adı verilen nükleik asitle ilişkili protein, genomla birleşerek 'nükleokapsidi' oluşturur. Bu sayede zarflı ve zarfsız virüs çeşitleri ortaya çıkmaktadır.(49) RNA virüsü olan, geçici olarak 2019-nCoV olarak adlandırılan SARS-CoV-2 ve SARS-CoV arasında %94,4 özdeşlik bulunmuştur ve bu durum iki virüsün aynı türe, SARS-CoV'ye ait olduğunu düşündürmüştür.(48) Zarflı, tek sarmallı RNA virüsü olan SARS-CoV-2 tüm dünyaya yayılmıştır.(50) SARS-CoV-2'nin kökeni için laboratuvar manipülasyonlarının ürünü olduğu iddia edilmektedir. Genetik veriler bu hipotezin aksini söylemektedir. SARS-CoV-2'nin daha önce bilinen bir virüs omurgasından kaynaklanmadığını göstermektedir.(51,52) SARS-CoV-2, yarasa SARS benzeri koronavirüslere oldukça benzerlik göstermektedir. Bu durum yarasanın yarasa rezervuar konakçı olabilme ihtimalini akıllara getirmektedir.(53)

KÖK HÜCRE ve COVID19 İLİŞKİSİ

Hücre temelli terapiden ziyade kök hücre tedavisi , daha önce tedavi edilemez olduğu düşünülen çeşitli hastalıkları tedavi etme fırsatları sağlayan en umut verici terapötik yaklaşımlardan biri olduğunu kanıtlamıştır. (54) Kök hücreler COVID-19'u tedavi etmek için önemli bir potansiyeldirler. Covid19 tedavi sürecinde kök hücre bazlı rejeneratif tıp tedavisinin bir çözüm yolu olabileceği düşünülmüştür. Bunun üzerine Çin'de tedavilere başlanmıştır ve FDA COVID-19 hastaları için kök hücre kullanımının acil kullanım iznini onaylamıştır.(52)

Daha önceki zamanlarda virüsle ilişkili çeşitli hastalıkların tedavisi için kullanılan, yetişkin kök hücreler olan 'Mezenkimal Kök Hücreler' karşımıza çıkmaktadır. Çeşitli immün hücrelerin proliferasyonu, aktivasyonunun modülasyonunda yardımcı olmaktadır. Bu sayede doğuştan ge-

len bağışıklık olan immün yanıtları değiştirebilmektedir. (52,54)

COVID-19 yaygın semptomları arasında hafif veya yüksek sıcaklık, öksürük, boğaz ağrısı, kas ağrısı bulunmaktadır. Nefes darlığı, ilerleyen zamanlarda hayati tehlikeye sokabilmektedir. İnterlökin 2 (IL-2), IL-6, granülosit koloni uyarıcı faktör, IP10, MCP1, MIP1A gibi sitokin fırtınasına yol açacak etyolojiler, aşırı miktarda sitokin üretilmesi ile enfeksiyon için ortam hazırlanır ve bu durum hayati riske sebep olmaktadır. Sitokin fırtınasının neden olduğu kontrolsüz bir iltihaplanma, akciğer fonksiyonunu tehlikeye atar ve hastalar nefes almakta zorlanırlar. Sonunda ölüm tehlikesi kaçınılmazdır. Sitokin fırtınası organ yetmezliğine, ikincil enfeksiyon; kalp hasarı ve ARDS'ye yol açabilmektedir. Mezenkimal kök hücreler bağışıklık sistemini dengelediği ve aşırı aktivasyonunu durdurduğu düşünülmektedir. Bağışıklık sistemini tamamen durdurulduğu takdirde, enfeksiyonla mücadele edilemeyeceğinden, bağışıklık sistemi durdurulmadan bunun dengesini sağlamak mezenkimal kök hücrelerin önemini bir kez daha gözler önüne sermektedir. Mezenkimal kök hücreler, güçlü anti-enflamatuar ve immünomodülatör özelliklidir. Bu sayede bağışıklık sisteminin aşırı aktivasyonunu inhibe edebilir ve yaralı dokuların endojen onarımını iyileştirerek sitokin fırtınalarını da kontrol edebilmektedir. (52)

Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2), SARS-COV-2'nin yani COVID-19'a neden olan virüsün ana reseptörüdür. Pulmoner epitel hücrelerini hedeflemektedir.(55) ACE2 reseptörünün viral spike protein tarafından tanınması, SARS-COV-2 patogeneğinde ilk adımdır. TMPRSS2 bir hücrel serin proteazdır. Peptit bağlarını parçalayabilen bir enzim olduğundan SARS-COV-2'nin konakçı hücrelere girişi için gerekmektedir.. Mezenkimal kök hücreler ACE2 ve TMRSS2 için negatif etki sağlamaktadırlar. Dolayısıyla SARS-COV-2'ye karşı doğal bir dirence sahip olabilirler. Genel olarak immünomodülatör ve rejeneratif özelliklerine sahip olan mezenkimal kök hücreler bağışıklık sistemini modüle ederek ve akciğerlerdeki hasarlı dokuyu onararak hastanın iyileşmesine yardımcı olabilmektedirler.(52)

TERAPÖTİK BAŞARILAR

Çin'de yürütülen iki klinik çalışmada, kritik durumda bile ciddi COVID-19 semptomlarının kayda değer bir şekilde tersine döndüğü bildirilmiştir. Bu klinik çalışmalar, akut inflamatuvar pnömoniye direnen mevcut doğal mekanizmanın yanı sıra yeni bir terapötik strateji keşfetmiştir . (55)

Toplam on hasta denek olarak alındı ve 2 gruba ayrılarak, çalışma yedi SARS-CoV-2 pozitif hasta üzerinde yapılmıştır. Bu hastalardan dördü şiddetli semptomlar gösterirken, ikisi yaygın sendrom tiplerini göstermiştir ve bunlardan biri kritik derecede hastalık durumu göstermiştir. Yürütülen kohort

çalışmada şiddetli semptomları olan diğer üç hastaya kontrol altında plasebo verilmiştir.(56) Dördü şiddetli olmak üzere yedi hastaya hücre, kilogram vücut ağırlıkları başına 1×10^6 mezenkimal kök hücre ile tedavi edilirken, durumları ciddi şekilde kötüleşmiştir. Toplam 14 gün boyunca gözlemlenmiştir. Mezenkimal kök hücrelerin infüzyonundan önce, tüm hastalarda yüksek ateş ($38,5 \text{ }^\circ\text{C}$ ila $39 \text{ }^\circ\text{C}$ arasında değişiyor) oksijen saturasyonu azalmıştır. Dispne (nefes darlığı) ve pnömoni gözlemlenmiştir. Hastalar infüzyonu aldıktan sonra 2-4 gün içinde semptomların azaldığı kayda geçmiştir. İki hastanın ortak semptomları olması durumunda, dendritik hücrelerde (DC,CXCR3 -) veya CXCR3- (düzenleyici T hücreleri) rapor edilmiştir. Şiddetli semptomları olan hastalarda ise tedavi sonrasında hem dendritik hücrelerin hem de düzenleyici T hücrelerinin arttığı tespit edilmiştir.(56)

Plasebo tedavisine kaydolan 3 ciddi kontrol hastasında, CXCR3 - dendritik hücrede anlamlı bir artış gözlenmiştir. Periferik kan mononükleer hücrelerinde CXCR3 + CD + T hücrelerinin, CXCR3 + CD4 + T hücrelerinin ve CXCR3 + doğal öldürücü hücrelerin yüzdeleri MSC infüzyonundan önce sağlıklı kontrole kıyasla oldukça yüksek olduğu görülmüştür. Bu, inflamasyonun bir sonucu olarak sitokin fırtınasını tetiklemiştir. Ancak 6 gün içinde, T hücrelerinin yanı sıra doğal öldürücü hücrelerin aşırı aktivasyonunun neredeyse azaldığı ve hücre alt popülasyonunun normal seviyelere döndüğü bulunmuştur ve mezenkimal kök hücre infüzyonunun herhangi bir yan etki göstermediği görülmüştür. Hastaların çoğunun infüzyondan sonraki 7-14 gün içinde daha önce kritik hastalığı olan yaşlı bir hastanın genel olarak iyileşmesi. nükleik asit çalışmanın en heyecan verici bulgusudur.(56)

Diğer çalışmada insan göbek kordonu MSC (hUCMSC) ile uygulanan kritik derecede hasta bir ventilatöre binen COVID-19 hastasını içermektedir. Bu hasta, 3 günlük aralıklarla 5×10^7 hUCMSC'nin 3 infüzyonu ile tedavi edilmiştir ve hasta ikinci hücre infüzyonunun ardından 4 gün içinde yürüyebilmiştir. T-hücre sayıları gibi temel parametreler normal seviyelere geri yüklenmiştir. Hasta gözlemlenebilir hiçbir yan etki göstermemiştir.(57)

Bugüne kadar çok sayıda mezenkimal kök hücreleri kullanarak solunum bozukluklarının tedavisinde olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Daha fazla çalışmalar yapılarak, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) için insan mezenkimal kök hücreleri başlıklı, allojenik kemik iliği kaynaklı insan mezenkimal kök hücreleri, ARDS'li hastalarda intravenöz olarak infüze etmeyi ve intravenöz infüzyonun güvenliğini değerlendirmeyi amaçlamıştır. Çalışma iki aşamada gerçekleştirilmiştir; ilk aşama ARDS'li 9 hastada stromal MSC'lerin intravenöz infüzyonunu içermektedir. MSC'lerin infüzyonunun güvenli olduğu ve tedaviyle ilgili herhangi bir yan etki veya infüzyona bağlı olay bildirilmediği ortaya çıkmıştır. (55,58)

KÖK HÜCRE BAĞIŞI

İlk başarılı kemik iliği nakli tek yumurta ikizleri arasında gerçekleştirildi. HLA sisteminin daha iyi anlaşılmasıyla, HLA özdeş olan kardeşler arasında kemik iliği nakli yapmak mümkün hale gelmiştir. Kök hücre nakli, birkaç farklı tekniği kapsamaktadır. Allojenik nakiller için, hematopoetik kök hücreler, HLA tipine uygun sağlıklı bir donörün kemik iliğinden, periferik kandan veya göbek kordon kanı kullanılırken, Otolog nakiller için hastanın kendi kemik iliğinden veya periferik kanından kök hücreleri kullanılmaktadır.(59)

Allojenik transplantasyon kemik iliği yetmezliğini ve hematolojik malign lezyonları tedavi etmek için kullanımının yanı sıra talasemi gibi bazı malign olmayan durumlar için de kullanılmaktadır. Gerçekleştirilen allojenik transplantasyon sayısını sınırlayan en önemli faktör donör mevcudiyetidir. (59) Allojenik transplantasyon için uygun olan hastaların sadece %20 ila %25'inin uygun kardeş donörlerine sahip olabilmektedir. (60)

Otolog transplantasyon, kök hücre transplantasyonunun en yaygın şeklidir. Kemik iliğinin güvenli bir ortamda ve süresiz olarak saklanmasıdır.Yüksek doz kemoterapiye tabi tutulacak hastaların kemik iliğini kurtarmak , sistemik skleroz gibi zorlu otoimmün durumları tedavi etmek ve gen tedavisi için bir araç olarak kullanılmaktadır. Meme kanseri ve nöroblastom gibi katı tümörlerin birincil tedavisinde de kullanılması söz konusudur. (59)

Eşleşmiş akraba olmayan bağışçılar daha fazla sayıda uygun hastaya transplantasyon sağlamak için gönüllü olarak yetkili yerlere kemik iliği bağışlarlar. Dünya çapında ulusal bağış panellerinde 6 milyondan fazla bağışçı kaydı bulunmaktadır. Yaygın HLA tiplerine sahip hastalar, etnik azınlıklardan veya melez ebeveynlere sahip hastalar gibi daha nadir HLA tiplerine sahip olanların aksine iyi bir eşleşme şansına sahiptirler. Uygun bir gönüllü donörün yerini tespit edilmesi, test edilmesi, onayının alınması ve tıbbi olarak uygun olduğunu ilan etmesi aylar sürebilen bir süreçtir.(59)

İlk kordon kanı nakli 1989 yılında Gluckman ve Broxmeyer tarafından yapılmıştır ve o zamandan beri 700'den fazla başarılı nakil yapılmıştır. Doğumda, yenidoğanlardan alınan kordon kanı , önemli sayıda hemopoitetik kök hücre içermektedir. Hematopoietik kök hücre transplantasyonu, yaygın olarak kullanılan bir tedavidir. Kordon kanını dondurularak yıllar sonra kullanabilmektedir. Bu tür binlerce bağış, dünya çapında özel bankalarda saklanmaktadır.(59) Kordon kanı nakilleri genellikle çocuklara mahsustur çünkü bir bağışta hesaplanan kök hücre dozu, genellikle bir yetişkinde kök hücre aşılması için gerekli görülen seviyelerin çok altındadır. (61)

KEMİK İLİĞİ KÖK HÜCRE BAĞIŞININ GÜVENLİĞİ

Allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu (HSCT), birçok hastalık için önemli bir tedavi sürecidir. Nakil yapılmadan önce güvenilir olduğuna dikkat edilmelidir.(62) Kısa bir kemoterapi, radyoterapi veya her ikisinden sonra kök hücrelerin infüze edilmesinden oluşan tıbbi bir prosedürdür.

Bu sürecin ardından hematopoietik kök hücrelerin (HSC'ler) bağışı güvenli bir prosedür olarak kabul edilmektedir. Kemik iliği bağışı, 40 yıldan beri uygulanmakta olan köklü bir prosedürdür. İlaç uygulaması gerektirmesede, 1–3 gün hastaneye yatış 7-10 gün dinlenme gerektirmektedir. ABD Ulusal İlik Donör Programı deneyiminin 1.193 bağışta gösterdiği gibi, en sık görülen yan etkiler asteni ile birlikte aspirasyon bölgesinde ağrıdır. 1993 ve 2005 yılları arasında kemik iliğinden 27.770 ilk HSCT üzerinde gerçekleştirilen Avrupa Kan ve İlik Nakli Grubu analizinde, sadece 1 ölümcül olay (pulmoner emboli) ve 12 ciddi advers olay gözlemlenmiştir. En sık görülen advers olaylar kardiyak olaylardır. Olumsuz olayların insidansı, periferik kan HSC donörlerine kıyasla önemli ölçüde daha düşüktür. Bu da kemik iliği bağışında donör seçimine ve değerlendirmesine tam olarak dikkat edilmesinin gerekliliğini doğrulamaktadır. (62)

Sonuç

COVID-19 hastalarında kullanılan farklı ilaç molekülleri, monoklonal antikor, plazma transferi ve kök hücre gibi tedavi yöntemleri, dünya çapında çeşitli aşı çalışmalarına katkı sağlamaktadır. (63)

Anahtar Kelimeler: Kök hücre, COVID-19, Mezenkimal kök hücre

KAYNAKÇA

1. Çerçi,E., Erdost,H. (2019). “Kök Hücre” *Atatürk Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi* 14(2): 221-228.
2. Tekeli,S., Naghavi,E., Gökçe,B., Sır,G., Yiğittürk,G., Çavuşoğlu,T., Uyanıkgil,Y. (2016). “Kök hücreler; mezenkimal kök hücreler ve güncel klinik uygulamaları” *FNG & Bilim Tıp Transplantasyon Dergisi* 1(2):72-83.
3. Okarma T., 1998. Human primordial stem cells, *Hastings Cent Rep*, 104, 30.
4. Aragona M., Maisano R., Panetta S., et al.(2000). Telomere length maintenance in aging and carcinogenesis, *Int J Oncol*, 17, 981–989.
5. Ghazimoradi MH, Khalafizadeh A, Babashah S. A critical review on induced totipotent stem cells: Types and methods. *Stem Cell Res.* 2022 Aug;63:102857.
6. Genet, Marion, Maria-Elena Torres-Padilla, (2020). The molecular and cellular features of 2-cell-like cells: a reference guide. *Development* 147.16, dev189688.
7. Zakrzewski, W., Dobrzyński, M., Szymonowicz, M. *et al.* Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell Res Ther* 10, 68 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1165-5>
8. Wright DE, Wagers AJ, Gulati AP (2001) Physiological migration of hematopoietic stem and progenitor cells. *Science* 294:1933–1936
9. Murphy MB, Moncivais K, Caplan AI. Mesenchymal stem cells: *environmentally responsive therapeutics for regenerative medicine*. *Exp Mol Med* 2013;45):e54.
10. Mundra V, Gerling IC, Mahato RI. Mesenchymal stem cell-based therapy. *Mol Pharm* 2012;10:77-89.
11. Bibber B, Sinha G, Lobba AR, et al. A Review of Stem Cell Translation and Potential Confounds by Cancer Stem Cells. *Stem Cells Int* 2013;2013:241048.
12. Weiss DJ, Bertoncello I, Borok Z, et al. Stem cells and cell therapies in lung biology and lung diseases. *Proc Am Thoracic Soc* 2011;8:223-72.
13. Guan XJ, Song L, Han FF, et al. Mesenchymal stem cells protect cigarette smoke- damaged lung and pulmonary function partly via VEGF– VEGF receptors. *J Cell Biochem* 2013;114:323-35.
14. Wen L, Tang F. Single-cell sequencing in stem cell biology. *Genome Biol.* 2016 Apr 15;17:71. doi: 10.1186/s13059-016-0941-0. PMID: 27083874; PMCID: PMC4832540.
15. Ray P, De A, Yaghoubi S, et al. (2015) Application of adult stem cells in medicine. *Stem Cells Int*.

16. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2017. *European Heart Network*, Brussels 2017.
17. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. : Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001; 410: 701–705.
18. Stamm C, Westphal B, Kleine H-D, et al. Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. *The Lancet* 2003; 361: 45–46.
19. Ferrari G, Cusella-De Angelis G, Coletta M, Paolucci E, et al. : Muscle regeneration by bone marrow-derived myogenic progenitors. *Science* 1998; 279: 1528–1530.
20. Bittner RE, Schofer C, Weipoltshammer K, et al. Recruitment of bone-marrow-derived cells by skeletal and cardiac muscle in adult dystrophic mdx mice. *Anat Embryol (Berl)* 1999; 199: 391–396.
21. Favalli V, Serio A, Giuliani LP, et al. : ‘Precision and personalized medicine,’ a dream that comes true? *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2017; 18:e1-e6.
22. Alyass A, Turcotte M, Meyre D: From big data analysis to personalized medicine for all: challenges and opportunities. *BMC Med Genomics* 2015; 8: 33.
23. Lee, J. S., Hong, J. M., Moon, et al. STARTING collaborators. (2010). A long-term follow-up study of intravenous autologous mesenchymal stem cell transplantation in patients with ischemic stroke. *Stem Cells*, 28(6), 1099–1106.
24. Sommer CA, Mostoslavsky G. Experimental approaches for the generation of induced pluripotent stem cells. *Stem Cell Res Ther.* 2010;1:26.
25. Takahashi K, Yamanaka S. Induced pluripotent stem cells in medicine and biology. *Development.* 2013;140(12):2457–61
26. Shi D, Lu F, Wei Y, et al. Buffalos (*Bubalus bubalis*) cloned by nuclear transfer of somatic cells. *Biol. Reprod.* 2007;77:285–91.
27. Gurdon JB. The developmental capacity of nuclei taken from intestinal epithelium cells of feeding tadpoles. *Development.* 1962;10:622–40
28. Kain K. The birth of cloning: an interview with John Gurdon. *Dis Model Mech.* 2009;2(1–2):9–10.
29. Davis RL, Weintraub H, Lassar AB. Expression of a single transfected cDNA converts fibroblasts to myoblasts. *Cell.* 1987;24(51(6)):987–1000.
30. Ben-David, U., & Benvenisty, N. (2011). The tumorigenicity of human embryonic and induced pluripotent stem cells. *Nature Reviews Cancer*, 11(4), 268–277.
31. Knoepfler, P. S. (2009). Deconstructing stem cell tumorigenicity: A roadmap to safe regenerative medicine. *Stem Cells*, 27(5), 1050–1056.

32. Jiang, Y., Jahagirdar, B. N., Reinhardt et al. (2002). Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature*, 418 (6893), 41–49.
33. Friedenstein, A. J. (1976). Precursor cells of mechanocytes. *International Review of Cytology*. 47(1), 327–359. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11195>
34. Williams, J. T., Southerland, S. S., Souza, et al. (1999). Cells isolated from adult human skeletal muscle capable of differentiating into multiple mesodermal phenotypes. *The American Surgeon*, 65(1), 22–26.
35. Zuk, P. A., Zhu, M., Ashjian, P., et al. (2002). Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Molecular Biology of the Cell*, 13(12), 4279–4295.
36. Rotter, N., Oder, J., Schlenke, P., et al. (2008). Isolation and characterization of adult stem cells from human salivary glands. *Stem Cells and Development*, 17(3), 509–518.
37. Flavell, S. J., Hou, T. Z., Lax, S., et al. (2008). Fibroblasts as novel therapeutic targets in chronic inflammation. *British Journal of Pharmacology*, 153(Suppl 1), S241–S246.
38. Seo JH, Cho SR. Neurorestoration induced by mesenchymal stem cells: potential therapeutic mechanisms for clinical trials. *Yonsei Med J*. 2012;53(6):1059–1067.
39. Kopen GC, Prockop DJ, Phinney DG. Marrow stromal cells migrate throughout forebrain and cerebellum, and they differentiate into astrocytes after injection into neonatal mouse brains. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(19):10711–10716.
40. Bae KS, Park JB, Kim HS, et al. Neuron-like differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Yonsei Med J*. 2011;52(3):401–412.
41. Nagai A, Kim WK, Lee HJ, Jeong HS, et al. Multilineage potential of stable human mesenchymal stem cell line derived from fetal marrow. *PLoS One*. 2007;2(12):e1272.
42. Evans MJ, Kaufman MH. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature*. 1981;292(5819):154–156.
43. Martello G, Smith A. The nature of embryonic stem cells. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2014;30:647–675.
44. Bain G, Kitchens D, Yao M, et al. Embryonic stem cells express neuronal properties in vitro. *Dev Biol*. 1995;168(2):342–357.
45. Panch SR, Szymanski J, Savani BN, et al. Sources of Hematopoietic Stem and Progenitor Cells and Methods to Optimize Yields for Clinical Cell Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(8):1241–1249.
46. McKay R. Stem cells in the central nervous system. *Science*. 1997;276(5309):66–71.

47. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006;126(4):663–676.
48. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270–273.
49. Gelderblom HR. Structure and Classification of Viruses. In: Baron S, editor. *Medical Microbiology*. 4th edition. Galveston (TX): *University of Texas Medical Branch at Galveston*; 1996. Chapter 41. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8174/>
50. World Health Organization Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Situation Report-97. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200426-sitrep-97-covid-19.pdf>
51. Almazán F, Sola I, Zuñiga S, et al. Coronavirus reverse genetic systems: infectious clones and replicons. *Virus Res*. 2014;189:262–270.
52. Choudhery, M. S., & Harris, D. T. (2020). Stem cell therapy for COVID-19: Possibilities and challenges. *Cell biology international*, 44(11), 2182–2191. <https://doi.org/10.1002/cbin.11440>
53. Marco Ciotti, Massimo Ciccozzi, Alessandro Terrinoni, et al. (2020) The COVID-19 pandemic, *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 57:6, 365-388, DOI: [10.1080/10408363.2020.1783198](https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1783198) (İlk makalenin kendisi)
54. A. Golchin, T.Z. Farahany Biological products: cellular therapy and FDA approved products *Stem Cell Rev. Rep.*, 15 (2019), pp. 166-175
55. Rajarshi, K., Chatterjee, A., & Ray, S. (2020). Combating COVID-19 with mesenchymal stem cell therapy. *Biotechnology reports* (Amsterdam, Netherlands), 26, e00467. <https://doi.org/10.1016/j.btre.2020.e00467>
56. Z. Leng, R. Zhu, W. Hou, et al. Transplantation of ACE2(-) mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with COVID-19 pneumonia. *Aging Dis.*, 11 (2020), pp. 216-228
57. J.C. Bing Liang, Tao Li, Wu Haiying, et al. Qian Clinical Remission of a Critically Ill COVID-19 Patient Treated By human Umbilical Cord Mesenchymal *Stem Cells* (2020)
58. J.G. Wilson, K.D. Liu, H. Zhuo, et al. Mesenchymal stem (stromal) cells for treatment of ARDS: a phase 1 clinical trial *Lancet Respir. Med.*, 3 (2015), pp. 24-32
59. Lennard AL, Jackson GH. Stem cell transplantation. *West J Med*. 2001 Jul;175(1):42–6. PMID: PMC1071465.
60. Lennard, A., Storey, N., Dickinson, et al. (1998). Collection of Philadelphia-negative peripheral blood progenitor cells in unselected patients with chronic granulocytic leukaemia. *Northern Regional Haematology Group. Leukemia*, 12(5), 746–752. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2400993>

61. Gluckman, E., Rocha, V., & Chastang, C. (1999). Peripheral stem cells in bone marrow transplantation. Cord blood stem cell transplantation. *Bailliere's best practice & research. Clinical haematology*, 12(1-2), 279–292. <https://doi.org/10.1053/beha.1999.0023>
62. Bosi, A., & Bartolozzi, B. (2010). Safety of bone marrow stem cell donation: a review. *Transplantation proceedings*, 42(6), 2192–2194. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.05.029>
63. Tanriverdi ES, Yakupoğulları Y, Otlı B. COVID-19 etkeninin özellikleri. Çiçek C, editör. Mikrobiyoloji ve COVID-19. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.7-14.

BÖLÜM 9

BÖBREK HASTALIKLARINDA C VİTAMİNİN ROLÜ

Mehmet Arif İÇER¹, Makbule GEZMEN KARADAĞ²

1 Arş. Gör. Dr., Amasya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, AMASYA, TÜRKİYE, m.arif.icer@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-1632-7484

2 Prof. Dr., Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, ANKARA, TÜRKİYE, ORCID ID: 0000-0003-3202-3250

1. Giriş

Böbrek hastalıkları, dünya çapında 750 milyondan fazla kişiyi etkileyen küresel bir halk sağlığı sorunudur (Ausloos & Brugha, 2018). Dünya çapında en yaygın görülen böbrek hastalıkları olan akut böbrek hastalığı (ABH), kronik böbrek hastalığı (KBH), renal hücre karsinomları (RCC) ve böbrek taşı görülme insidansı yıllar içerisinde artış göstermektedir (Bellomo, Kellum, & Ronco, 2012; Parkin, Pisani, & Ferlay, 1999; Stamatelou, Francis, Jones, Nyberg Jr, & Curhan, 2003).

Böbrek hastalıklarının gelişiminde ve ilerlemesinde oksidatif stres önemli bir role sahiptir. Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinde (ROS) ve / veya reaktif nitrojen türlerindeki (RNS) artışlarla karakterizedir (Ratliff, Abdulmahdi, Pawar, & Wolin, 2016). Böbrek hasarı durumunda ROS ve RNS'nin çeşitli nedenler ile yüksek olduğu bildirilmektedir (Dousdampis, Trigka, Musso, & Fourtounas, 2014; Ghada Mohamed El Mashad, Hanan M ElSayed, & Nahla A Nosair, 2016). Bazı mikro besin öğelerinin serbest radikalleri süpürücü etkilerinin olduğu bilinmektedir (Ohno et al., 2009). Bu mikro besin öğeleri arasında olan C vitamini en güçlü antioksidanlardan biridir (Abdollahzad et al., 2009; Ghada Mohamed El Mashad et al., 2016).

Antioksidan özelliklerinin yanı sıra kollajen sentezinden epigenetik düzenlemelere kadar vücutta birçok önemli rol üstlenen C vitamininin kritik hastalıklarda kullanımına olan ilgi son yıllarda artmıştır (Bedhiafi et al., 2022; Young, Zuchner, & Wang, 2015). Birçok hastalık üzerindeki olası etkileri araştırılan C vitamininin böbrek hastalıkları (ABH, KBH, RCC, Böbrek taşları) üzerindeki etkileri de önemli bir araştırma konusudur.

Bu derlemede C vitamininin böbrek hastalıkları (ABH, KBH, RCC, Böbrek taşları) üzerindeki rolü geniş bir perspektif ile irdelenmiştir.

2. Akut Böbrek Hastalığında C vitamininin Rolü

Artan bir halk sağlığı sorunu olan akut böbrek hasarı, böbreğin boşaltım fonksiyonunun hızlı bir şekilde kaybıyla karakterize bir sendromdur. Bu sendrom tipik olarak azot metabolizmasının (üre ve kreatinin) son ürünlerinin birikmesi veya idrar çıkışının azalması veya her ikisiyle de teşhis edilebilmektedir (Bellomo et al., 2012). Akut böbrek hastalığı olan bireylerde 10-15 yıl içerisinde kronik böbrek yetmezliği gelişme riski oldukça yüksektir (Ratliff et al., 2016).

Her bir milyon insan arasında 5000'den fazla diyaliz tedavisi gerekmeyen akut böbrek hasarı vakasının görüldüğü ve diyaliz tedavisi gerektirenlerin her bir milyon insan içerisinde 295 vaka olduğu bildirilmektedir (Bellomo et al., 2012; Hsu et al., 2007).

Akut böbrek hastalığının nedenlerinin çoğu, böbrek kan akışında genel veya bölgesel düşüşlerden kaynaklanan iskemi ve akut hipoksi ile ilişkilidir (Basile, Anderson, & Sutton, 2011). İskemi-reperfüzyon (I-R) hasarı ise böbrek fonksiyon bozukluğunun en yaygın nedenlerinden biridir (Jefayri, Grace, & Mathie, 2000). İskemi ve reperfüzyon, reaktif oksijen türleri (ROS) aracılığıyla doku hasarının iyi bilinen aktivatörleridir (McCord, 1985). Ayrıca, bozulmuş renal fonksiyon artmış plazma pro-inflamatuar sitokinler (IL-6, IL-8 ve TNF- α) ile ilişkilendirilmektedir. Akut böbrek hasarı durumunda bu sitokinlerin neden olduğu artmış inflamasyon süreci var olan oksidatif stresi arttırmaktadır (Yılmaz et al., 2006). Vücutta artmış serbest metal iyonlarının da oksidatif stresi artırarak ABH riskini arttırabileceği bildirilmektedir (Dennis & Witting, 2017; Paller, 1988). Hem akut hem de kronik böbrek yetmezliği gelişiminde oksidatif stres önemli bir role sahiptir (Ratliff et al., 2016).

Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinde (ROS) ve / veya reaktif nitrojen türlerindeki (RNS) artışlarla karakterizedir (Ratliff et al., 2016). Artmış ROS üretimi ve / veya azalmış endojen antioksidan aktivitesi tipik olarak akut böbrek hasarının (AKI) patogenezinde rol alan vasküler disfonksiyonu, inflamasyonu ve renal tübül hücre sitotoksitesini arttırabilir (Dennis & Witting, 2017; Ratliff et al., 2016). Oksidatif stres, hem doğrudan hem de dolaylı olarak, glomerüler filtrasyon ve tüm nefron segmentlerinde reabsorpsiyon ve sekresyon da dahil olmak üzere, böbreğin tüm yüzeylerini etkilemektedir (Ratliff et al., 2016).

Vücutta serbest radikallerin ve oksidatif hasarın artışı ile süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz enzim aktivitelerindeki azalışın geçici renal iskemilere ve sonrasında akut böbrek yetmezliği de dahil bilinen birçok böbrek hastalıklarına zemin hazırlayabileceği bilinmektedir (Kim, Seok, Jung, & Park, 2009). Antioksidanlar ise doğrudan ROS veya oksidan kaynaklarını azaltarak böbrek hasarı gelişiminin ilk aşamasında erken müdahale şansı sağlamaktadır (Dennis & Witting, 2017). Oksidatif strese karşı bilinen en iyi antioksidanlara C ve E vitaminleri, glutatyon (GSH), süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve glutatyon peroksidaz (GPx) örnek olarak verilebilir (Dennis & Witting, 2017; Forman, Davies, & Ursini, 2014).

C vitamini suplemantasyonu büyük ölçüde ROS süpürücü ve antioksidan etkisi ile iskemi ve reperfüzyon nedenli akut böbrek yetmezliğinde olumlu sonuçlar doğurmaktadır (Korkmaz & Kolankaya, 2009; Lee, Kim, Park, & Kim, 2006). Ayrıca C vitamininin plazma antioksidan enzimlerinin düzeylerini iyileştirerek, renal lipit oksidasyonunu azaltarak, renal NO düzeylerini önemli ölçüde iyileştirerek ve GSH kayıplarını önleyerek ABY üzerinde pozitif etkilere sahip olabileceği belirtilmektedir (Dennis & Witting, 2017; Korkmaz & Kolankaya, 2009; Lee et al., 2006).

C vitamininin akut böbrek hastalığındaki rolüne dair mekanizmalar tam olarak net olmamakla birlikte farklı muhtemel mekanizmalar mevcuttur. Bu muhtemel mekanizmalardan biri C vitamininin doku glutatyon (GSH), glutatyon peroksidaz (GPx), katalaz, nitrik oksit (NO), süperoksit dismutaz (SOD) düzeylerini ve serumdaki birçok antioksidan düzeyini arttırarak ABH oluşumunda koruyucu rol üstlendiği bildirilmektedir (Koul, Kaur, & Singh, 2015; Ustundag et al., 2008; Yilmaz et al., 2006). Literatürde C vitamini suplementasyonunun doku ve plazmada lipit oksidasyonu, inflamasyonu ve renal arterial ROS düzeyini azaltarak antioksidan rol üstlendiği de belirtilmektedir (Mohamed Abd & Lasheen, 2014; Zhu, Zhang, Zhang, & Zhang, 2016). Bir diğer muhtemel mekanizma ise C vitamininin endotelial nitrik oksit sentazın (eNOS) up-regulasyonu aracılığıyla renal endotel hasarından koruyucu rol üstlenmesi olarak bildirilmektedir (Mortensen & Lykkesfeldt, 2014). Ayrıca, C vitamininin ROS üretimini azaltarak endothelial tight junction protein occludin dağılımını koruyabileceği ve bu mekanizma ile renal endotel disfonksiyonunu önleyebileceği bildirilmektedir (Wilson, 2013).

Amini ve arkadaşlarının 291 hastaya koroner bypass ameliyatı öncesi günde 2 kez 1500 mg/gün C vitamini suplementasyonu yaptıkları çalışmada; C vitamininin preoperatif dönemde suplementasyonunun postoperatif dönemde akut böbrek yetmezliği oluşumunu önleyip önlemeyeceği araştırılmıştır. Çalışma sonunda preoperatif dönemde C vitamini suplementasyonunun istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde ABY riskini azaltmadığı tespit edilmiştir (Amini, Robabi, Tashnizi, & Vakili, 2018). Yapılan başka çalışmalarda da cerrahi operasyonlar sonrası ABY gelişim riski üzerinde C vitamini suplementasyonunun istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde etkili olmadığı saptanmıştır (Antonic, 2017; Brueck et al., 2013).

Kadi ve arkadaşlarının (2016) 24 saatlik süre zarfında farelere intraperitoneal olarak 3, 5 ve 10 mg/kg Ni enjeksiyonu yapılmadan önce 7 gün süreyle 16,6 mg/kg C vitamini suplementasyonu yaptıkları çalışmada; bütün dozlarda müdahale öncesi C vitamini suplementasyonunun farelerin serum kreatinin, ürik asit ve üre seviyelerinde düşüşler yarattığı saptanmıştır (Kadi & Dahdouh, 2016). Genel anestezi altında gelişebilecek ABY üzerine C vitamininin etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada da; 300 mg/kg C vitamini suplementasyonunun serum üre ve kreatinin düzeylerini azaltarak ABY riskini azalttığı saptanmıştır (Ozturk et al., 2017).

Tablo 1 . Akut böbrek yetmezliği olan hayvan modellerine C vitamini suplementasyonu çalışmaları (Dennis & Witting, 2017)

Denek	Vitamin C (mg/kg)	Oksidasyon/İnflamasyon	Antioksidanlar	Fonksiyon	Muhtemel Mekanizma
Tekli Tedaviler					
Renal I/R ratlar	250	↓ Dokuda lipid oksidasyonu	↑ Dokuda GSH	↓ Serum üre, kreatinin	Oksidatif stresin antioksidan b6brek inhibisyonunun fonksiyonlarının iyileşmesini sağlaması
Renal I/R ratlar	50,100	↓ Dokuda lipid oksidasyonu	↑ Dokuda GSH Nitrat/nitrit	↓ Serum üre, kreatinin	NO in aktivasyonu
Renal I/R fareler	57	↓ Renal arterlerde ROS	↑ Dokuda GSH, NO ve Renal arterlerde SOD	↓ Serum üre, kreatinin ve renal arteriyel direnci	SOD'ın düzenlenmesi ve GSH/NO oranının korunması
Karşılaştırmalı Çalışmalar					
Renal I/R ratlar	500	↓ Dokuda lipid oksidasyonu ve inflamasyon	↑ Dokuda katalaz	↓ Plazma üre, kreatinin	C vitamini L-arginine göre b6brek fonksiyonlarını daha iyi korumuştur.
Renal I/R ratlar	500	↓ Dokuda lipid oksidasyonu, inflamasyon ve piagocyte myeloperoxidase (MPO)	↑ Dokuda katalaz, GSH	↓ Serum üre, ürat	C vitamini progesterona benzer şekilde serbest radikalleri azaltıcı etki göstermektedir.
Sol b6brekleri alınmış I/R ratlar	100	↓ Plazma ve dokuda lipid oksidasyonu ve inflamasyon	-	↓ Tüb6ler nekrozis	C vitamini vask6ler koruyucu etkileri sentetik prostacyclin ile benzerdir.
Nefrotoksitesi olan ratlar	100	↓ Dokuda lipid oksidasyonu ve inflamasyon	↑ Dokuda katalaz, GSH, nitrit ve serum antioksidanları	↓ Serum üre, kreatinin ve t6b6ler nekrozis	C vitamini E vitaminine göre ROS s6p6r6c6u etkisi ile daha iyi oksidatif stresi azaltmaktadır.

3. Kronik Böbrek Hastalığında C vitamininin Rolü

Kronik böbrek hastalığı, dünya genelinde genel popülasyonun $>10\%$ 'unu etkileyen (>800 milyon kişiye tekabül eden) ilerleyici bir hastalıktır (Kovesdy, 2022). Kronik böbrek hastalığı için dünya genelinde Kidney Disease Quality Outcome Initiative (K/DOQI)'nin tanımı ve sınıflandırması kabul görmektedir. En basit haliyle KBH, böbrek hasarı veya 3 ay veya daha uzun süre boyunca glomerüler filtrasyon hızı (GFR) <60 mL / dak / 1.73 m² olması olarak tanımlanmaktadır (Levey et al., 2005). GFR 15 mL / dk / 1.73 m² nin altına düşmüş kronik böbrek hastaları ise son dönem böbrek hastası olarak tanımlanmakta olup böbrek replasman tedavilerinden (diyaliz veya böbrek transplantasyonu) birini almaları gerektiği ifade edilmektedir (Levey et al., 2003).

Kronik böbrek hastalığının (KBH), 21. yüzyılın en belirgin ölüm nedenlerinden biri olduğu belirtilmektedir (Kovesdy, 2022). Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi 2014 (2014, the Centers for Disease Control and Prevention) raporuna göre ABD'deki yetişkinlerin yaklaşık % 15'inin KBH' na sahip olduğu bildirilmiştir (Control & Prevention, 2017). Son yıllarda son dönem böbrek hastası olan insan sayısında önemli bir artış görüldüğü ifade edilmektedir. Yapılan çalışmalar ABD popülasyonunda KBH'nın genel prevalansının yılda % 5 kadar arttığını bildirilmektedir (Grams et al., 2013; Murphy et al., 2016). Ayrıca, 30 milyon Amerikalı yetişkinde KBH'nın var olduğu ve milyonlarca insanın risk altında olduğu bildirilmektedir (National Kidney Foundation, 2022).

KBH olan hastalarda meydana gelen oksidatif stres, oksidan aktivitesinin artması ve antioksidan sisteminin azalmasından kaynaklanmaktadır (Putri & Thaha, 2014). KBH hastalarında bozulmuş mitokondriyal solunum sistemi, oksidatif stresin hem sonucu hem de nedeni olarak düşünülmektedir (Modaresi, Nafar, & Sahraei, 2015). Oksidatif stres ise doğrudan glomerüler hasar ve böbrek iskemisi yoluyla veya dolaylı olarak iltihaplanma, hipertansiyon ve endotel disfonksiyon ile ilişkili olarak KBH'nın ilerlemesinde rol oynamaktadır (Putri & Thaha, 2014). Kronik böbrek hastalığının ilerleyen evrelerinde ise daha fazla ROS üretiminin olduğu bildirilmektedir (Modaresi et al., 2015). Antioksidanlar, günümüzde oksidatif stresi azaltmak için bir terapi olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (Rodrigo, Gonzalez, & Paoletto, 2011). Endojen ve eksojen antioksidanlar olmak üzere iki tür antioksidan vardır. Eksojen antioksidanlara C vitamini örnek olarak verilebilir (Putri & Thaha, 2014; Sung, Hsu, Chen, Lin, & Wu, 2013).

Son dönem böbrek hastalarının sıklıkla almış olduğu tedavi şekli diyaliz (hemodiyaliz yada periton diyalizi) tedavisidir (Jin, 2015; Laux et al., 2016). Diyaliz esnasında vücuttan antioksidanların atılması ve diyaliz-

zattan vücuda eser miktarda endotoksinlerin geçmesi pro oksidan durumundan sorumlu olası faktörlerdendir (Canaud et al., 1999; Marion Morena, Delbosc, Dupuy, Canaud, & Cristol, 2005). Bir diğer olası faktör ise plazma lipoprotein seviyelerindeki değişikliklerin ve düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (LDL) artmış hassasiyetinin lipit peroksidasyonlarında artışa neden olmasıdır (Kaysen & Eiserich, 2004). Bu durum hemodiyaliz hastalarında ROS'un aşırı sentezi ve proaterojenik sitokin seviyelerinde artış ile sonuçlanmaktadır (Nguyen-Khoa et al., 2001; Pawlak, Pawlak, & Mysliwiec, 2007). Ayrıca, HD hastalarından izole edilen eritrositlerde süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi hücre antioksidan enzimlerinin seviyelerinde düşüşler oksidatif stresten sorumlu bir diğer muhtemel mekanizma olarak düşünülmektedir (Ferretti, Bacchetti, Masciangelo, & Pallotta, 2008). HDL ile ilişkili enzim olan (HDL-associated enzyme) paraoxonase (PON1) aktivitesinin ve glutatyon düzeylerinin hemodiyaliz hastalarında azaldığını bildiren çalışmalarda vardır (Gugliucci et al., 2007; Juretic et al., 2001; Marion Morena et al., 2005). Hemodiyaliz hastalarında tüm bu olası artmış oksidan biyobelirteçlerine karşı antioksidanların önemli koruyucu roller üstlenebileceği düşünülmektedir (Coombes & Fassett, 2012). Literatürde bu antioksidanlardan biri olduğu düşünülen C vitamininin muhtemel koruyucu etkilerinin araştırıldığı birçok çalışma mevcuttur (Bakaev, Efremov, & Tityaev, 1999; Ferretti et al., 2008).

Hemodiyaliz hastaları diyetSEL kısıtlamalar, yetersiz beslenme, inflamasyon nedeniyle artmış C vitamini katabolizması ve diyaliz tedavisi sırasında C vitamini kayıpları nedeniyle C vitamini eksikliğine yatkın hastalardır (Deicher, Ziai, Bieglmayer, Schillinger, & Hörl, 2005; Raimann et al., 2013). Yüksek geçirgen haemodiafiltration zarlarına sahip diyaliz cihazlarının önemli miktarlarda C vitamini kayıplarına neden olabileceği belirtilmektedir (M. Morena et al., 2002). Bakaev ve arkadaşları hemodiyaliz hastalarının plazma C vitamini düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu bulmuştur (Bakaev et al., 1999).

Ferretti ve arkadaşlarının hemodiyaliz tedavisi alan 42 hastaya 6 ay süre ile intravenöz olarak haftada 3 kez 500 mg C vitamini verdikleri çalışmada; katılımcıların plazma PON1 aktivitelere ve lipit peroksidasyon derecelerine bakılarak C vitamini suplementasyonunun hemodiyaliz hastalarında oksidatif stres üzerindeki etkisi incelenmiştir. Çalışmada hemodiyaliz hastalarında C vitamini suplementasyonunun PON1 aktivitesi arttırarak oksidatif hasarı azaltabileceği sonucuna varılmıştır (Ferretti et al., 2008). Zhang ve arkadaşlarının 117 hemodiyaliz ve 167 sürekli ayakta periton diyalizi (continuous ambulatory peritoneal dialysis) (CAPD) alan hastanın plazma C vitamini düzeylerini değerlendirdikleri çalışmada; diyaliz hastalarında meydana gelen düşmüş plazma C vitamini düzeyleri ile

artmış inflamatuvar durum ile pozitif ilişkili bulunmuştur (Zhang et al., 2011). Altmış hemodiyaliz hastasının yarısına (Grup 1, n=30) 12 hafta süreyle haftada 3 kez intravenöz yolla 250 mg C vitamini suplementasyonunun yapıldığı ve diğer yarısına (Grup 2, n=30) placebo (intravenous saline) verildiği bir çalışmada; C vitamini suplementasyonu sonrası hemodiyaliz hastalarında serum HDL-C seviyelerinin arttığı, serum LDL-C seviyelerinin ise düştüğü tespit edilmiştir ($p<0,05$) (G. M. El Mashad, H. M. ElSayed, & N. A. Nosair, 2016). Bu veriler doğrultusunda hemodiyaliz hastalarında C vitamininin PON1 aktivitesini arttırarak ve lipit peroksidasyon düzeyini düşürerek oksidatif hasarı azaltabileceği düşünülebilir.

4. Renal Hücre Karsinomasında C Vitaminin Rolü

Kanser, dünyada önde gelen bir ölüm nedenidir ve 2020'deki ölümlerin yaklaşık 10 milyonundan sorumludur. Küresel olarak, 6 ölümden yaklaşık 1 tanesi kanserden kaynaklanmaktadır (World Health Organization, 2022). Böbrek kanserleri ise dünyadaki tüm kanserlerin neredeyse %2'sini oluşturmaktadır (Parkin et al., 1999).

Böbrek kanseri, her yıl teşhis edilen 400.000'den fazla yeni vaka ile dünya çapında görülen önemli bir ürolojik hastalıktır (Huang et al., 2022). Ayrıca, renal hücre karsinoması (RCC) ise yetişkinlerde en sık görülen böbrek kanseri tipi olarak ifade edilmektedir (Mathew, Devesa, Fraumeni Jr, & Chow, 2002). Böbrek kanserlerinin %90'ından fazlasını renal parankimden kaynaklanan renal hücre karsinomalarının oluşturduğu belirtilmektedir (Chow, Dong, & Devesa, 2010).

Renal hücre karsinomasının gelişiminin altında yatan mekanizmalardan biri oksidatif strese kaynaklı hipoksi (Sharifi & Farrar, 2006) ve oksidatif strese bağlı gelişen hücre ve DNA hasarı olarak düşünülmektedir (Gao et al., 2007). Ayrıca renal hücre karsinomu gelişiminde oksidatif DNA hasarına bağlı gelişen genomik kararsızlığın (genomic instability) önemli bir rol üstlendiği belirtilmektedir (Gao et al., 2007). Yapılan birçok çalışmada antioksidanların DNA hasarını ve genomik kararsızlık baskılayarak tümör oluşumunu azaltabileceği belirtilmektedir (Reliene, Fischer, & Schiestl, 2004; Sevgi, Tepe, & Sarikurkcu, 2015). Artmış hipoksi ile indüklenebilir faktör 1 (hypoxia-inducible factor 1) (HIF-1) düzeyinin ise anjiogeneizde önemli roller üstlenen VEGF'yi indükleyerek renal kanser oluşumu riskini arttırabileceği belirtilmektedir (Semenza, 2003). Ayrıca, HIF-1 ve Ni²⁺ tarafından indüklenebilen Jumonji domain-containing protein 1A (JMJD1A) geninin artmış ekspresyonu RCC riski ile ilişkilendirilmektedir (Guo et al., 2012; Guo et al., 2011).

Obezite, sigara kullanımı ve yetersiz fiziksel aktivite RCC'sı için önemli risk faktörleri olarak tanımlanmaktadır (Moore et al., 2008; Pischon et al., 2006; Smoke & Smoking, 2004). Ayrıca birçok çalışmada art-

miş et tüketiminin RCC riskini arttırdığı belirtilmektedir (Daniel et al., 2011; Jinfu Hu et al., 2009; Hu, Mao, & White, 2003; Wolk, Lindblad, & Adami, 1996). Artmış sebze ve meyve tüketiminin ise RCC gelişiminden koruyucu bir rol üstlenebileceği bildirilmektedir (Jinfu Hu et al., 2009; Hu et al., 2003; Wolk et al., 1996).

Sebze ve meyveler içermiş olduğu zengin antioksidanlar ve fitokimyasallar sayesinde kanserde dahil olmak üzere birçok hastalıktan koruyucu rol üstlenirler (Clark, 2002; Jinfu Hu et al., 2009; Hu et al., 2003). Sebze ve meyvelerin bu önemli antioksidan özellikteki içeriklerinden biri olan C vitaminin de kanserden koruyucu roller üstlenebileceği belirtilmektedir (Ngo, Van Riper, Cantley, & Yun, 2019; Shareck, Rousseau, Koushik, Siemiatycki, & Parent, 2017). Ancak genel olarak, anti-oksidanlar ve RCC üzerine sınırlı veri vardır ve anti-oksidanların RCC etiolojisindeki rolü net değildir (Jinfu Hu et al., 2009).

C vitaminin kanserde etkili bir teropatik ajan olduğu iddiası 1970'lere dayanmaktadır (Cameron, Pauling, & Leibovitz, 1979). Henüz C vitamini alımının RCC ile ilişkisine dair mekanizmalar tam olarak belirgin olmamakla birlikte farklı muhtemel mekanizmalar mevcuttur. Muhtemel mekanizmalardan biri C vitaminin oksidatif stresin neden olduğu DNA hasarından kaynaklanan genomik kararsızlık düzeyini ve hipoksi ile indüklenebilir faktör 1'in (hypoxia-inducible factor 1) (HIF-1) düzeyini azaltarak antitümörjenik özelliklere sahip olduğudur (Gao et al., 2007). Bir diğer muhtemel mekanizma ise C vitaminin Ni^{2+} tarafından indüklenecek JMJD1A gen ekspresyonunu baskılayarak RCC riskini azaltmasıdır (Guo et al., 2012). Literatürde C vitaminini de içeren antioksidan vitaminlerin diyetle veya supleman olarak alımlarının oksidatif DNA hasarını, mutajenezisi ve tümör büyümesini azaltarak antikanserojen etkilere sahip olduğunu bildiren çalışmaların aksine (Gao et al., 2007; Sharoni et al., 2012) antioksidan mikrobesein öğeleri alımı ile RCC arasında bir ilişki olmadığını bildiren çalışmalarda mevcuttur (Bertoia et al., 2010; Ho et al., 2015; Prineas, Folsom, Zhang, Sellers, & Potter, 1997).

Bosetti ve arkadaşlarının 767 RCC olan hasta ve 1534 sağlıklı kontrol grubuna besin tüketim sıklığı uyguladıkları çalışmada; diyetle C vitamini alımı ile RCC riski ters ilişkili bulunmuştur (Bosetti et al., 2007). Yapılan başka bir çalışmada C vitaminin antitümörjenik etkileri genomik kararsızlığı azaltmasından daha çok hipoksi ile HIF-1' in düzeyini azaltması ile ilişkilendirilmiştir (Gao et al., 2007). Ancak, Ho ve arkadaşlarının (2015) yaşları 50-79 arasında olan 96, 196 Postmenapozal kadın üzerinde diyetle C vitamini alım düzeyleri ile RCC oluşum riski arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada; diyetle C vitamini alım düzeyi ve RCC oluşum riski arasında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) (Ho et al., 2015). Literatürde diyetle C vitamini alımı ve RCC

arasında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir ilişki olmadığını tespit eden başka çalışmalarda mevcuttur ($p>0,05$) (J. Hu et al., 2009; Jinfu Hu et al., 2009). Literatürde var olan bu çelişkili çalışma sonuçları nedeniyle C vitamini alımı ve RCC riski arasındaki ilişkiye dair kesin bir sonuca varabilmek için daha fazla klinik çalışma yapılmasına gereksinim duyulmaktadır.

5. C vitaminin Böbrek Taşları Oluşumundaki Rolü

Günümüzde nefrolitiazis dünya nüfusunun %1-%15'inden fazlasını etkilenmektedir (Vasudevan, Samson, Smith, & Okeke, 2017). Ayrıca böbrek taşı oluşum insidansında yıllar içerisinde artış olduğu gözlemlenmektedir (Hesse, Brändle, Wilbert, Köhrmann, & Alken, 2003; Stamatiou, Francis, Jones, Nyberg, & Curhan, 2003).

Böbrek taşlarının temel kimyasal bileşeni kalsiyum oksalat (%50-70)'tır. İdrarda kalsiyum oksalat kristalizasyonunun en önemli belirteçleri hiperoksalöuri, hiperkalsiüri ve hipositratüri olarak sıralanmaktadır (Bihl & Meyers, 2001). Üriner taşların diğer tipleri ise ürik asit (10-20%), strüvite (amonyum-magnezyum fosfat, 5-10%) ve sistin (1-2%) taşlarıdır (Bartoletti et al., 2007).

Böbrek taşı hastalığı metabolik, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkan multifaktöriyel bir etiyojolojiye sahiptir. Çevresel faktörlerden biri olan beslenme, böbrek taşı oluşumunda rol oynayan en önemli etkenlerden biridir (Coe, Evan, & Worcester, 2005). Diyetin taş oluşumu üzerine etkisinin değerlendirildiği çalışmaların çoğunda beslenmenin taş oluşumu üzerinde önemli ve etkin bir rol oynadığı sonucuna varılmaktadır (Curhan, Willett, Rimm, Spiegelman, & Stampfer, 1996; Ferraro, Taylor, Gambaro, & Curhan, 2014; Guerra et al., 2014; Penczynski et al., 2015). Böbrek taşı oluşumu üzerinde etkili olduğu düşünülen önemli diyetel faktörlerden biri de C vitamindir (Baxmann, Mendonça, & Heilberg, 2003).

Yüksek miktarlarda C vitamini alımının üriner oksalat atımını artırarak taş oluşum riskini arttırabileceği belirtilmektedir (Baxmann, De OG Mendonca, & Heilberg, 2003; Traxer, Huet, Poindexter, Pak, & Pearle, 2003). Ayrıca C vitamini suplementasyonunun endojen oksalat yapımını arttırarak böbrek taşı oluşum riskini arttırması da bir diğer muhtemel mekanizma olarak düşünülmektedir (Chai, Liebman, Kynast-Gales, & Massey, 2004).

Traxer ve diğerlerinin (2003) yürütmüş olduğu bir çalışmada 6 gün süreyle günde iki kez sabah ve akşam 2500 mg'lık C vitamini suplementasyonunun üriner oksalat atımını arttırdığı tespit edilmiştir (Traxer et al., 2003). C vitamini suplementasyonun idrar oksalat ve pH düzeyine etki-

sinin değerlendirildiği başka bir çalışmada da C vitamini suplementasyonunun idrar oksalat atımını arttırarak kalsiyum oksalat kristalizasyonu için bir risk faktörü olabileceği belirtilmiştir (Baxmann, Mendonça, et al., 2003). Ferraro ve diğerlerinin (2015) yürütmüş olduğu çalışmada ise erkek bireylerde C vitamini suplementasyonunun taş oluşum riskini arttırdığı, ancak her iki cinsiyette de diyetle C vitamini alımının taş oluşum riski ile ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır (Ferraro, Curhan, Gambaro, & Taylor, 2016). C vitamininin taş oluşum riskini arttırdığı sonucuna varılan çalışmaların çoğunda katılımcılara C vitamini suplementasyonu uygulanmıştır (Baxmann, Mendonça, et al., 2003; Traxer et al., 2003). Bu veriler ışığında diyetle C vitamini alım seviyelerinin taş oluşumu için risk faktörü olabilecek düzeylere ulaşamayacağı düşünülebilir. Ancak kontrolsüz C vitamini suplementasyonunun böbrek taşı oluşumu riskini arttırabileceği göz ardı edilmemelidir.

Sonuç

Sağlık üzerine birçok pozitif etkisi olduğu düşünülen C vitaminin böbrek hastalıkları üzerinde de tartışmalı pek çok etkisi mevcuttur. Henüz mekanizmaları tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte artmış C vitamini alımının ABH, KBH ve RCC hastalıkları üzerinde koruyucu ve tedavi edici etkilere sahip olabileceği düşünülebilir. Ayrıca, hemodiyaliz hastalarının C vitamini yetersizliğine yatkınlıkları ve bu hastalarda artmış oksidatif hasar göz önünde bulundurulduğunda bu hastalara C vitamini desteğinin olumlu sonuçlar yaratabileceği düşünülebilir. Bahsedilen pozitif ilişkilerin aksine C vitamini suplementasyonunun böbrek taşı oluşum riskini arttırabileceği de söylenebilir. Ancak C vitamininin böbrek hastalıklarındaki rolüne dair kesin yargılara varılabilmesi ve hangi mekanizmalar ile bu etkiyi gösterebileceğinin belirlenebilmesi için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Abdollahzad, H., Eghtesadi, S., Nourmohammadi, I., Khadem-Ansari, M., Nejad-Gashti, H., & Esmailzadeh, A. (2009). Effect of vitamin C supplementation on oxidative stress and lipid profiles in hemodialysis patients. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, 79(56), 281-287.
- Amini, S., Robabi, H. N., Tashnizi, M. A., & Vakili, V. (2018). Selenium, vitamin C and N-acetylcysteine do not reduce the risk of acute kidney injury after off-pump CABG: a randomized clinical trial. *Brazilian journal of cardiovascular surgery*, 33(2), 129-134.
- Antonic, M. (2017). Effect of Ascorbic Acid on Postoperative Acute Kidney Injury in Coronary Artery Bypass Graft Patients: A Pilot Study. *Heart Surg Forum*, 20(5), E214-E218. doi:10.1532/hsf.1811
- Ausloos, M., & Brugha, T. S. (2018). Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017.
- Bakaev, V. V., Efremov, A. V., & Tityaev, II. (1999). Low levels of dehydroascorbic acid in uraemic serum and the partial correction of dehydroascorbic acid deficiency by haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 14(6), 1472-1474.
- Bartoletti, R., Cai, T., Mondaini, N., Melone, F., Travaglini, F., Carini, M., & Rizzo, M. (2007). Epidemiology and risk factors in urolithiasis. *Urologia internationalis*, 79(Suppl. 1), 3-7.
- Basile, D. P., Anderson, M. D., & Sutton, T. A. (2011). Pathophysiology of acute kidney injury. *Comprehensive Physiology*, 2(2), 1303-1353.
- Baxmann, A. C., De OG Mendonca, C., & Heilberg, I. P. (2003). Effect of vitamin C supplements on urinary oxalate and pH in calcium stone-forming patients. *Kidney international*, 63(3), 1066-1071.
- Baxmann, A. C., Mendonça, C. D. O., & Heilberg, I. P. (2003). Effect of vitamin C supplements on urinary oxalate and pH in calcium stone-forming patients. *Kidney international*, 63(3), 1066-1071.
- Bedhiafi, T., Inchakalody, V. P., Fernandes, Q., Mestiri, S., Billa, N., Uddin, S., . . . Dermime, S. (2022). The potential role of vitamin C in empowering cancer immunotherapy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 146, 112553.
- Bellomo, R., Kellum, J. A., & Ronco, C. (2012). Acute kidney injury. *The Lancet*, 380(9843), 756-766.
- Bertoia, M., Albanes, D., Mayne, S. T., Männistö, S., Virtamo, J., & Wright, M. E. (2010). No association between fruit, vegetables, antioxidant nutrients and risk of renal cell carcinoma. *International journal of cancer*, 126(6), 1504-1512.

- Bihl, G., & Meyers, A. (2001). Recurrent renal stone disease—advances in pathogenesis and clinical management. *The Lancet*, 358(9282), 651-656.
- Bosetti, C., Scotti, L., Maso, L. D., Talamini, R., Montella, M., Negri, E., . . . Vecchia, C. L. (2007). Micronutrients and the risk of renal cell cancer: a case-control study from Italy. *International journal of cancer*, 120(4), 892-896.
- Brueck, M., Cengiz, H., Hoeltgen, R., Wieczorek, M., Boedeker, R. H., Scheibelhut, C., & Boening, A. (2013). Usefulness of N-acetylcysteine or ascorbic acid versus placebo to prevent contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing elective cardiac catheterization: a single-center, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Invasive Cardiol*, 25(6), 276-283.
- Cameron, E., Pauling, L., & Leibovitz, B. (1979). Ascorbic acid and cancer: a review. *Cancer research*, 39(3), 663-681.
- Canaud, B., Cristol, J., Morena, M., Leray-Moragues, H., Bosc, J., & Vaussenat, F. (1999). Imbalance of oxidants and antioxidants in haemodialysis patients. *Blood Purif*, 17(2-3), 99-106. doi:10.1159/000014381
- Chai, W., Liebman, M., Kynast-Gales, S., & Massey, L. (2004). Oxalate absorption and endogenous oxalate synthesis from ascorbate in calcium oxalate stone formers and non-stone formers. *American Journal of Kidney Diseases*, 44(6), 1060-1069.
- Chow, W.-H., Dong, L. M., & Devesa, S. S. (2010). Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nature Reviews Urology*, 7(5), 245.
- Clark, S. F. (2002). The biochemistry of antioxidants revisited. *Nutrition in clinical practice*, 17(1), 5-17.
- Coe, F. L., Evan, A., & Worcester, E. (2005). Kidney stone disease. *The Journal of clinical investigation*, 115(10), 2598-2608.
- Control, C. f. D., & Prevention. (2017). National chronic kidney disease fact sheet, 2014. *Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention*.
- Coombes, J. S., & Fassett, R. G. (2012). Antioxidant therapy in hemodialysis patients: a systematic review. *Kidney Int*, 81(3), 233-246. doi:10.1038/ki.2011.341
- Curhan, G. C., Willett, W. C., Rimm, E. B., Spiegelman, D., & Stampfer, M. J. (1996). Prospective study of beverage use and the risk of kidney stones. *American Journal of Epidemiology*, 143(3), 240-247.
- Daniel, C. R., Cross, A. J., Graubard, B. I., Park, Y., Ward, M. H., Rothman, N., . . . Sinha, R. (2011). Large prospective investigation of meat intake, related mutagens, and risk of renal cell carcinoma. *The American journal of clinical nutrition*, 95(1), 155-162.
- Deicher, R., Ziai, F., Bieglmayer, C., Schillinger, M., & Hörl, W. H. (2005). Low total vitamin C plasma level is a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients. *Journal of the American Society of*

Nephrology, 16(6), 1811-1818.

- Dennis, J., & Witting, P. (2017). Protective role for antioxidants in acute kidney disease. *Nutrients*, 9(7), 718.
- Dousdampanis, P., Trigka, K., Musso, C. G., & Fourtounas, C. (2014). Hyperuricemia and chronic kidney disease: an enigma yet to be solved. *Renal failure*, 36(9), 1351-1359.
- El Mashad, G. M., ElSayed, H. M., & Nosair, N. A. (2016). Effect of vitamin C supplementation on lipid profile, serum uric acid, and ascorbic acid in children on hemodialysis. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 27(6), 1148.
- El Mashad, G. M., ElSayed, H. M., & Nosair, N. A. (2016). Effect of vitamin C supplementation on lipid profile, serum uric acid, and ascorbic acid in children on hemodialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 27(6), 1148-1154.
- Ferraro, P. M., Curhan, G. C., Gambaro, G., & Taylor, E. N. (2016). Total, dietary, and supplemental vitamin C intake and risk of incident kidney stones. *American journal of kidney diseases*, 67(3), 400-407.
- Ferraro, P. M., Taylor, E. N., Gambaro, G., & Curhan, G. C. (2014). Caffeine intake and the risk of kidney stones. *The American journal of clinical nutrition*, ajcn. 089987.
- Ferretti, G., Bacchetti, T., Masciangelo, S., & Pallotta, G. (2008). Lipid peroxidation in hemodialysis patients: effect of vitamin C supplementation. *Clin Biochem*, 41(6), 381-386. doi:10.1016/j.clinbiochem.2007.12.011
- Forman, H. J., Davies, K. J., & Ursini, F. (2014). How do nutritional antioxidants really work: nucleophilic tone and para-hormesis versus free radical scavenging in vivo. *Free Radical Biology and Medicine*, 66, 24-35.
- Gao, P., Zhang, H., Dinavahi, R., Li, F., Xiang, Y., Raman, V., . . . Pevsner, J. (2007). HIF-dependent antitumorigenic effect of antioxidants in vivo. *Cancer cell*, 12(3), 230-238.
- Grams, M. E., Juraschek, S. P., Selvin, E., Foster, M. C., Inker, L. A., Eckfeldt, J. H., . . . Coresh, J. (2013). Trends in the prevalence of reduced GFR in the United States: a comparison of creatinine-and cystatin C- based estimates. *American Journal of Kidney Diseases*, 62(2), 253-260.
- Guerra, A., Folesani, G., Mena, P., Ticinesi, A., Allegri, F., Nouvenne, A., . . . Meschi, T. (2014). Hippuric acid in 24 h urine collections as a biomarker of fruits and vegetables intake in kidney stone formers. *International journal of food sciences and nutrition*, 65(8), 1033-1038.
- Gugliucci, A., Mehlhaff, K., Kinugasa, E., Ogata, H., Hermo, R., Schulze, J., & Kimura, S. (2007). Paraoxonase-1 concentrations in end-stage renal disease patients increase after hemodialysis: correlation with low molecular AGE adduct clearance. *Clin Chim Acta*, 377(1-2), 213-220. doi:10.1016/j.cca.2006.09.028

- Guo, X., Lu, J., Wang, Y., Gui, Y., Duan, X., & Cai, Z. (2012). Ascorbate antagonizes nickel ion to regulate JMJD1A expression in kidney cancer cells. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 44(4), 330-338. doi:10.1093/abbs/gms004
- Guo, X., Shi, M., Sun, L., Wang, Y., Gui, Y., Cai, Z., & Duan, X. (2011). The expression of histone demethylase JMJD1A in renal cell carcinoma. *Neoplasma*, 58(2), 153-157.
- Hesse, A., Brändle, E., Wilbert, D., Köhrmann, K.-U., & Alken, P. (2003). Study on the prevalence and incidence of urolithiasis in Germany comparing the years 1979 vs. 2000. *European urology*, 44(6), 709-713.
- Ho, W. J., Simon, M. S., Yildiz, V. O., Shikany, J. M., Kato, I., Beebe-Dimmer, J. L., . . . Bock, C. H. (2015). Antioxidant micronutrients and the risk of renal cell carcinoma in the Women's Health Initiative cohort. *Cancer*, 121(4), 580-588.
- Hsu, C.-Y., McCulloch, C., Fan, D., Ordonez, J., Chertow, G., & Go, A. (2007). Community-based incidence of acute renal failure. *Kidney international*, 72(2), 208-212.
- Hu, J., La Vecchia, C., Negri, E., DesMeules, M., Mery, L., & Canadian Cancer Registries Epidemiology Research, G. (2009). Dietary vitamin C, E, and carotenoid intake and risk of renal cell carcinoma. *Cancer Causes Control*, 20(8), 1451-1458. doi:10.1007/s10552-009-9371-6
- Hu, J., La Vecchia, C., Negri, E., DesMeules, M., Mery, L., & Group, C. C. R. E. R. (2009). Dietary vitamin C, E, and carotenoid intake and risk of renal cell carcinoma. *Cancer Causes & Control*, 20(8), 1451-1458.
- Hu, J., Mao, Y., & White, K. (2003). Diet and vitamin or mineral supplements and risk of renal cell carcinoma in Canada. *Cancer Causes & Control*, 14(8), 705-714.
- Huang, J., Leung, D. K.-W., Chan, E. O.-T., Lok, V., Leung, S., Wong, I., . . . Ng, C.-F. (2022). A global trend analysis of kidney cancer incidence and mortality and their associations with smoking, alcohol consumption, and metabolic syndrome. *European Urology Focus*, 8(1), 200-209.
- Jefayri, M., Grace, P., & Mathie, R. (2000). Attenuation of reperfusion injury by renal ischaemic preconditioning: the role of nitric oxide. *BJU international*, 85(9), 1007-1013.
- Jin, D. C. (2015). Major changes and improvements of dialysis therapy in Korea: review of end-stage renal disease registry. *Korean J Intern Med*, 30(1), 17-22. doi:10.3904/kjim.2015.30.1.17
- Juretic, D., Tadijanovic, M., Rekić, B., Simeon-Rudolf, V., Reiner, E., & Baricic, M. (2001). Serum paraoxonase activities in hemodialyzed uremic patients: cohort study. *Croat Med J*, 42(2), 146-150.
- Kadi, I.-E., & Dahdouh, F. (2016). Vitamin C pretreatment protects from nic-

kel-induced acute nephrotoxicity in mice. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*, 67(3), 210-215.

- Kaysen, G. A., & Eiserich, J. P. (2004). The role of oxidative stress-altered lipoprotein structure and function and microinflammation on cardiovascular risk in patients with minor renal dysfunction. *J Am Soc Nephrol*, 15(3), 538-548.
- Kim, J., Seok, Y. M., Jung, K.-J., & Park, K. M. (2009). Reactive oxygen species/oxidative stress contributes to progression of kidney fibrosis following transient ischemic injury in mice. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 297(2), F461-F470.
- Korkmaz, A., & Kolankaya, D. (2009). The protective effects of ascorbic acid against renal ischemia-reperfusion injury in male rats. *Renal failure*, 31(1), 36-43.
- Koul, V., Kaur, A., & Singh, A. P. (2015). Investigation of the role of nitric oxide/soluble guanylyl cyclase pathway in ascorbic acid-mediated protection against acute kidney injury in rats. *Mol Cell Biochem*, 406(1-2), 1-7. doi:10.1007/s11010-015-2392-4
- Kovesdy, C. P. (2022). Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney International Supplements*, 12(1), 7-11.
- Laux, T. S., Barnoya, J., Cipriano, E., Herrera, E., Lopez, N., Polo, V. S., & Rothstein, M. (2016). Prevalence of chronic kidney disease of non-traditional causes in patients on hemodialysis in southwest Guatemala. *Rev Panam Salud Publica*, 39(4), 186-193.
- Lee, J. I., Kim, M. J., Park, C. S., & Kim, M. C. (2006). Influence of ascorbic acid on BUN, creatinine, resistive index in canine renal ischemia-reperfusion injury. *J Vet Sci*, 7(1), 79-81.
- Levey, A. S., Coresh, J., Balk, E., Kausz, A. T., Levin, A., Steffes, M. W., . . . Eknoyan, G. (2003). National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Annals of internal medicine*, 139(2), 137-147.
- Levey, A. S., Eckardt, K.-U., Tsukamoto, Y., Levin, A., Coresh, J., Rossert, J., . . . Eknoyan, G. (2005). Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney international*, 67(6), 2089-2100.
- Mathew, A., Devesa, S., Fraumeni Jr, J., & Chow, W. (2002). Global increases in kidney cancer incidence, 1973–1992. *European journal of cancer prevention*, 11(2), 171-178.
- McCord, J. M. (1985). Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *New England Journal of Medicine*, 312(3), 159-163.
- Modaresi, A., Nafar, M., & Sahraei, Z. (2015). Oxidative stress in chronic kidney disease. *Iran J Kidney Dis*, 9(3), 165-179.

- Mohamed Abd, E., & Lasheen, N. N. (2014). Comparative study on the protective role of vitamin C and L-arginine in experimental renal ischemia reperfusion in adult rats. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*, 6(3), 153-165.
- Moore, S. C., Chow, W.-H., Schatzkin, A., Adams, K. F., Park, Y., Ballard-Barbash, R., . . . Leitzmann, M. F. (2008). Physical activity during adulthood and adolescence in relation to renal cell cancer. *American journal of epidemiology*, 168(2), 149-157.
- Morena, M., Cristol, J. P., Bosc, J. Y., Tetta, C., Forret, G., Leger, C. L., . . . Canaud, B. (2002). Convective and diffusive losses of vitamin C during haemodiafiltration session: a contributive factor to oxidative stress in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 17(3), 422-427.
- Morena, M., Delbosc, S., Dupuy, A. M., Canaud, B., & Cristol, J. P. (2005). Overproduction of reactive oxygen species in end-stage renal disease patients: a potential component of hemodialysis-associated inflammation. *Hemodialysis international*, 9(1), 37-46.
- Mortensen, A., & Lykkesfeldt, J. (2014). Does vitamin C enhance nitric oxide bioavailability in a tetrahydrobiopterin-dependent manner? In vitro, in vivo and clinical studies. *Nitric Oxide*, 36, 51-57.
- Murphy, D., McCulloch, C. E., Lin, F., Banerjee, T., Bragg-Gresham, J. L., Eberhardt, M. S., . . . Powe, N. R. (2016). Trends in prevalence of chronic kidney disease in the United States. *Annals of internal medicine*, 165(7), 473-481.
- National Kidney Foundation. Chronic kidney disease (CKD). <https://www.kidney.org/atoz/content/about-chronic-kidney-disease>, 2022 (accessed 21 July 2022)
- Ngo, B., Van Riper, J. M., Cantley, L. C., & Yun, J. (2019). Targeting cancer vulnerabilities with high-dose vitamin C. *Nature Reviews Cancer*, 1.
- Nguyen-Khoa, T., Massy, Z. A., De Bandt, J. P., Kebede, M., Salama, L., Lambrey, G., . . . Thevenin, M. (2001). Oxidative stress and haemodialysis: role of inflammation and duration of dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant*, 16(2), 335-340.
- Ohno, I., Yamaguchi, Y., Saikawa, H., Uetake, D., Hikita, M., Okabe, H., . . . Hosooya, T. (2009). Sevelamer decreases serum uric acid concentration through adsorption of uric acid in maintenance hemodialysis patients. *Internal Medicine*, 48(6), 415-420.
- Ozturk, O., Ustebay, S., Eroglu, H. A., Gunay, M., Adali, Y., Donmez, I., & Erbas, M. (2017). An experimental study of ascorbic acid effects in acute renal failure under general anesthesia. *Acta Cir Bras*, 32(10), 853-861. doi:10.1590/s0102-865020170100000007
- Paller, M. S. (1988). Hemoglobin-and myoglobin-induced acute renal failure in rats: role of iron in nephrotoxicity. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 255(3), F539-F544.

- Parkin, D. M., Pisani, P., & Ferlay, J. (1999). Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*, 49(1), 33-64.
- Pawlak, K., Pawlak, D., & Mysliwiec, M. (2007). Impaired renal function and duration of dialysis therapy are associated with oxidative stress and pro-atherogenic cytokine levels in patients with end-stage renal disease. *Clin Biochem*, 40(1-2), 81-85. doi:10.1016/j.clinbiochem.2006.09.001
- Penczynski, K. J., Krupp, D., Bring, A., Bolzenius, K., Remer, T., & Buyken, A. E. (2015). Relative validation of 24-h urinary hippuric acid excretion as a biomarker for dietary flavonoid intake from fruit and vegetables in healthy adolescents. *European journal of nutrition*, 1-10.
- Pischon, T., Lahmann, P. H., Boeing, H., Tjønneland, A., Halkjær, J., Overvad, K., . . . Trichopoulou, A. (2006). Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *International journal of cancer*, 118(3), 728-738.
- Prineas, R. J., Folsom, A. R., Zhang, Z. M., Sellers, T. A., & Potter, J. (1997). Nutrition and other risk factors for renal cell carcinoma in postmenopausal women. *Epidemiology*, 31-36.
- Putri, A. Y., & Thaha, M. (2014). Role of oxidative stress on chronic kidney disease progression. *Acta Med Indones*, 46(3), 244-252.
- Raimann, J. G., Levin, N. W., Craig, R. G., Sirover, W., Kotanko, P., & Handelman, G. (2013). *Is vitamin C intake too low in dialysis patients?* Paper presented at the Seminars in dialysis.
- Ratliff, B. B., Abdulmahdi, W., Pawar, R., & Wolin, M. S. (2016). Oxidant mechanisms in renal injury and disease. *Antioxidants & redox signaling*, 25(3), 119-146.
- Reliene, R., Fischer, E., & Schiestl, R. H. (2004). Effect of N-acetyl cysteine on oxidative DNA damage and the frequency of DNA deletions in atm-deficient mice. *Cancer research*, 64(15), 5148-5153.
- Rodrigo, R., Gonzalez, J., & Paoletto, F. (2011). The role of oxidative stress in the pathophysiology of hypertension. *Hypertens Res*, 34(4), 431-440. doi:10.1038/hr.2010.264
- Semenza, G. L. (2003). Targeting HIF-1 for cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*, 3(10), 721.
- Sevgi, K., Tepe, B., & Sarikurkcu, C. (2015). Antioxidant and DNA damage protection potentials of selected phenolic acids. *Food and Chemical Toxicology*, 77, 12-21.
- Shareck, M., Rousseau, M.-C., Koushik, A., Siemiatycki, J., & Parent, M.-E. (2017). Inverse association between dietary intake of selected carotenoids and vitamin C and risk of lung cancer. *Frontiers in oncology*, 7, 23.
- Sharifi, N., & Farrar, W. L. (2006). Perturbations in hypoxia detection: a shared link between hereditary and sporadic tumor formation? *Medical hypotheses*, 66(4), 732-735.

- Sharoni, Y., Linnewiel-Hermoni, K., Khanin, M., Salman, H., Veprik, A., Danilenko, M., & Levy, J. (2012). Carotenoids and apocarotenoids in cellular signaling related to cancer: a review. *Molecular nutrition & food research*, 56(2), 259-269.
- Smoke, T., & Smoking, I. (2004). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. *IARC, Lyon*, 1-1452.
- Stamatelou, K. K., Francis, M. E., Jones, C. A., Nyberg Jr, L. M., & Curhan, G. C. (2003). Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976–1994. *Kidney international*, 63(5), 1817-1823.
- Stamatelou, K. K., Francis, M. E., Jones, C. A., Nyberg, L. M., & Curhan, G. C. (2003). Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976–1994. *Kidney international*, 63(5), 1817-1823.
- Sung, C. C., Hsu, Y. C., Chen, C. C., Lin, Y. F., & Wu, C. C. (2013). Oxidative stress and nucleic acid oxidation in patients with chronic kidney disease. *Oxid Med Cell Longev*, 2013, 301982. doi:10.1155/2013/301982
- Traxer, O., Huet, B., Poindexter, J., Pak, C. Y., & Pearle, M. S. (2003). Effect of ascorbic acid consumption on urinary stone risk factors. *The Journal of urology*, 170(2), 397-401.
- Ustundag, S., Yalcin, O., Sen, S., Cukur, Z., Ciftci, S., & Demirkan, B. (2008). Experimental myoglobinuric acute renal failure: the effect of vitamin C. *Ren Fail*, 30(7), 727-735. doi:10.1080/08860220802212965
- Vasudevan, V., Samson, P., Smith, A. D., & Okeke, Z. (2017). The genetic framework for development of nephrolithiasis. *Asian journal of urology*, 4(1), 18-26.
- Wilson, J. X. (2013). Evaluation of vitamin C for adjuvant sepsis therapy. *Antioxidants & redox signaling*, 19(17), 2129-2140.
- World Health Organization. Cancer. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>, 2022 (accessed 15 August 2022).
- Wolk, A., Lindblad, P., & Adami, H.-O. (1996). Nutrition and renal cell cancer. *Cancer Causes & Control*, 7(1), 5-18.
- Yilmaz, M. I., Saglam, M., Caglar, K., Cakir, E., Sonmez, A., Ozgurtas, T., . . . Acikel, C. (2006). The determinants of endothelial dysfunction in CKD: oxidative stress and asymmetric dimethylarginine. *American Journal of Kidney Diseases*, 47(1), 42-50.
- Young, J. I., Zuchner, S., & Wang, G. (2015). Regulation of the Epigenome by Vitamin C. *Annu Rev Nutr*, 35, 545-564. doi:10.1146/annurev-nutr-071714-034228
- Zhang, K., Liu, L., Cheng, X., Dong, J., Geng, Q., & Zuo, L. (2011). Low levels of vitamin C in dialysis patients is associated with decreased prealbumin and increased C-reactive protein. *BMC nephrology*, 12(1), 18.
- Zhu, Y. B., Zhang, Y. P., Zhang, J., & Zhang, Y. B. (2016). Evaluation of Vitamin C Supplementation on Kidney Function and Vascular Reactivity Following Renal Ischemic Injury in Mice. *Kidney Blood Press Res*, 41(4), 460-470. doi:10.1159/000443447

BÖLÜM 10

DIABETES MELLITUS VE PERİODONTAL SAĞLIK

Betül KARAAĞAÇ¹, Sibel Kayaaltı Yüksek²

1 Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti AD., Afyonkarahisar, karaagacbetull@gmail.com, Orcid ID: 0000-0002-5629-4357

2 İstanbul Okan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji AD., İstanbul, sibelkayaalti@hotmail.com, Orcid ID: 0000-0001-5817-540X

Diabetes mellitus (DM) insülin sekresyonunda tam ya da kısmi eksiklik, insülinin etkisinde bozukluk ya da her iki durumun eşlik ettiği kan seviyesinde yüksek glikoz (hiperglisemi) ile karakterize kompleks ve kronik bir hastalıktır. DM glikoz metabolizmasının yanı sıra yağ ve protein metabolizmalarını da etkilemektedir.¹ Uluslararası Diabet Federasyonu'nun raporlarına göre 2015 yılında dünya genelinde diabetik hasta sayısı 415 milyon olduğu belirtilmiştir. Gelecekte bu sayının daha da artacağı ve 2040 yılı tahminlerine göre her 10 yetişkinden birinin (642 milyon) DM hastası olacağı tahmin edilmektedir.² Kronik hiperglisemi uzun dönemde kalp, böbrek ve göz gibi vücudun pek çok organında hasara yol açmaktadır. Amerikan Diabet Birliği tarafından 1998 yılında DM 4 grupta sınıflandırılmıştır. DM bu sınıflamaya göre Tip 1 DM, Tip 2 DM, diğer spesifik tipler ve gestasyonel DM olmak üzere kategorilendirilmektedir.³

Diabetes Mellitusun Fizyolojisi ve Patofizyolojisi

Glikoz yiyeceklerin sindirimi ile vücuda alınmakta ve kan dolaşımına katılmaktadır. Glikoz hücrelerin enerjisini, gelişimini, bakımını ve ihtiyaçlarını karşılamaktan sorumludur.⁴ Vücut içerisine alınan glikozun kandaki seviyeleri birçok hormon tarafından düzenlenmektedir. Bu hormonlardan en önemlisi insülin dir. İnsülin kan şekerini düşürülmesini sağlayan tek hormondur.⁵ Pankreasta bulunan Langerhans adacıklarındaki β hücrelerinden salgınır.⁶ İnsülin, antagonistleri olan glukagon, kortizol, katekolaminler ve büyüme faktörleri ile kandaki glikoz konsantrasyonunu sabit değerde tutmaktan sorumludur.⁵ İnsülin bu fonksiyonunu periferik dokular olan kas ve yağ dokularındaki hücrelerin içerisine glikoz girişini sağlayarak ya da karaciğerde ve kaslarda glikozun glikojen olarak depolanmasında görev olarak sağlamaktadır. Ayrıca insülin, hücrelerin aminoasit ve potasyum alınımında, deoksiribonükleik asit (DNA) replikasyonunda, çeşitli enzimlerin modifikasyonunda ve yağ asidi sentezinde görev almaktadır.⁷ İnsülinin salgınımı kan dolaşımındaki yüksek glikozla aktive olmaktadır. Plazmada kısa yarı ömrü olan insülinin kandaki glikoz değerini sabit tutabilmesi için hızlı bir salgınımı olması gerekmektedir. Fizyolojik metabolizmada bu ani hipoglisemi ve hiperglisemi durumları kolayca düzene sokulabilir. Ancak DM hastalarında insülin üretimindeki eksiklik ya da fonksiyonundaki değişiklikler nedeniyle kandaki glikoz olması gereken seviyede tutulamaz ve hastalarda kronik hiperglisemi ile sonuçlanır.⁶ Kronik hiperglisemi nedeni ile hastaların dokularında proteinlerin, lipidlerin ya da nükleik asitlerin enzimatik olmayan glikasyonu ile ileri glikasyon son ürünleri (AGE) oluşur.⁸ Tip 1 ve Tip 2 DM hastalarında serum konsantrasyonunda artmış AGE oluşumu izlenmektedir (Şekil 1). AGE'ler vücut metabolizmasında proteinlerin çapraz bağlanmasına ya da reseptörleri (RAGE) ile birleşerek kollajen gibi proteinlerin yaşlanma sürecine katkıda bulunurlar ve kollajenin onarım ve yenilenmesi azaltır-

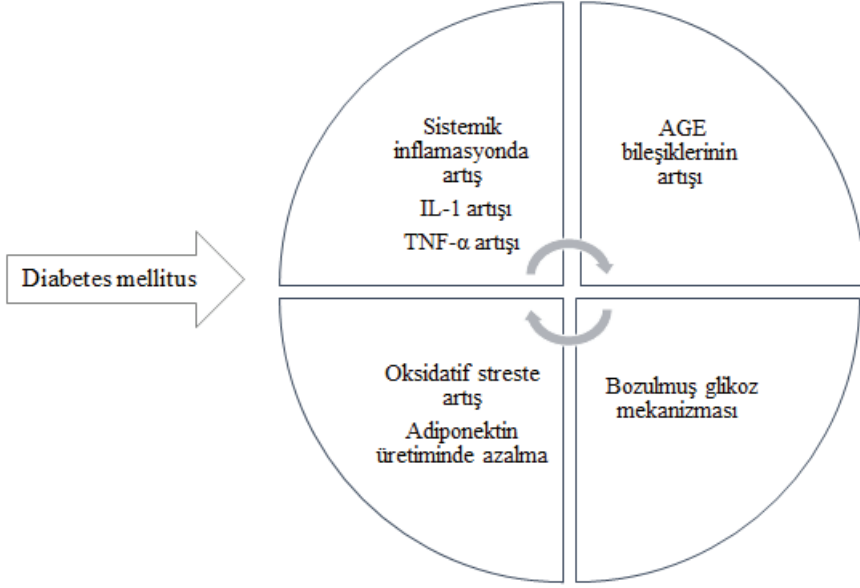
lar.⁹ AGE'ler biriktikleri dokularda yapısal değişikliklere neden olarak enzimatik parçalanmalara direnç gösterirler ve dokuların yenilenmesine engel olmaktadır.⁴ Ayrıca AGE'ler spesifik reseptörleri olan dokularda reseptörlerine bağlanarak çeşitli sitokinlerin sentezine ve salınmasına neden olurlar. Bu sitokinler C-reaktif protein (CRP) salınmasında etkili olarak vücuttaki var olan inflamasyonun daha da artmasına sebep olur.¹⁰ AGE'ler DM'nin komplikasyonlarında ana rol oynar.¹¹ DM'de görülen vasküler komplikasyonların ve kronik inflamasyon durumunun sebebi olarak açıklanmaktadır. Büyük damarlarda inflamasyona cevap olarak proinflamasyonu sağlayan tümör nekrotizan faktör- α (TNF- α), interlökin 1 (IL-1), vasküler hücre adezyon molekülleri ve E-selektin sitokinlerinde artış olur. Artmış proinflamatuvar sitokinlere karşı lökositlerin damar duvarlarına göçünü sağlayan monosit kemotaktik protein 1 (MCP-1) ve makrofaj inflamatuvar protein 1 α (MIP-1 α) gibi kemokinler uyarılarak inflamasyona verilen yanıtın şiddeti artar. IL-18'in aktivasyonu metabolizmada oluşan komplikasyonların nedenlerinden biri sayılmaktadır. IL-18 doğuştan var olan immün cevabın düzenleyicisi proinflamatuvar bir sitokindir. DM ve koroner arter hastalığı olan hastalarda, DM olmayan hastalara göre daha yüksek oranlarda inflamasyon belirteçleri ve adezyon molekülleri saptanmıştır. Bu yüksek seviyeler kardiyovasküler hastalık prognozunda rol oynar.¹²⁻¹⁴

DM'da artan proinflamatuvar sitokinlerden biri olan TNF- α insülin direncinin başlamasında ve ilerlemesinde önemli rol oynamaktadır. Vücutta %50 yağ dokusu, %50 kan hücresi, endotel hücre, makrofaj içeren endokrin organ olan adipoz doku adiponektin üretimini sağlar.¹⁵ Adiponektin TNF- α 'ya karşı antagonist etki sağlayan anti-diabetik ve antiinflamatuvar görevi olan önemli bir ajandır. Artmış TNF- α üretimi adiponektin salınımını inhibe eder ve DM tablosunun oluşumunda rol oynar (Şekil 1).^{16,17}

Hipergliseminin sebep olduğu diğer bir değişiklik mitokondride artmış süperoksit üretimidir.¹⁸ Süperoksitlerin artışı, hücresel antioksidan savunmayı azaltmakta ve etkilenmiş hücre ve dokuların oksidatif zarara daha yatkın olmasına sebep olmaktadır.¹⁹ Artmış hücre içi süperoksitler nedeniyle oluşan inflamasyon DM'nin komplikasyonlarının oluşumuna katkıda bulunur.²⁰ Ayrıca artan oksidatif stresin insülin salınımını inhibe ettiği ve insülin direnciyle ilişkili olduğu belirtilerek DM için çift yönlü rol oynadığı belirtilmiştir.

Düşük insülin seviyelerinden dolayı lipoproteinleri parçalayan lipoprotein lipaz enzimi inhibe edilir.²¹ Plazmada uzun zincirli yağ asitlerinden dolayı lipotoksisite görülebilmektedir. Lipotoksisite sıklıkla insülin direncini artırır ve pankreastaki β hücrelerinin apoptozuna neden olabilmektedir. Hepatosit ve kas hücreleri, aşırı miktardaki yağ asitle-

rinden olumsuz etkilenmekte ve inflamatuvar yolların aktive olmasını, apoptozu ve reaktif oksijen türlerinin salınımını artırmaktadır.^{22,23}



Şekil 1: DM'nin patofizyolojisi

Diabetes Mellitusun Komplikasyonları

DM'nin komplikasyonları akut ve kronik olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.²⁴⁻²⁶

Akut Komplikasyonlar

- Diabetik Ketoasidoz
- Hiperosmolar Hiperglisemik Durum
- Hipoglisemi

Kronik Komplikasyonları

- Diabetik Retinopati
- Diabetik Nöropati
- Diabetik Nefropati
- Vasküler Komplikasyonlar
- Bozulmuş Yara İyileşmesi
- Periodontal Hastalıklar

Diabetes Mellitusun Oral Komplikasyonları

DM hastalarında oral komplikasyonlar genellikle diabet kontrolsüz olduğunda görülür. Hiperglisemi kontrol altında tutulduğunda oral komplikasyonların daha az görüldüğü belirtilmiştir.^{27,28} Diabetik hastalarda başlıca oral değişiklikler mukoza kurulukları, yanan ağız ya da yanan dil ve tükürük akışında azalma olarak sayılabilir. Oral florada ise candida albicans, hemolitik streptokok ve stafilokokların baskın hale geldiği belirtilmiştir. Bu değişiklikler iyi kontrol edilen DM hastalarında daha az sayıda ya da daha az şiddette gözlenmektedir.²⁹

Diabetik hastalarda görülen tükürük akışından azalmanın sebebi DM'nin belirtilerinden olan idrara sık çıkma ile vücutta sıvı azalması ya da ilaç kullanımına bağlı olduğu düşünülmektedir.⁴ Tükürük akışında azalma sebebiyle yutkunma ve konuşma güçlükleri görülebilmekte ve hastanın hayat kalitesini düşürmektedir.³⁰ DM hastalarında görülen yanan ağız sendromunun da sebebi tükürük akışında azalma olduğu belirtilmiştir. Hastalardaki yanma hissi karıncalanma, şimşek çakması ya da bıçak saplanır tarzda görülebilmektedir. Ayrıca tükürük akışının azalması ile tükürüğün antimikrobiyal etkisi de azalmakta ve diabetik hastaların mantar ve bakteri gibi enfeksiyonlara yatkın hale gelmesine neden olmaktadır. Fırsatçı mantar enfeksiyonları diabetik olmayan hastalara göre %27 oranında daha fazla görülmektedir.^{25,31} DM'de görülen tükürük akışında azalmanın Sjögren sendromunun sebep olduğu ağız kuruluğu ile aynı etkiye sahip olduğu varsayılmaktadır.^{32,33}

Diabetik hastalarda fissür dil, coğrafik dil, tekrarlayan aftöz stomatitler ve liken planus gibi oral mukoza lezyonlarının görülme sıklığında artış görülmüştür. Oral liken planus ve DM arasında ilişki olduğu kabul edilmiştir ancak bu ilişki net olarak kanıtlanmamıştır.³⁴ Diabetik hastaların kullandıkları ilaçlara bağlı olarak ağız içerisinde likenoid reaksiyonlar görüldüğü öne sürülmektedir.^{35,36} Oral liken planus Tip 1 DM hastalarında daha sık görülmektedir bunun sebebi Tip 1 DM'nin altta yatan otoimmün mekanizması olduğu açıklanmıştır.²⁵ Diğer bir yandan DM ile oral prekanseröz lezyonlar arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.³⁷

DM hastalarında tekrarlayan ve çoklu periodontal abseler, ödemli dişetleri, alveolar kemikte hızlı rezorpsiyon, iyileşmede gecikmeler ve kontrolsüz periodontal hastalıkların görülme sıklığı artmıştır (Şekil 2). DM hastalarında sık gelişen periodontal abseler periodontal hastalığın önemli bir belirteçidir.^{26,38}

Diabetik bireylerde sağlıklı kişilere göre periodontal hastalığa yakalanma olasılığının daha yüksek olduğu ve periodontal dokularda hızlı bir yıkım olduğu belirtilmiştir.²⁶ Periodontal dokulardaki artmış yıkımın sebebi DM'ye bağlı artmış inflamatuvar sitokin salınımının periodontal do-

kularda değişikliklere yol açması, periodontal dokularda patojenlere karşı değişen yanıt ve bağışıklık mekanizmasındaki değişiklikler olduğu belirtilmiştir.³⁹⁻⁴²

Şekil 2: DM'de görülen oral komplikasyonlar^{25,43}

Diabet- Diş Çürüğü İlişkisi	Diabet- Periodontal Hastalık İlişkisi	Diabet- Oral Mukoza İlişkisi
<ul style="list-style-type: none"> • Tükürüğün tamponlama kapasitesinde azalma • Tükürükte glikoz konsantrasyonunda artış • Tükürüğün antibakteriyel etkisinde azalma • Karyojenik bakterilerde artış • Demineralizasyonda artış • Remineralizasyonda azalma 	<ul style="list-style-type: none"> • Periodontitis • Dişeti hiperplazileri • Saplı ve sapsız dişeti polipleri • Dişlerde mobilitede artış • Tekrarlayan periodontal abseler • Ataşman ve kemik kaybı 	<ul style="list-style-type: none"> • Yanan ağız sendromu • Hiperkeratoz, eritroplaki, lökoplaki • Oral kandidiyazis • Yara iyileşmesinde bozukluklar • Dili etkileyen lezyonlar (median rhomboid glossit, coğrafik dil, psödomembranöz glossit) • Oral liken planus

Periodontal Hastalık ve Diabetes Mellitus Arasındaki Çift Yönlü İlişki

Periodontal hastalıklar, periodontal dokuların hasar görülmesine bağlı olarak bağ dokusunda ataşman kaybı, etkilenmiş dişlerde patolojik cep oluşumu ve alveolar kemik kaybı ile sonuçlanabilen kronik ve inflamatuvar hastalıklardır.²⁶ Konak cevabındaki farklılıklar her periodontitis hastasında yıkımın aynı seviyede olmamasını ve hastalığın seyrinin aynı olmamasını açıklamaktadır. Bu sebeple hastalarda farklı klinik tablolar görülmektedir. Konak cevabı kalıtsal, çevresel, kazanılmış faktörlerden ve sistemik hastalıklardan etkilenmektedir.^{44,45}

Periodontal hastalıkların primer etiyolojik faktörü mikrobiyal dental plaktır. Bakteriyel plak konak inflamatuvar sürecin indüklenmesinden sorumlu tutulmaktadır. Mikrobiyal dental plakta bulunan patojenler salgıladıkları enzimler ile periodontal yıkıma neden olmaktadır. Ayrıca patojenlerin lipopolisakkarit gibi virülans faktörleri ile konak hücrelerini uyarıp doku yıkımına neden olduğu düşünülmektedir. Gram negatif bakterilerin hücre duvarındaki lipopolisakkaritler endotoksin, IL-6, IL-1, prostoglandin E2 (PGE2) gibi inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına neden olarak

konak cevabını başlattıkları belirtilmektedir.⁴² Konak cevabıyla dişeti oluğunda makrofaj ve lenfositler aktive olarak immün cevap tetiklenmekte ve yıkım mekanizmaları indüklenmektedir.^{26,46} Bu sitokinlerin üretimiyle matriks metalloproteinaz (MMP) salınımı kollajenin parçalanmasına, alveolar kemiğin rezorbe olmasına ve bağ doku harabiyetine neden olarak periodontitis gelişmesine sebep olmaktadır.⁴²

Periodontal hastalıklarda artmış serum CRP'si, IL-6 ve fibrinojen seviyelerinden dolayı sistemik kronik inflamatuvar durumları indükleme ya da DM gibi kronik inflamatuvar durumun kontrolünün zorlaşmasına neden olabilmektedir. İleri periodontitis hastalarında periodontal inflamasyon sebebiyle artan proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1, TNF- α ve PGE2) sistemik dolaşıma rahatça geçebileceği ve hastaların genel sağlığını etkileyebileceği belirtilmiştir.⁴⁷

Diabetik kişilerde periodontal hastalık insidansında artış ya da periodontal hastalığın şiddetinde artış olduğu kabul edilmiştir. Bu nedenle periodontal hastalıkların bulguları DM'nin altıncı komplikasyonu olarak kabul edilmiştir.²⁶ Her iki hastalığında birer kronik enfeksiyon olması sebebiyle periodontal hastalık ve DM'nin ortak patogenezinde sistemik ve lokal inflamatuvar değişikliklere artmış yanıt olduğu düşünülmektedir.^{47,48}

Diabetes Mellitusun Periodonsiyum ve Periodontal Hastalıklara Etkisi

DM'nin periodontal dokulara ve periodontal hastalıklara etkisi ve periodontal hastalığın DM ile çift yönlü ilişkisi pek çok çalışmada incelenmiştir. Kontrolsüz DM hastalarında daha erken yaşta periodontal hastalıkların görülmesi, periodontal hastalıkların daha yüksek şiddette seyretmesi, periodontal tedaviye cevabın düşük olması ve periodontal hastalığa bağlı artmış diş kayıpları görülmesi nedeniyle 2017 Periodontal Hastalıklar Sınıflamasına göre DM periodontal hastalıklar için risk faktörü olarak kabul edilmiştir.^{49,50} DM'nin periodontal sağlık üzerine etkisini inceleyen araştırmacılar glisemik kontrolü kötü olan hastalarda periodontal sağlığın olumsuz etkilendiğini belirtmişlerdir.^{51,52} Nascimento ve ark.'nın⁵³ 13 çalışmayı dahil ederek yaptıkları meta analizde DM'nin periodontitis insidansını ve ilerlemesini %86 artırdığı gösterilmiştir. Oliver ve ark.⁵⁴ ve Goteiner ve ark.⁵⁵ DM hastalarında periodontal hastalık insidansında artış olduğunu belirtmişlerdir. Seppala ve ark.⁵² glisemik kontrolü kötü olan hastalarda glisemik kontrolü iyi olan hastalara göre daha fazla dişeti inflamasyonu ve sondalamada kanama tespit etmişlerdir. Gomez-Moreno ve ark.⁵⁶ yüksek HbA1c seviyeleri olan kontrolsüz DM hastalarında sondalamada kanama ve krestal kemik kaybında artış olduğunu belirtmişlerdir. Collin ve ark.⁵⁷ yaptıkları iki-üç yıllık uzun dönem takipli bir diğer çalışmada şiddetli periodontitisi olan Tip 2 DM hastalarında HbA1c değeri %0,5 artarken,

periodontal hastalık şiddeti az olan ya da periodontal hastalığı olmayan diabetik hastalarda HbA1c seviyesinin insülin ilacından bağımsız olarak %0,9 azaldığını bildirmişlerdir.

DM, periodontal hastalıkların primer etkeni değildir ancak periodontal hastalıklar için risk faktörü olarak değerlendirilmektedir.⁴⁹ Periodontal hastalıkların 2017 sınıflamasına göre DM'deki glisemik seviye periodontitisin derecesini etkilemektedir.^{49,50} 2017 sınıflamasına göre DM tanısı konulmamış ya da normal glisemik düzeyi olan gruplar 'Derece A' yaş düzeyde ilerleme oranı, glikozile hemoglobin (HbA1c) değeri < %7 ise 'Derece B' orta düzeyde ilerleme oranı ve HbA1c değeri ≥ 7 ise 'Derece C' hızlı ilerleme oranı olarak kabul edilmektedir.^{50,58}

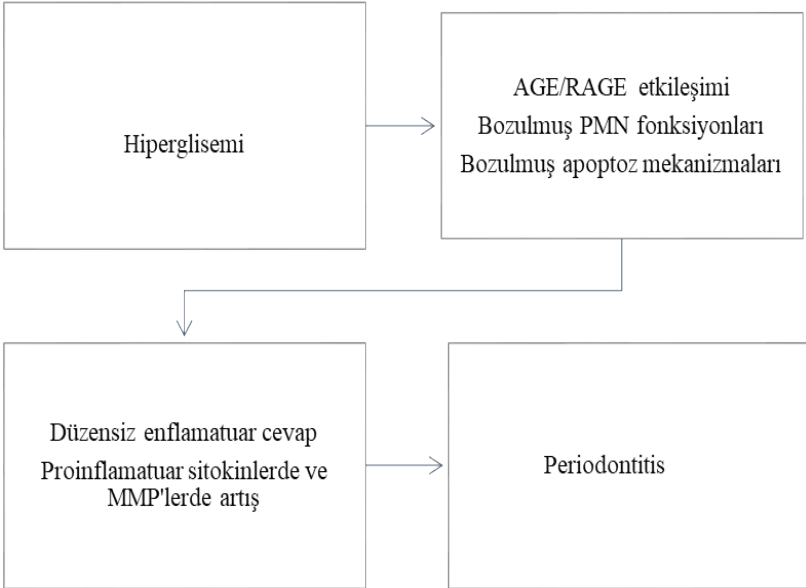
DM hastalarında periodontal hastalıklar için karakteristik fenotip belirtilmemektedir. Bu nedenle DM ile ilişkili periodontal hastalıklar ayrı bir hastalık olarak kabul edilmemektedir.⁵⁸ DM'ye bağlı oluşan patolojilerden dolayı periodontal hastalıklara yatkınlık artmaktadır. DM konak cevabında değişikliklere, kollajen metabolizmasında değişikliklere, oral florada değişikliklere, polimorfonükleer lökositlerin (PMN) fonksiyonlarında değişikliklere ve yara iyileşmelerinde bozukluklara neden olarak periodontal hastalıklara yatkınlığı artırmaktadır.²⁹ Diabetik hastalar diş hekimlerine başvurduklarında genellikle artmış periodontal inflamasyon, artmış cep derinliği, artmış kemik ve ataşman kaybı ile birlikte diş kayıpları teşhis edilebilmektedir.⁵⁹ Diabette glisemik kontrolün derecesi periodontal hastalığın şiddetiyle doğru orantılıdır. Glisemik kontrolü kötü olan diabetik hastalarda artmış periodontal yıkım ve şiddetli gingival inflamasyon gözlenmektedir.^{52,60-62}

DM hastalarında kan ve dişeti oluğu sıvısındaki artmış olan glikozun oral florayı değiştirmesi ile periodontal hastalık oluşumuna katkıda bulunan bakterilerin niteliklerinde değişiklikler görülmektedir. Tip 1 DM ve periodontitis hastalarında subgingival floralarında ağırlıklı olarak *Campylobacter*, *Anaerobic vibrios*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis* tespit edilmiştir. Bu patojenler diabetik hastalarda diabetik olmayan kişilere göre sayıca daha sık görülür. Periodontal patojenlerdeki bu değişikliklerin tam etkisi belirlenmemiştir. DM hastalarında immünoglobulin A (IgA), IgM, IgG seviyelerinde değişiklikler görülmemiştir.^{29,59}

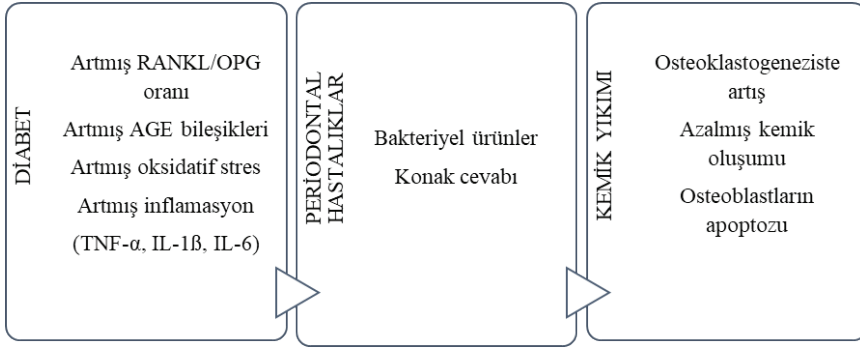
Diabetik hastaların enfeksiyonlara yatkınlıkları PMN eksikliği, monosit, nötrofil ve makrofajlar gibi savunma hücrelerinin fonksiyonlarında değişiklikler, bozulmuş adezyonları ya da fagositoz mekanizmalarındaki defektler ile ilişkilidir.⁶³ Bakterilere karşı bu savunma mekanizmaları etkilendiğinde bakterilerin proliferasyonu kolaylaşarak periodontal inflamasyona neden olur.^{64,65} DM nötrofillerin adezyonunun ve fagositozu-

nun bozulmasına neden olarak bakterilerin proliferasyonunu kolaylaştırır (Şekil 3).⁶⁵ DM'de makrofaj ve monositlerde aşırı yanıt oluşumu görülmektedir.^{66,67} Monosit ve makrofajlarında görülen bu aşırı yanıtlar AGE bileşiklerinin artışı ve RAGE ile etkileşimleri nedeniyle olduğu düşünülmektedir.^{66,68} AGE'lerin makrofaj ve monositlerde bulunan reseptörleriyle etkileşimi TNF- α , IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınmasında artışa sebep olur.^{66,69} Bu sitokinlerin artışı DM hastalarında enfeksiyona yanıtın artışına ve periodontal hastalıkların şiddetinin artışına neden olmaktadır.^{66,69} Dişeti oluğu sıvısındaki bu sitokinlerin seviyesi hastaların glisemik kontrolüyle ilişkili olduğu savunulmuştur. Engebretson ve ark.'nın⁷⁰ diabetik hastalarda yaptıkları çalışmada HbA1c düzeyi %8'den fazla olanlarda HbA1c değeri %8'den az olanlara göre dişeti oluğu sıvısında IL-1 β miktarının yaklaşık 2 kat daha fazla olduğu belirtmişlerdir.

Periodontal dokuların onarımından sorumlu esas hücre olan fibroblastlar hiperglisemik ortamlarda normal fonksiyonlarını gösteremedikleri için periodontal iyileşmeyi etkilemektedirler.⁷¹ Fibroblastlar tarafından üretilen kollajen, MMP enzimleri tarafından hızla bozunmaya yatkın hale gelmektedir. MMP'lerin üretimi DM'de artar.⁶⁶ DM'de artan AGE oluşumları nedeniyle kollajen metabolizması bozulmakta ve periodontal dokular yıkıma daha yatkın hale gelmektedir (Şekil 3).⁷²



Şekil 3: DM'nin periodontitis oluşumuna neden olan patolojileri⁷²



Şekil 4: DM'nin periodontal hastalıklardaki kemik yıkım mekanizması⁷³

DM kemik formasyonunu ve kemik rezorpsiyonunu etkilemektedir.⁷⁴ Kronik periodontitisi olan Tip 1 DM hastaları sistemik olarak sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında artmış reseptör aktivatör nükleer kappa B ligandı (RANKL)/osteoprotegerin (OPG) oranı rastlanmıştır.⁷⁵ RANK (reseptör nükleer kappa B) osteoklastlarda bulunan reseptörleri RANKL'a bağlandıklarında kemik yıkımına neden olmaktadır.⁷⁴ OPG kemik yıkımını engelleyen proteindir. OPG'nin RANKL'a bağlanması durumunda RANK kendi reseptörüne bağlanmadığından osteoklast oluşumu ve kemik rezorpsiyonu engellenir. Tip 2 DM ve zayıf glisemik kontrolü olan (HbA1c değeri \geq %8) hastalarda RANKL/OPG oranının arttığı gösterilmiştir. Ayrıca periodontitisin şiddeti ile RANKL/OPG oranı arasında pozitif bir korelasyon olduğu belirtilmiştir.^{76,77} DM'nin inflamasyonlu bölgelerde osteoklast sayısını artırdığı belirtilmiştir. Tip 2 DM sıçanlarında osteoklast sayısında artış olduğu gözlenmiştir. Osteoklast sayılarının ve RANKL/OPG oranının artması DM'ye bağlı AGE ve oksidatif stres seviyelerinin artmasıyla olduğu belirtilmiştir (Şekil 4).^{73,74,78,79}

Kötü kontrol edilen diabetik hastalarda kemik kayıpları ileri seviyede görülebilmektedir. Taylor ve ark.'nın⁸⁰ yaptıkları 2 yıllık uzun takipli bir çalışmada kontrolsüz Tip 2 DM hastalarında, diabetik olmayan bireylere göre alveolar kemik kaybının 4,2 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir. Glisemik kontrolün derecesi alveolar kemik kaybı için risk faktörü olduğunu, bu riskin glisemik kontrolü kötü olan hastalar için daha fazla olduğunu belirtmişlerdir.

DM'nin periodontal hastalık ile ilişkisi incelendiğinde Tip 1 DM çocuklarında ve ergenlerinde gingivitis prevalansı, diabetik olmayanlara göre yaklaşık 2 kat daha fazla olduğu görülmüştür.⁸¹ Ayrıca Tip 2 DM erişkinlerinde gingivitis prevalansı incelendiğinde diabetik hastaların %64'ünde gingivitis teşhis edildiği, DM olmayan hastaların ise %50'sinde

gingivitis teşhis edildiği raporlanmıştır.⁸² Orbak ve ark.'nın⁸³ yaptıkları çalışmaya göre yaşları 5 ile 9 arasında değişen diabetik çocuklar ile diabetik olmayan çocukların gingival indeks değerleri karşılaştırıldığında, diabetik olanlarda ölçülen ort. gingival indeks skorunun 1,54; kontrol grubunda ise değer 1,14 olduğu belirlenmiştir. Yaşları 10 ile 14 arasında değişen gruplar karşılaştırıldığında diabetik hastaların gingival indeksinin ort. 1,98 olduğu, diabetik kontrol grubunda ort. 1,17 olduğu belirlenmiş ve bu değerlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu belirtmişlerdir. DM'nin periodontitis üzerine etkisi incelendiğinde kontrolsüz diabetik olan yetişkinlerde diabetik olmayanlara göre periodontitis insidansında 2-3 kat arasında artış olduğu belirtilmiştir.⁸⁴ DM ve ataşman kaybı arasındaki ilişki inceleyen Lalla ve ark.⁸⁵ DM olmayan hastalar ile Tip 1 DM hastalarının ataşman kaybını karşılaştırdıklarında risk oranının 3,84 kat daha fazla olduğu belirtmişlerdir. Yapılan çalışmalarda klinik ataşman kaybı ile DM arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirtilmiştir.^{86,87}

Periodontal Hastalığın Diabetes Mellitus Üzerine Etkisi

Periodontal hastalık kronik bir inflamasyon sürecinden sorumlu olduğundan hastada var olan başka bir sistemik durumu olumsuz yönde etkilemektedir.⁸⁸ Bu sebeple periodontal enfeksiyonlar diabetik hastalarda insülin direncinde artışa neden olmakta, glisemik kontrolü olumsuz etkilemekte ve DM'nin kontrol altına alınmasını zorlaştırabilmektedir.⁸⁹ Periodontal hastalığa sahip diabetik hastalarda, periodontal hastalık şiddeti az olan ya da periodontal hastalığı olmayan hastalara göre DM'ye ait komplikasyonlar sıklıkla görülmektedir.⁹⁰ Şiddetli periodontitisi olan hastalar ile hafif periodontal hastalığı olan ya da periodontal hastalığı olmayan DM hastaları karşılaştırıldığında şiddetli periodontitisi olan DM hastalarında iskemik kalp hastalığına bağlı ölüm oranı 2,3 kat, diabetik nefropatiden ölüm oranı 8,5 kat, kalp-böbrek hastalığına bağlı ölüm oranı ise 3,5 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir.⁹¹ Periodontal hastalıklardaki *P.gingivalis* gibi bakteriyel patojenler diabetik olan hastalarda diabetik olmayanlara göre TNF- α üretimini daha fazla uyarırlar. TNF- α insülin reseptörü olan tirozin kinaz substrat-1'in aktive olmasını engelleyerek insülin direncinin artmasına neden olur.⁹² İnsülin direnci glikozun hedef hücrelere girişine engel olduğundan hiperglisemi gelişmektedir. Ayrıca inflamatuvar mediatörlerden özellikle TNF- α ve IL-6'nın lokal olarak artışı insülin direncini artırdığı belirtilmiştir. Bu sitokinlerin artmasına katkıda bulunduğu için periodontal hastalıkların DM'nin ortaya çıkmasına katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir.⁹³ Humoral yanıtları kontrol eden IL-10 ve dönüştürücü büyüme faktör, hücresel yanıtları kontrol eden IL-2 ve interferon (IFN) gama üretilir. Hücresel ve humoral yanıtta bu durum insülinin salınımı ve glisemik kontrolü etkilemektedir.⁹⁴ Periodontal inflamasyonu azaltmak veya durdurmak için yapılan

periodontal tedavi DM'nin metabolik kontrolünün iyileşmesine katkıda bulunmaktadır.⁹⁵

Periodontal Tedavi ve Diabetes Mellitus

Periodontal hastalıklar vücuttaki CRP ve TNF- α gibi inflamatuvar mediatörlerin sistemik seviyelerinde artışa sebep olmaktadır.⁹⁶ Yapılan bir meta analiz çalışmasının sonuçlarına göre Faz I periodontal tedavi DM hastalarında CRP ve TNF- α seviyelerinde azalma sağlayarak glisemik kontrolü kolaylaştırmaktadır.⁹⁷ Periodontal tedavi, sistemik inflamasyonun ve insülin direncinin azaltılmasında etkili bulunmuştur.⁹⁸ Literatürde cerrahi olmayan periodontal tedavinin Tip 2 DM hastalarında glisemik kontrolün iyileşmesinde katkı sağladığını bildiren pek çok çalışma bulunmaktadır. Sgolastra ve ark.'nın⁹⁹ 5 randomize klinik çalışmayı içeren meta analizinde Tip 2 DM hastalarında DYT ve KYD tedavilerinin hastaların HbA1c değerlerinin düşürülmesinde etkili olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Benzer şekilde Kiran ve ark.¹⁰⁰ ve Koromantzios ve ark.'nın¹⁰¹ yaptıkları çalışmalarda cerrahi olmayan periodontal tedavi sonucu hastaların HbA1c değerlerinde anlamlı azalmalar olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmalara karşıt olarak, cerrahi olmayan periodontal tedavinin glisemik kontrol üzerine etkisi olmadığı sonucuna ulaşan çalışmalarda bulunmaktadır. Engbretson ve ark.⁷⁰ yaptıkları çalışmalarında Tip 2 DM hastalarının periodontal tedavi sonrası 3. ve 6. aylık kontrollerinde HbA1c değerlerinde önemli ölçüde bir değişiklik gözlemediklerini belirtmişlerdir. Ancak bu çalışmada seçilen hasta grubunun vücut kilo indeksi 34 (obez) olmasından dolayı HbA1c değerlerinde değişiklik gözlenmemiş olabileceği düşünülmektedir. Buzinin ve ark.'nın¹⁰² Tip 1 DM ve kronik periodontiti olan hastalarda periodontal tedavi sonrası görülen HbA1c değerlerindeki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirtmişlerdir.

Cerrahi olmayan periodontal tedavilere ek olarak subgingival irrigasyon uygulaması yapan Christgau ve ark.¹⁰³ çalışmalarında kontrol altında olan Tip 1 ve Tip 2 DM hastalarında subgingival DYT ve KYD işlemlerine ilaveten %0,2'lik klorheksidin ile subgingival irigasyon yapmışlardır. Hastaların HbA1c değerlerinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Ayrıca bu çalışmaya göre mekanik periodontal tedavi ile kombine kullanılan klorheksidinin *P.gingivalisin* baskın olduğu subgingival enfeksiyonu önlemede yeterli olmadığı görülmüştür. HbA1c değerlerinde değişim olmamasının sebebi *T.forsythia* ve *P.gingivalis* gibi patojenlerin subgingival bölgeden tam olarak uzaklaştırılmaması ile açıklanmıştır. Periodontal hastalığın ve DM'nin multifaktöriyel etiyolojilerinden dolayı yapılan periodontal tedavi sonucu hastaların glisemik kontrollerinde farklı değişiklikler olduğu düşünülmektedir.¹⁰⁴ Lokalize olarak subgingival alana antibiyotik uygulayan çalışmalarda benzer şekilde hastaların HbA1c seviyelerinin-

de azalma olduğu tespit edilmiştir. Iwamoto ve ark.¹⁰⁵ subgingival alana yerleştirdikleri minosiklin jel ile azalmış HbA1c seviyelerinin yanı sıra TNF- α değerlerinde ve subgingival patojen sayılarında da azalma olduğunu belirtmektedir. O'Connel ve ark.¹⁰⁶ yaptıkları çalışmada periodontal tedaviye ilave olarak doksisisiklin uygulanan hastalarda HbA1c seviyelerinde değişiklik gözlenmemesinin sebebi olarak hastaların diyetlerinin kontrolü olmamasına bağlı olduğunu düşünmüşlerdir.

Grossi ve ark.⁴² çalışmalarında şiddetli periodontal hastalığı olan ve kontrolsüz Tip 2 DM hastalarında cerrahi periodontal tedaviye ek sistemik doksisisiklin uygulamışlardır. Hastaların 3. aydaki HbA1c değerlerinde başlangıca göre yaklaşık %10 azalma olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca SCD ve *P.gingivalis* sayısında da anlamlı azalma sağlanmıştır. Singh ve ark.¹⁰⁷ çalışmalarında sistemik doksisisiklin uygulanan hastalarda antimikrobiyal uygulanmayan hastalara göre HbA1c seviyelerinde daha fazla azalma olduğunu tespit etmişlerdir. Diğer bir yandan Wang ve ark.,¹⁰⁸ Promsudthi ve ark.¹⁰⁹ ve O'Connell ve ark.¹⁰⁶ Tip 2 DM hastalarında periodontal tedaviye eş zamanlı sistemik doksisisiklin kullanımının glisemik kontrol üzerinde anlamlı bir değişiklik yaratmadığı sonucuna ulaşmışlardır. Rodrigues ve ark.¹¹⁰ cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak amoksisilin ile klavulanik asit uygulamasının HbA1c seviyesinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadığını belirtmişlerdir. Iwamoto ve ark.¹⁰⁵ yaptıkları çalışmalarında cerrahi olmayan periodontal tedaviye ilave olarak subgingival minosiklin uyguladıkları Tip 2 DM ve kronik periodontitisi olan hastalarda HbA1c seviyelerinde anlamlı bir azalma olduğu sonucuna ulaşmışlardır.

Koçak ve ark.¹¹¹ yaptıkları çalışmalarında Tip 2 DM ve kronik periodontitisi olan hastalarda cerrahi olmayan periodontal tedavi ile birlikte diyod lazer tedavisi uygulamışlardır. Glisemik kontrolü kötü olan ve glisemik kontrolü iyi olan gruplara cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak diyod lazer uygulaması veya sadece mekanik tedavi uygulaması yapmışlardır. Uygulamalardan 3 ay sonra alınan kan örnekleri incelendiğinde tüm gruplarda başlangıca göre HbA1c değerlerinde anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek diyod lazerin kullanıldığı gruplarda sadece cerrahi olmayan periodontal tedavi uygulanan gruplara göre SCD ve klinik ataşman seviyesi (KAS) değerlerinde daha fazla azalma sağlandığı belirtilmiştir. Benzer şekilde Moritz ve ark.¹¹² ve Kreisler ve ark.¹¹³ cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak diyod lazer uygulamalarının periodontal tedaviyi olumlu etkilediğini belirtmişlerdir. Obradovic ve ark.¹¹⁴ kronik periodontitisi olan DM hastalarında cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası düşük doz lazer uygulamasının inflamasyon hücrelerinin elimine ederek iyileşmeye katkı sağladığını belirtmişlerdir. Javed ve ark.¹¹⁵ Tip 2 DM hastalarında cerrahi olmayan periodontal tedavi ile birlikte uygulanan Neodymium: yttri-

um-aluminum-garnet (Nd: YAG) lazer tedavisinin periodontal inflamasyonun azaltılmasında etkili olduğunu belirtmektedirler. Kwon ve ark.¹¹⁶ 635 nm dalga boyu olan light-emitting diode (LED) uygulamasının diabette artan osteoklastogenezisi inhibe ederek periodontal hastalıkların tedavisinde olumlu etkisi olabileceğini belirtmektedirler.

Cerrahi olmayan periodontal tedaviyi takiben antimikrobiyal fotodinamik tedavi (aFDT) kullanımı değerlendiren Castro ve ark.¹¹⁷ ve Abduljabbar ve ark.¹¹⁸ DM hastalarında aFDT uygulamasının periodontal tedavi ve glisemik kontrol açısından ek yarar sağlamadığını belirtmişlerdir. Ramos ve ark.'nın¹¹⁹ yaptıkları çalışmalarında Tip 2 DM hastalarında cerrahi olmayan tedaviye ilave aPDT uygulanan grup ile sistemik doksisisiklin (100 mg, 14 gün) uygulanan grup karşılaştırıldığında iki grup arasındaki hastaların HbA1c değerlerinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bu çalışmalara karşıt olarak Cao ve ark.¹²⁰ yaptıkları meta analiz sonuçlarına göre cerrahi olmayan periodontal tedavi, doksisisiklin ve aPDT kombinasyonunun Tip 2 DM hastalarında HbA1c'nin düşürülmesinde etkili olduğunu belirtmişlerdir.

DM ve implant osteointegrasyonun değerlendiren Liu ve ark.¹²¹ hipergliseminin implant osteointegrasyon sürecini olumsuz yönde etkilediğini belirtmişlerdir. Benzer şekilde Javed ve Romanos¹²² yaptıkları çalışmalarında iyi kontrol edilen DM'de implant osteointegrasyonun başarılı olduğunu ancak kötü kontrol edilen DM'nin implant osteointegrasyonunu olumsuz etkilediğini belirtmişlerdir. De Morais ve ark.¹²³ diabetik sıçanların tibialarına yerleştirilen osteointegre olmuş implantların çevresindeki kemik yoğunluğunun bozulduğunu belirtmişlerdir. Oates ve ark.¹²⁴ glisemik kontrolü iyi ve glisemik kontrolü kötü olan DM hastalarında implant tedavisini değerlendirdiklerinde glisemik seviyenin implant sağkalımına etkisi olmadığını, ancak implant osteointegrasyonlarını değerlendirdiklerinde zayıf glisemik kontrolün implant stabilitesinde gecikmelere yol açtığından zayıf glisemik kontrollü hastaların implant tedavisi için uygun hastalar olmadığını belirtmişlerdir.

DM ve peri-implant ilişkisini inceleyen Monje ve ark.'nın¹²⁵ yaptıkları meta analiz sonuçlarına göre diabetik hastalarda peri-implantitis riskinin DM olmayan hastalara göre %50 daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Aguilar ve ark.¹²⁶ HbA1c düzeyi ile peri-implant çevresinde sondalamada kanama görülme oranını ilişkili bulmuşlardır. Sadece glisemik düzeyi iyi ve orta derecede olan diabetik hastalar için implant tedavisinin uygun olduğu sonucuna varmışlardır. Diğer yandan peri-implant ve DM arasındaki ilişki hakkında bilginin yetersiz olduğunu ve ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur.^{127,128} Periodontal hastalıkların 2017 sınıflamasındaki kanıtlar ışığında DM'nin peri-implant için risk faktörü olup olmadığı kesin olarak açıklanmamıştır.¹²⁹

SONUÇ VE ÖNERİLER

1- Dünya çapında prevalansı artmakta olan DM neden olduğu patolojileri sebebiyle vücudun savunma mekanizması etkilenmekte ve hastalıklara karşı yatkınlığı arttırmaktadır. Periodontal hastalıklarda bu durumdan etkilenmekte DM'nin ana komplikasyonlarından biri olarak kabul edilmektedir. Kötü glisemik kontrol periodontal hastalıklar için risk faktörüdür.

2- Periodontal hastalıklarlarda periodonsiyumda başlayan mevcut inflamasyonun vücudun geneline etkileyerek DM gibi inflamatuvar bir hastalığın kontrolünü olumsuz yönde etkilemektedir.

3- Her iki hastalığın benzer patofizyolojisi ve birbirleri üzerindeki etkileri nedeniyle DM ve periodontal hastalıklar arasında çift yönlü ilişki olduğu kanıtlanmıştır.

4- Periodontal tedavinin glisemik kontrolü olumlu yönde etkilediği ve hastalığın kontrolünü kolaylaştırdığı bildirilmiş olmasına rağmen her diabetik hastaya uygulanacak standart bir periodontal tedavi protokolü oluşturulmamıştır.

5- Diş hekimleri diabetik hastalara yaklaşım konusunda güncel bilgileri takip etmelidir. Diş hekimlerinin DM'nin kontrolünü ve hastaların yaşam standartlarını artırmada görevli oldukları unutulmamalıdır.

6- DM ve periodontal hastalıklar arasındaki bu çift yönlü ilişki hastalara açıklanmalı ve düzenli ağız diş sağlığı kontrollerinin önemi hakkında hastalar bilinçlendirilmeli ve düzenli kontrolleri için diş hekimleri rutin kontrollerini atlamamaları gerektiği açıklanmalıdır.

KAYNAKÇA

1. Lebovitz HE. Postprandial hyperglycaemic state: importance and consequences. *Diabetes Res Clin Pract.* 1998 Jul;40 Suppl:S27-8.
2. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017 Jun;128:40–50.
3. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2003 Jan 1;26(suppl_1):s5–20.
4. Tunalı M, Erşahan Ş, Aydınbelge M. Periodontal hastalık ile diyabet arasında çift yönlü ilişki. *Journal of Health Sciences.* 2014; 23: 28-38.
5. Sonnenschein SK, Meyle J. Local inflammatory reactions in patients with diabetes and periodontitis. *Periodontol 2000.* 2015 Oct;69(1):221–54.
6. Nathan DM. The Pathophysiology of Diabetic Complications: How Much Does the Glucose Hypothesis Explain? *Ann Intern Med.* 1996 Jan 1;124(1_Part_2):86.
7. Moreno-Navarrete JM, Fernández-Real JM. The complement system is dysfunctional in metabolic disease: Evidences in plasma and adipose tissue from obese and insulin resistant subjects. *Semin Cell Dev Biol.* 2019 Jan;85:164–72.
8. Onat A, Yıldırım B, Ceyhan K, Keleş İ, Başar Ö, Sansoy V, Çetinkaya A, Erer B, Uysal Ö. Diabetes and glucose intolerance in Turkey: rise in prevalence and prospective evaluation of impact on coronary mortality and morbidity. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi.* 2001; 29(5): 268-273.
9. Arı N. Yaşlanmada Crosslinkage Teorisi: İlerlemiş glikasyon son ürünlerinin (AGEs) rolü. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Science* 2008; 28(6 Suppl 1): 12-15.
10. Janket SJ, Jones JA, Meurman JH, Baird AE, van Dyke TE. Oral infection, hyperglycemia, and endothelial dysfunction. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology.* 2008 Feb;105(2):173–9.
11. Brownlee M. Glycation and Diabetic Complications. *Diabetes.* 1994 Jun 1;43(6):836–41.
12. Aso Y, Inukai T, Tayama K, Takemura Y. Serum concentrations of advanced glycation endproducts are associated with the development of atherosclerosis as well as diabetic microangiopathy in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol.* 2000 Nov 1;37(2):87–92.
13. Poulsen MW, Hedegaard R v., Andersen JM, de Courten B, Bügel S, Nielsen J, et al. Advanced glycation endproducts in food and their effects on health. *Food and Chemical Toxicology.* 2013 Oct;60:10–37.

14. Hwang JS, Shin CH, Yang SW. Clinical implications of Nepsilon-(carboxymethyl)lysine, advanced glycation end product, in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2005 May;7(3):263–7.
15. Wang Z, Nakayama T. Inflammation, a Link between Obesity and Cardiovascular Disease. *Mediators Inflamm.* 2010;2010:1–17.
16. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, Nishizawa H, Kishida K, et al. PPAR γ Ligands Increase Expression and Plasma Concentrations of Adiponectin, an Adipose-Derived Protein. *Diabetes.* 2001 Sep 1;50(9):2094–9.
17. Park PH, Huang H, McMullen MR, Mandal P, Sun L, Nagy LE. Suppression of Lipopolysaccharide-stimulated Tumor Necrosis Factor- α Production by Adiponectin Is Mediated by Transcriptional and Post-transcriptional Mechanisms. *Journal of Biological Chemistry.* 2008 Oct;283(40):26850–8.
18. Giacco F, Brownlee M. Oxidative Stress and Diabetic Complications. *Circ Res.* 2010 Oct 29;107(9):1058–70.
19. Niedowicz DM, Daleke DL. The Role of Oxidative Stress in Diabetic Complications. *Cell Biochem Biophys.* 2005;43(2):289–330.
20. Pitocco D, Zaccardi F, di Stasio E, Romitelli F, Santini SA, Zuppi C, et al. Oxidative Stress, Nitric Oxide, and Diabetes. *The Review of Diabetic Studies.* 2010;7(1):15–25.
21. Dean L, McEntyre J. The Genetic Landscape of Diabetes [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2004. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1667/>.
22. Walker KZ, O’Dea K, Johnson L, Sinclair AJ, Piers LS, Nicholson GC, et al. Body fat distribution and non-insulin-dependent diabetes: comparison of a fiber-rich, high-carbohydrate, low-fat (23%) diet and a 35% fat diet high in monounsaturated fat. *Am J Clin Nutr.* 1996 Feb 1;63(2):254–60.
23. Reaven GM, Hollenbeck C, Jeng CY, Wu MS, Chen YDI. Measurement of Plasma Glucose, Free Fatty Acid, Lactate, and Insulin for 24 h in Patients With NIDDM. *Diabetes.* 1988 Aug 1;37(8):1020–4.
24. Brownlee M. The Pathobiology of Diabetic Complications. *Diabetes.* 2005 Jun 1;54(6):1615–25.
25. Al-Maskari AY, Al-Maskari MY, Al-Sudairy S. Oral Manifestations and Complications of Diabetes Mellitus: A review. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2011 May;11(2):179–86.
26. Loe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1993 Jan;16(1):329–34.
27. Schmidt AM, Hori O, Cao R, Yan S du, Brett J, Wautier JL, et al. RAGE: A Novel Cellular Receptor for Advanced Glycation End Products. *Diabetes.* 1996 Jul 1;45(Supplement_3):S77–80.

28. Murrah VA. Diabetes mellitus and associated oral manifestations: a review. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 1985 Apr;14(4):271–81.
29. Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA. Influence of Systemic Disease and Disorders on the Periodontium. *Carranza's Clinical Periodontology*. Tenth edition. Philadelphia: Elsevier's. 2006; 205-228.
30. Rohani B. Oral manifestations in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2019 Sep 15;10(9):485–9.
31. Rodrigues C, Rodrigues M, Henriques M. *Candida* sp. Infections in Patients with Diabetes Mellitus. *J Clin Med*. 2019 Jan 10;8(1):76.
32. Najera MP, Al-Hashimi I, Plemons JM, Rivera-Hidalgo F, Rees TD, Haggihat N, et al. Prevalence of periodontal disease in patients with Sjögren's syndrome. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 1997 Apr;83(4):453–7.
33. Çelenligil H, Eratalay K, Kansu E, Ebersole JL. Periodontal Status and Serum Antibody Responses to Oral Microorganisms in Sjögren's Syndrome. *J Periodontol*. 1998 May;69(5):571–7.
34. Sallay K, Kövesi Gy, Döri F. Circulating immune complex studies on patients with oral lichen planus. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1989 Nov;68(5):567–70.
35. Bagán-Sebastián JV, Milián-Masanet MA, Peñarrocha-Diago M, Jiménez Y. A clinical study of 205 patients with oral lichen planus. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1992 Feb;50(2):116–8.
36. Jacobson JJ, Lamey PJ, McCartan BE, MacDonald DG, MacKie RM. Basal cell cytoplasmic autoantibodies in oral lichenoid reactions. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 1995 Jan;79(1):44–9.
37. Saini R, Al-Maweri SA, Saini D, Ismail NM, Ismail AR. Oral mucosal lesions in non oral habit diabetic patients and association of diabetes mellitus with oral precancerous lesions. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010 Sep;89(3):320–6.
38. Fırat E, Dağ A. Diabetes mellitus ve periodontitis arasındaki çift yönlü ilişki. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 2009; 29(2): 481-487.
39. Nishimura F, Iwamoto Y, Mineshiba J, Shimizu A, Soga Y, Murayama Y. Periodontal Disease and Diabetes Mellitus: The Role of Tumor Necrosis Factor- α in a 2-Way Relationship. *J Periodontol*. 2003 Jan;74(1):97–102.
40. Nassar H, Kantarci A, van Dyke TE. Diabetic periodontitis: a model for activated innate immunity and impaired resolution of inflammation. *Periodontol 2000*. 2007 Feb;43(1):233–44.
41. Lalla E, Papapanou PN. Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2011 Dec 28;7(12):738–48.

42. Grossi SG, Genco RJ. Periodontal Disease and Diabetes Mellitus: A Two-Way Relationship. *Ann Periodontol.* 1998 Jul;3(1):51–61.
43. Ulusal Diyabet Konsensus Grubu. TÜRKDİAB Diyabet tanı ve tedavi rehberi 2018. Türkiye Diyabet Vakfı. 2018.
44. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol 2000.* 1997 Jun;14(1):9–11.
45. Iacopino AM. Periodontitis and Diabetes Interrelationships: Role of Inflammation. *Ann Periodontol.* 2001 Dec;6(1):125–37.
46. Kornman KS. Refractory periodontitis: critical questions in clinical management. *J Clin Periodontol.* 1996 Mar;23(3):293–8.
47. Wu T, Trevisan M, Genco RJ, Falkner KL, Dorn JP, Sempos CT. Examination of the Relation between Periodontal Health Status and Cardiovascular Risk Factors: Serum Total and High Density Lipoprotein Cholesterol, C-reactive Protein, and Plasma Fibrinogen. *Am J Epidemiol.* 2000 Feb 1;151(3):273–82.
48. Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, Lindberg G, Savage PJ, Offenbacher S, et al. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study. *The Lancet.* 1999 May;353(9165):1649–52.
49. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Clin Periodontol.* 2018;45 Suppl 20:S149–61.
50. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol.* 2018;45 Suppl 20:S162–70.
51. Seppälä B, Ainamo J. A site-by-site follow-up study on the effect of controlled versus poorly controlled insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Periodontol.* 1994 Mar;21(3):161–5.
52. Seppälä B, Seppälä M, Ainamo J. A longitudinal study on insulin-dependent diabetes mellitus and periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1993 Mar;20(3):161–5.
53. Nascimento GG, Leite FRM, Vestergaard P, Scheutz F, López R. Does diabetes increase the risk of periodontitis? A systematic review and meta-regression analysis of longitudinal prospective studies. *Acta Diabetol.* 2018 Jul;55(7):653–67.
54. Oliver RC, Tervonen T. Diabetes—A Risk Factor for Periodontitis in Adults? *J Periodontol.* 1994 May;65(5s):530–8.
55. Goteiner D, Vogel R, Deasy M, Goteiner C. Periodontal and caries experience in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Dent Assoc.* 1986 Aug;113(2):277–9.

56. Gómez-Moreno G, Aguilar-Salvatierra A, Rubio Roldán J, Guardia J, Gargallo J, Calvo-Guirado JL. Peri-implant evaluation in type 2 diabetes mellitus patients: a 3-year study. *Clin Oral Implants Res.* 2015 Sep;26(9):1031–5.
57. Collin HL, Uusitupa M, Niskanen L, Kontturi-Närhi V, Markkanen H, Koivisto AM, et al. Periodontal Findings in Elderly Patients With Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus. *J Periodontol.* 1998 Sep;69(9):962–6.
58. Jepsen S, Caton JG, Albandar JM, Bissada NF, Bouchard P, Cortellini P, et al. Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol.* 2018 Jun;89:S237–48.
59. Lang NP, Lindhe J. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry.* 6th edn; Chichester: Wiley Blackwell. 2015; 275-276.
60. Tervonen T, Oliver RC. Long-term control of diabetes mellitus and periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1993 Jul;20(6):431–5.
61. Karjalainen KM, Knuuttila ML. The onset of diabetes and poor metabolic control increases gingival bleeding in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Periodontol.* 1996 Dec;23(12):1060–7.
62. Campus G, Salem A, Uzzau S, Baldoni E, Tonolo G. Diabetes and periodontal disease: a case-control study. *J Periodontol.* 2005 Mar;76(3):418–25.
63. Tan JS, Anderson JL, Watanakunakorn C, Phair JP. Neutrophil dysfunction in diabetes mellitus. *J Lab Clin Med.* 1975 Jan;85(1):26–33.
64. Iacono VJ, Singh S, Golub LM, Ramamurthy NS, Kaslick R. *In Vivo* Assay of Crevicular Leukocyte Migration: Its Development and Potential Applications. *J Periodontol.* 1985 Nov;56(11s):56–62.
65. Manouchehr-Pour M, Spagnuolo PJ, Rodman HM, Bissada NF. Comparison of Neutrophil Chemotactic Response in Diabetic Patients With Mild and Severe Periodontal Disease. *J Periodontol.* 1981 Aug;52(8):410–5.
66. Salvi GE, Collins JG, Yalda B, Arnold RR, Lang NP, Offenbacher S. Monocytic TNF alpha secretion patterns in IDDM patients with periodontal diseases. *J Clin Periodontol.* 1997 Jan;24(1):8–16.
67. Salvi GE, Yalda B, Collins JG, Jones BH, Smith FW, Arnold RR, et al. Inflammatory Mediator Response as a Potential Risk Marker for Periodontal Diseases in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus Patients. *J Periodontol.* 1997 Feb;68(2):127–35.
68. Schmidt AM, Weidman E, Lalla E, Yan SD, Hori O, Cao R, et al. Advanced glycation endproducts (AGEs) induce oxidant stress in the gingiva: a potential mechanism underlying accelerated periodontal disease associated with diabetes. *J Periodontal Res.* 1996 Oct;31(7):508–15.

69. Preshaw PM, Foster N, Taylor JJ. Cross-susceptibility between periodontal disease and type 2 diabetes mellitus: an immunobiological perspective. *Periodontol* 2000. 2007;45:138–57.
70. Engebretson SP, Hey-Hadavi J, Ehrhardt FJ, Hsu D, Celenti RS, Grbic JT, et al. Gingival crevicular fluid levels of interleukin-1beta and glycemic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes. *J Periodontol*. 2004 Sep;75(9):1203–8.
71. Houreld NN. Shedding Light on a New Treatment for Diabetic Wound Healing: A Review on Phototherapy. *The Scientific World Journal*. 2014;2014:1–13.
72. Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K, et al. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia*. 2012 Jan 6;55(1):21–31.
73. Wu YY, Xiao E, Graves DT. Diabetes mellitus related bone metabolism and periodontal disease. *Int J Oral Sci*. 2015 Jun 10;7(2):63–72.
74. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinosaki M, Mochizuki S ichi, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1998 Mar 31;95(7):3597–602.
75. Duarte P, Neto J, Casati M, Sallum E, Nociti F. Diabetes modulates gene expression in the gingival tissues of patients with chronic periodontitis. *Oral Dis*. 2007 Nov;13(6):594–9.
76. Santos VR, Lima JA, Gonçalves TED, Bastos MF, Figueiredo LC, Shibli JA, et al. Receptor Activator of Nuclear Factor-Kappa B Ligand/Osteoprotegerin Ratio in Sites of Chronic Periodontitis of Subjects With Poorly and Well-Controlled Type 2 Diabetes. *J Periodontol*. 2010 Oct;81(10):1455–65.
77. Vieira Ribeiro F, de Mendonça AC, Santos VR, Bastos MF, Figueiredo LC, Duarte PM. Cytokines and Bone-Related Factors in Systemically Healthy Patients With Chronic Periodontitis and Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Periodontitis. *J Periodontol*. 2011 Aug;82(8):1187–96.
78. Liu R, Bal HS, Desta T, Krothapalli N, Alyassi M, Luan Q, et al. Diabetes Enhances Periodontal Bone Loss through Enhanced Resorption and Diminished Bone Formation. *J Dent Res*. 2006 Jun 20;85(6):510–4.
79. Listgarten MA, Ricker FH, Laster L, Shapiro J, Cohen DW. Vascular Basement Lamina Thickness in the Normal and Inflamed Gingiva of Diabetics and Non-Diabetics. *J Periodontol*. 1974 Sep;45(9):676–84.
80. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC, et al. Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus and Alveolar Bone Loss Progression Over 2 Years. *J Periodontol*. 1998 Jan;69(1):76–83.
81. Pommereau V, Dargent-Paré C, Robert JJ, Brion M. Periodontal sta-

- tus in insulin-dependent diabetic adolescents. *J Clin Periodontol.* 1992 Oct;19(9):628–32.
82. Ryan ME, Carnu O, Kamer A. The influence of diabetes on the periodontal tissues. *The Journal of the American Dental Association.* 2003 Oct;134:34S-40S.
 83. Orbak R, Simsek S, Orbak Z, Kavrut F, Colak M. The Influence of Type-1 Diabetes Mellitus on Dentition and Oral Health in Children and Adolescents. *Yonsei Med J.* 2008;49(3):357.
 84. Gustke CJ. Treatment of periodontitis in the diabetic patient. *J Clin Periodontol.* 1999 Mar;26(3):133–7.
 85. Lalla E, Cheng B, Lal S, Kaplan S, Softness B, Greenberg E, et al. Diabetes mellitus promotes periodontal destruction in children. *J Clin Periodontol.* 2007 Apr;34(4):294–8.
 86. Deshpande K, Jain A, Sharma R, Prashar S, Jain R. Diabetes and periodontitis. *J Indian Soc Periodontol.* 2010;14(4):207.
 87. Al-Khabbaz AK. Type 2 diabetes mellitus and periodontal disease severity. *Oral Health Prev Dent.* 12(1):77–82.
 88. Festa A, D’Agostino R, Howard G, Mykkänen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic Subclinical Inflammation as Part of the Insulin Resistance Syndrome. *Circulation.* 2000 Jul 4;102(1):42–7.
 89. Matthews DC. The relationship between diabetes and periodontal disease. *J Can Dent Assoc.* 2002 Mar;68(3):161–4.
 90. Karjalainen KM, Knuuttila MLE, von Dickhoff KJ. Association of the Severity of Periodontal Disease With Organ Complications in Type 1 Diabetic Patients. *J Periodontol.* 1994 Nov;65(11):1067–72.
 91. McMullen JA, Dyke TE van, Horoszewicz HU, Genco RJ. Neutrophil Chemotaxis in Individuals With Advanced Periodontal Disease and a Genetic Predisposition to Diabetes Mellitus. *J Periodontol.* 1981 Apr;52(4):167–73.
 92. Kanety H, Feinstein R, Papa MZ, Hemi R, Karasik A. Tumor Necrosis Factor α -induced Phosphorylation of Insulin Receptor Substrate-1 (IRS-1). *Journal of Biological Chemistry.* 1995 Oct;270(40):23780–4.
 93. Sbordone L, Ramaglia L, Barone A, Ciaglia RN, Iacono VJ. Periodontal Status and Subgingival Microbiota of Insulin-Dependent Juvenile Diabetics: A 3-Year Longitudinal Study. *J Periodontol.* 1998 Feb;69(2):120–8.
 94. Mirza BAQ, Syed A, Izhar F, Ali Khan A. Bidirectional relationship between diabetes and periodontal disease: review of evidence. *J Pak Med Assoc.* 2010 Sep;60(9):766–8.
 95. Saito T, Shimazaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Iida M, et al. The Severity of Periodontal Disease is Associated with the Development of Glucose Intolerance in Non-diabetics: The Hisayama Study. *J Dent Res.* 2004 Jun 20;83(6):485–90.

96. Glurich I, Grossi S, Albin B, Ho A, Shah R, Zeid M, et al. Systemic Inflammation in Cardiovascular and Periodontal Disease: Comparative Study. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2002 Mar;9(2):425–32.
97. Freitas COT de, Gomes-Filho IS, Naves RC, Nogueira Filho G da R, Cruz SS da, Santos CA de ST, et al. Influence of periodontal therapy on C-reactive protein level: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Applied Oral Science*. 2012 Feb;20(1):1–8.
98. Baeza M, Morales A, Cisterna C, Cavalla F, Jara G, Isamitt Y, et al. Effect of periodontal treatment in patients with periodontitis and diabetes: systematic review and meta-analysis. *Journal of Applied Oral Science*. 2020;28.
99. Sgolastra F, Severino M, Pietropaoli D, Gatto R, Monaco A. Effectiveness of Periodontal Treatment to Improve Metabolic Control in Patients With Chronic Periodontitis and Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Periodontol*. 2013 Jul;84(7):958–73.
100. Kiran M, Arpak N, Unsal E, Erdogan MF. The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol*. 2005 Mar;32(3):266–72.
101. Koromantzou PA, Makrilakis K, Dereka X, Katsilambros N, Vrotsos IA, Madianos PN. A randomized, controlled trial on the effect of non-surgical periodontal therapy in patients with type 2 diabetes. Part I: effect on periodontal status and glycaemic control. *J Clin Periodontol*. 2011 Feb;38(2):142–7.
102. Buzinin SM, Alabsi AM, Tan ATB, Vincent-Chong VK, Swaminathan D. Effects of Nonsurgical Periodontal Therapy on Clinical Response, Microbiological Profile, and Glycemic Control in Malaysian Subjects with Type 1 Diabetes. *The Scientific World Journal*. 2014;2014:1–7.
103. Christgau M, Palitzsch KD, Schmalz G, Kreiner U, Frenzel S. Healing response to non-surgical periodontal therapy in patients with diabetes mellitus: clinical, microbiological, and immunologic results. *J Clin Periodontol*. 1998 Feb;25(2):112–24.
104. Mealey BL, Ocampo GL. Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2007 Jun;44(1):127–53.
105. Iwamoto Y, Nishimura F, Nakagawa M, Sugimoto H, Shikata K, Makino H, et al. The Effect of Antimicrobial Periodontal Treatment on Circulating Tumor Necrosis Factor-Alpha and Glycated Hemoglobin Level in Patients With Type 2 Diabetes. *J Periodontol*. 2001 Jun;72(6):774–8.
106. O'Connell PAA, Taba M, Nomizo A, Foss Freitas MC, Suaid FA, Uye-mura SA, et al. Effects of Periodontal Therapy on Glycemic Control and Inflammatory Markers. *J Periodontol*. 2008 May;79(5):774–83.
107. Singh S, Kumar V, Kumar S, Subbappa A. The effect of periodontal therapy on the improvement of glycemic control in patients with type 2 dia-

- betes mellitus: A randomized controlled clinical trial. *Int J Diabetes Dev Ctries.* 2008;28(2):38.
108. Wang TF, Jen IA, Chou C, Lei YP. Effects of Periodontal Therapy on Metabolic Control in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Periodontal Disease. *Medicine.* 2014 Dec;93(28):e292.
 109. Promsudthi A, Pimapsri S, Deerochanawong C, Kanchanasita W. The effect of periodontal therapy on uncontrolled type 2 diabetes mellitus in older subjects. *Oral Dis.* 2005 Sep;11(5):293–8.
 110. Rodrigues DC, Taba M, Novaes AB, Souza SLS, Grisi MFM. Effect of Non-Surgical Periodontal Therapy on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Periodontol.* 2003 Sep;74(9):1361–7.
 111. Koçak E, Sağlam M, Kayış SA, DüNDAR N, Kebapçılar L, G.Loos B, et al. Nonsurgical periodontal therapy with/without diode laser modulates metabolic control of type 2 diabetics with periodontitis: a randomized clinical trial. *Lasers Med Sci.* 2016 Feb 11;31(2):343–53.
 112. Moritz A, Schoop U, Goharkhay K, Schauer P, Doertbudak O, Wernisch J, et al. Treatment of periodontal pockets with a diode laser. *Lasers Surg Med.* 1998;22(5):302–11.
 113. Kreisler M, al Haj H, d’Hoedt B. Clinical efficacy of semiconductor laser application as an adjunct to conventional scaling and root planing. *Lasers Surg Med.* 2005 Dec;37(5):350–5.
 114. Obradović R, Kesić L, Mihailović D, Antić S, Jovanović G, Petrović A, et al. A histological evaluation of a low-level laser therapy as an adjunct to periodontal therapy in patients with diabetes mellitus. *Lasers Med Sci.* 2013 Jan 5;28(1):19–24.
 115. Javed F, al Amri MD, Al-Kheraif AA, Qadri T, Ahmed A, Ghanem A, et al. Efficacy of non-surgical periodontal therapy with adjunct Nd:YAG laser therapy in the treatment of periodontal inflammation among patients with and without type 2 diabetes mellitus: A short-term pilot study. *J Photochem Photobiol B.* 2015 Aug;149:230–4.
 116. Kwon H, Lim W, Kim J, Jeon S, Kim S, Karna S, et al. Effect of 635 nm irradiation on high glucose-boosted inflammatory responses in LPS-induced MC3T3-E1 cells. *Lasers Med Sci.* 2013 May 15;28(3):717–24.
 117. Castro dos Santos NC, Andere NMRB, Araujo CF, de Marco AC, dos Santos LM, Jardini MAN, et al. Local adjunct effect of antimicrobial photodynamic therapy for the treatment of chronic periodontitis in type 2 diabetics: split-mouth double-blind randomized controlled clinical trial. *Lasers Med Sci.* 2016 Nov 22;31(8):1633–40.
 118. Abduljabbar T, Vohra F, Javed F, Akram Z. Antimicrobial photodynamic therapy adjuvant to non-surgical periodontal therapy in patients with diabetes mellitus: A meta-analysis. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2017 Mar;17:138–46.

119. Ramos UD, Ayub LG, Reino DM, Grisi MFM, Taba M, Souza SLS, et al. Antimicrobial photodynamic therapy as an alternative to systemic antibiotics: results from a double-blind, randomized, placebo-controlled, clinical study on type 2 diabetics. *J Clin Periodontol*. 2016 Feb;43(2):147–55.
120. Cao R, Li Q, Wu Q, Yao M, Chen Y, Zhou H. Effect of non-surgical periodontal therapy on glycemic control of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2019 Dec 6;19(1):176.
121. Liu Z, Zhou W, Tangl S, Liu S, Xu X, Rausch-Fan X. Potential mechanism for osseointegration of dental implants in Zucker diabetic fatty rats. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2015 Oct;53(8):748–53.
122. Javed F, Romanos GE. Impact of Diabetes Mellitus and Glycemic Control on the Osseointegration of Dental Implants: A Systematic Literature Review. *J Periodontol*. 2009 Nov;80(11):1719–30.
123. de Morais JAND, Trindade-Suedam IK, Pepato MT, Marcantonio Jr E, Wenzel A, Scaf G. Effect of diabetes mellitus and insulin therapy on bone density around osseointegrated dental implants: a digital subtraction radiography study in rats. *Clin Oral Implants Res*. 2009 Aug;20(8):796–801.
124. Oates TW, Galloway P, Alexander P, Green AV, Huynh-Ba G, Feine J, et al. The effects of elevated hemoglobin A1c in patients with type 2 diabetes mellitus on dental implants. *The Journal of the American Dental Association*. 2014 Dec;145(12):1218–26.
125. Monje A, Catena A, Borgnakke WS. Association between diabetes mellitus/hyperglycaemia and peri-implant diseases: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2017 Jun;44(6):636–48.
126. Aguilar-Salvatierra A, Calvo-Guirado JL, González-Jaranay M, Moreu G, Delgado-Ruiz RA, Gómez-Moreno G. Peri-implant evaluation of immediately loaded implants placed in esthetic zone in patients with diabetes mellitus type 2: a two-year study. *Clin Oral Implants Res*. 2016 Feb;27(2):156–61.
127. Marrone A, Lasserre J, Bercy P, Brecx MC. Prevalence and risk factors for peri-implant disease in Belgian adults. *Clin Oral Implants Res*. 2013 Aug;24(8):934–40.
128. Máximo MB, de Mendonça AC, Alves JF, Cortelli SC, Peruzzo DC, Duarte PM. Peri-implant diseases may be associated with increased time loading and generalized periodontal bone loss: preliminary results. *J Oral Implantol*. 2008;34(5):268–73.
129. Schwarz F, Derks J, Monje A, Wang HL. Peri-implantitis. *J Clin Periodontol*. 2018 Jun;45:S246–66.



BÖLÜM 11

BİFOSFONAT KULLANIMINA BAĞLI GELİŞEN ÇENELERİN OSTEONEKROZU

Fatma KARACAOĞLU¹, Zeliha GÜNEY²

1 Doç. Dr., Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, <https://orcid.org/0000-0003-0122-2038>

2 Dr. Öğr. Üyesi, Yozgat Bozok Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, <https://orcid.org/0000-0001-6897-0773>

Giriş

Bifosfonat kullanımına bağlı gelişen çenelerin osteonekrozu (BRONJ) baş - boyun bölgesinden radyoterapi hikayesi olmayan bireylerin çene kemiklerinde izlenen 8 haftadan uzun süren ısrarlı kemik ekspozu olarak tanımlanmıştır (Ruggiero vd., 2009: 67).

BRONJ uzun süre bisfosfonat (BP) kullanan hastalarda ortaya çıkan nadir ve zor bir hastalıktır. Bifosfonatlar, osteoporoz, multipl miyelom, Paget hastalığı ve kemiğe metastaz yapan kanserler (akciğer, meme ve prostat gibi) dahil olmak üzere azalmış osteoklast aktivitesi gerektiren hastalıkları yönetmek için yaygın olarak kullanılan anti-rezorptif ajanlardır (Almazrooa ve Woo, 2009: 140; Assael, 2009: 67; Ruggiero vd., 2004: 62). Ayrıca kanser hücreleri üzerine gösterdikleri doğrudan antiproliferatif ve proapoptik etkileri ile kemik metastazlarının insidansını azaltabilmektedir (Diel vd., 2000: 88; Senaratne vd., 2000:82). BP genel olarak iyi tolere edilebilir ilaçlar olmasına rağmen, yüksek doz, uzun süreli kullanım, azalmış eliminasyon; kemik ağrısı, gastrik ülser, nefrotoksite ve BRONJ gibi yan etkilerin ortaya çıkmasına neden olur.

Kemik metabolizması ile ilişkili hastalık gruplarında yararlarının yanı sıra 2000'li yılların başlarında BP kullanan hastalar, dental işlemleri takiben kemik ekspozlarıyla diş hekimlerine başvurmaya başlamıştır (Marx, 2003: 61). Marx, BP ile çene osteonekrozu arasındaki ilişkiyi gösteren öncül araştırmacılarıdır. Sonrasında da birçok araştırmacı BP ile çene osteonekrozu arasında ilişki olduğunu gösteren benzer çalışmalar yayınlamıştır (Ruggiero vd., 2004: 62; Ficarra vd., 2005: 32; Diego vd., 2007: 13; Lazarovici vd., 2009: 67).

BRONJ gelişim riski açısından değerlendirildiğinde, maxilla ve mandibula insan bedeninin diğer kemiklerinden daha çok risk altındadır (Migliorati vd., 2005: 104). Çene kemikleri sürekli dış ortamla doğrudan ilişkide olan kemiklerdir ve içerisinde 800 civarında bakteri barındıran ağız boşluğu, mikroorganizmalar için uygun bir büyüme ortamıdır (Mc Cauley ve Li, 2007: 7). Mukoza ve periost tabakasının ince oluşu, çiğneme, konuşma vb. fizyolojik aktivitelerle gelişen mikrotravmalar dahi kemikte inflamatuvar reaksiyona yol açabilir (Mc Cauley ve Li, 2007: 7). Ek olarak çene kemikleri, diğer kemiklerden yüksek vaskularizasyonu ve hücre turnoverına sahiptir. Bu sebepler ile BRONJ'un sıklıkla çene kemiklerinde meydana geldiği düşünülmektedir. BRONJ'un risk faktörleri arasında; cerrahi girişimler, hareketli protezlerin neden olduğu lokal travmalar sayılmakta olup; vakaların yaklaşık %65-70'i dental cerrahiden sonra ortaya çıkmaktadır. BRONJ etiyolojisini değerlendiren bir çalışmada vakaların %84 periodontitis, % 29 dental çürükler, %13 gingival apse,

%11 yeni yapılmış kanal tedavisi ve mandibulada anatomik farklılıklar ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Marx, 2003: 61).

BP'lar kemik remodelasyonunu ve anjiogenezi inhibe ederek vaskülarizasyonu olumsuz yönde etkilemekte ve yara iyileşmesini ve kemik rejenerasyonunu engellemektedir. Yara iyileşmesi basamaklarının tamamlanamadığı bu durumda, osteonekroz başlamakta ve tabloya enfeksiyon eşlik etmektedir (Huja vd., 2006: 288). Bununla birlikte Reid ve ark. yaptıkları hayvan modeli çalışmasında BP'ların çene kemiklerinde aşırı birikimi sonrası gelişen travma ile kemiklerden salınan BP'ların, komşu epitel hücrelerinde proliferasyonu ve adezyonunu engelleyerek yumuşak doku bütünlüğünü bozduğunu da göstermişlerdir (Reid vd., 2007: 41). Her ne kadar BRONJ'un etyolojisi net olarak aydınlatılmamış olsa da bu faktörlerin tek başına veya bir arada etken olarak rol oynayabileceği düşünülmektedir.

BRONJ Görülme İnsidansı

Her ne kadar BRONJ görülen olgularda BP kullanımını gerektiren primer hastalıkların dağılımı, araştırmanın yapıldığı merkeze ve ülkeye göre değişiklik gösterse de bazı hastalık gruplarında daha daha yüksek insidansa sahip olduğu düşünülmektedir (Wang vd., 2007: 65). Çene kemiklerinde meydana gelen osteonekrozun gerçek insidansını ölçmek zor olmasına rağmen, yapılan bazı çalışmalar kanser tedavisi gören hastalarda, uzun dönem intravenöz zoledronik asit kullanımına bağlı gelişen osteonekroz insidansı %10, pamidronat disodyum kullananlarda ise %4 olarak raporlanmıştır (Woo vd., 2006: 144). Bir başka konsensus raporunda; intravenöz pamidronat kullanımına bağlı gelişen BRONJ insidansı %3.2-5, intravenöz zoledronic asit kullanımına bağlı gelişen BRONJ insidansı ise %1-8 olarak bildirilmiştir (Yarom vd., 2019: 37).

Marx ve ark. ilk BRONJ vakasını tanımladıktan bu yana raporlanmış vaka sayıları giderek artmaktadır. İnsidanstaki bu artışın BP'ların uzun süre kullanımındaki artıştan ve önleyici tedbirlerin yetersizliğinden kaynaklandığı var sayılmaktadır (Kishimoto vd., 2019: 55). BP kullanan hastaların %20.7-25.2'sinde kemiğin kendiliğinden ekspozite olduğu, %37.8'inde diş çekimi, %28.2'sinde periodontal cerrahi, %11.2'sinde dental implant cerrahisi, %0.8'inde ise kök kanalı cerrahisi sonrası olduğu bildirilmiştir (Kishimoto vd., 2019: 55; Marx vd., 2005: 63). Bununla birlikte 2015 yılında yayınlanan konsensus raporuna göre düşük doz oral bifosfonatlarla tedavi edilen osteoporozlu hastalarda BRONJ insidansı yılda 100.000 hastada 1.04-69 arasında iken yüksek doz intravenöz bifosfonatlarla tedavi edilen kemik kanseri hastalarında BRONJ insidansı yılda 100.000 hastada 0-12.222 arasında değişmektedir (Khan vd., 2015: 30). Bu sonuçların aksine Japonya'da oral yolla BP alanlarda BRONJ insidansının

daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (Kishimoto vd., 2019: 55). Bununla birlikte, Türkiye’de BRONJ insidansı ile ilgili hiç veri bulunmamaktadır.

BRONJ’ un Klinik Görünümü

Klinik olarak BRONJ, mukoza/periodonsiyum rüptürü ile birlikte açığa çıkmış nekrotik kemik ile karakterizedir. Birkaç milimetreden santimetreye kadar değişen boyutlarıyla bu lezyonlar bir ya da birkaç bölgede izlenebilir. Diş çekimi sonrası gecikmiş yara iyileşmesi, takip eden günlerde püy drenajı ile karakterize klinik görünümüne sahiptir (Ruggiero ve Woo, 2008:52). Açıkta kalan kemik genellikle ağrısız iken, çevreleyen yumuşak dokunun enfeksiyonu durumunda hiperemi, ödem, ağrı ve püy akıntısı görülebilir. Buna lenfadenopati eşlik edebilir ve geç denemde ağız içi ve ağız dışı fistüller oluşabilir ve patolojik fraktürler gelişebilir (Marx, 2007). Marx ve ark. 119 hastada BRONJ’ un klinik durumu ve dağılımını araştırdıkları çalışmada, popülasyonunun %31’inde asemptomatik kemik ekspoza, %69’unda ise ağrılı, semptomatik kemik ekspoza gözlemişlerdir (Marx, 2007). Bu çalışmada BRONJ; mandibulada %68, maksillada %28, her iki çenede %4 oranında görülmüştür. Her iki çenede de en sık zai diş bölgesi etkilenmiştir ve değerlendirilen tüm hastaların %88’inde kemik ekspoza gözlenmiştir (% 66.5 mandibular molar, %22.5 maksiller molar).

BRONJ’un sınırlı radyolojik ve histolojik bulguları nedeniyle, hastanın tıbbi öyküsü ve bazı klinik bulgular tanı için oldukça önemlidir. Radyografik olarak spesifik bir bulgu olmamasına rağmen, bakteriyel osteomyelit veya osteoradyonekroz ile eşleşen görüntüye sahiptir. Ancak Fleisher ve ark. 1998 yılında yaptıkları bir çalışmada, periapikal radyografilerde gözlenen periodontal ligament kalınlaşmasının da BRONJ’a özgü bir bulgu olduğunu belirtmişlerdir (24). Histolojik olarak, osteomyelit veya osteoradyonekroz gibi, biyofilm formasyonu ve bakteriyel kolonizasyon ile nonspesifik nekrotik kemik ile karakterizedir (Reid, 2009: 44).

BRONJ Gelişiminde Predispozan Faktörler

BRONJ gelişiminde en önemli faktörler kullanılan BP türü, gücü, kullanım yolu ve kullanım süresidir. Nitrojen içeren BP’lar BRONJ oluşumundan sorumlu tutulmuştur, ancak nitrojen içermeyen BP’ların da BRONJ’a neden olabileceği çeşitli yayınlarda ortaya konmuştur (Crepin vd., 2020: 66). Nitrojen içeren BP’larda en yüksek risk oranına sahip ilaç zoledronik asittir. Özellikle zoledronik asit kaynaklı BRONJ vakalarına ilişkin veriler son beş yılda artış göstermiştir.

BP kullanım süresi BRONJ’un şiddeti ve tedaviye direncini etkileyen en önemli faktördür. En etkili BP olarak kabul edilen zoledronik asit, 6-12 ay süreyle standart uygulama dozu ile (4 haftada bir 4 mg IV) kulla-

nıldığında BRONJ olasılığının arttığı sonucuna varılmıştır (Vincenzi vd., 2005: 25). Aynı araştırma kapsamında, alendronatin en az 36 ay süreyle standart uygulama dozu ile (günde 10 mg veya haftada bir 70 mg) kullanıldığında BRONJ gelişebildiği görülmüştür. Bu durumun, oral ilaçların daha düşük biyoyararlanımı ve daha kısa yarılanma ömrüne bağlı olduğu düşünülmektedir (27). Başka bir çalışmada, 1 yıl zoledronik asit alan hastalarda BRONJ gelişme insidansı % 1'ken 4 yıl kullananlarda %15 olduğu bildirilmiştir (Dimopoulos vd., 2009: 20). Oral BP alan hastalarda BRONJ insidansı %0.1 olarak bulunmuş ve klinik belirtilerin ortalama süresi 3,5 yıl olarak belirlenmiştir (Lo vd., 2010: 68). Tüm bu veriler, kümülatif dozların BRONJ gelişimi üzerine etkisini vurgulayan önemli sonuçlardır.

BP'lar kemik metabolizmasını etkileyen çeşitli hastalıkların tedavisinde tercih edilir ve multiple myelom, meme CA, prostat CA, renal CA ve akciğer CA gibi hastalıklarda kemik metastazı için yaygın olarak kullanılır. Bu hastalıklarda görülen BRONJ olgularının hastalık türü ile ilişkisini araştıran ve türlere göre dağılımını yansıtan çalışmalar da mevcuttur (Sarasquete vd., 2009:15; Kandra ve Jaina, 2013: 3). Aynı tedavi rejimi uygulanmasına rağmen BRONJ görülme sıklığının en fazla olduğu grubun multiple myeloma hastaları olduğu gösterilmiştir. Bu durumun CYP2C8 genindeki farklılıktan kaynaklanabileceği düşünülmüş ve genetik yatkınlık ile ilişkilendirilmiştir (Sarasquete vd., 2009:15; Kandra ve Jaina, 2013: 3).

Hastalığın klinik seyri ve seyri de BRONJ gelişme riskini etkileyen önemli bir faktördür, bu da sistemik hastalık remisyondayken ve hasta herhangi bir ilaç almadığında BRONJ tedavisine verilen yanıtın daha iyi olabileceğini düşündürür (Marx vd., 2005: 63). Ancak hastalığın ileri dönemlerinde hastaların birden fazla ilaç kullanabileceği de göz önünde bulundurulduğunda bu hastalarda BRONJ'un klinik seyri daha agresiftir ve tedaviyi yanıt da olumsuz yönde etkilenir (Lopez-Jornet vd., 2010: 39).

Genel olarak, kanser hastalarının yaklaşık %55'inin de steroid kullandığı kaydedilmiştir (Marx vd., 2005: 63). Steroidlerin kollajen sentezini ve yara iyileşmesini olumsuz etkilediği bilirse de kanser hastalarında, hücre zarlarını stabilize etmek ve damar içi ilaçların olumsuz etkilerini ve ödemin önlemek için deksametazon kullanılmaktadır. Yara iyileşmesi üzerine olumsuz etkileri sebebiyle, kanser metastazlarını önlemek adına BP kullanan hastalarda gelişen BRONJ'un; steroidlerden nasıl etkilendiği sorusu akla gelmiştir. Bu etkileşimi açıklamaya yönelik kısıtlı sayıda literatür verisi olmakla birlikte; hayvan modelinin kullanıldığı deneysel bir çalışmada pamidronat ve steroidin dış çekimi sonrası yara iyileşmesi ve BRONJ üzerine etkisi değerlendirilmiştir (Lopez-Jornet vd., 2010: 39). Çalışma sonucunda tek başına steroid veya tek başına pamidronat alan sıçanlarda iyileşme hızı ve süresinde hiçbir fark gözlenmemiştir. Bununla

birlikte, diş çekildikten sonra steroid ve pamidronat ile tedavi edilen sıçan çenelerinde BRONJ geliştiği gösterilmiştir. Veriler, steroidlerin BRONJ gelişimindeki önemini araştırılması ihtiyacını vurgulayan önemli bulgulardır.

BRONJ gelişiminde dental risk faktörleri tıbbi risk faktörlerinden daha önemli bir rol oynamaktadır. BRONJ gelişimine katkıda bulunan ana dental faktörler şunlardır: hastanın ağız hijyeni, BP tedavisine başlanılmadan önce tüm dental risk faktörlerinin ortadan kaldırılıp kaldırılmadığı, hastanın tıbbi tedavisi ile koordineli olarak dental kontrollerin düzenli olarak yapılıp yapılmadığı. BRONJ gelişiminde temel dental risk faktörlerinin yanı sıra sıklıkla karşılaşılan lokal dental risk faktörleri de önemli rol oynamaktadır. Bunların başında, BRONJ hastalarının %84'ünde mevcut olduğu gösterilen aktif periodontitis gelmektedir (Marx, 2003: 61). Bununla birlikte BRONJ lezyonlarından periodontopatojenler de izole edilmiştir (Badros, 2006: 24) Ancak bu mikroorganizmaların periodontitisli hastaların tükürüklerinden de izole edildiği göz önünde bulundurulduğunda lezyonlardaki varlığı şaşırtıcı olmayabilir. Ayrıca BRONJ hastalarının birçoğu yaşlı ve bağışıklık sistemi zayıf hastalardır ve bu özellikler periodontal hastalıklar için de risk faktörüdür. Her ne kadar periodontal hastalıkla BRONJ arasında ilişki olduğunun iddia eden çalışmalar olsa da bu ilişki henüz netlik kazanmamıştır.

Belirtilen bu risk faktörlerine ek olarak; sigara, diyabet, alkol bağımlılığı, KOAH, obezite ve ileri yaş risk/predispozan unsur olarak gösterilmiştir (Marx vd., 2005: 63).

BRONJ Evreleri

Amerikan Ağız ve Çene Cerrahisi Derneği 2009 yılında bir klinik rehber yayınlamış ve BP'ların yanı sıra bir RANKL inhibitörü olan Dinsumab'ın da, radyoterapi ile ilişkili olmayan ve metastatik çene tutulumu olmayan hastalarda çene osteonekrozlarına neden olduğu verilerini göz önünde bulundurarak BRONJ teriminin yerine MRONJ (medication related osteonecrosis of jaws / ilaç ilişkili çenelerin osteonekrozu) teriminin kullanılmasını önermiştir (Ruggiero vd., 2009: 67). Yine aynı rehberde hastaları risk durumuna göre kategorize etmek ve her grup için spesifik tedavi önerileri ortaya koymak için hastalık 4 evreye ayrılmıştır:

Risk grubu: Oral veya intravenöz olarak antianjiyojenik ve antirezorptif ilaç alan hastalar risk grubu olarak tanımlanmıştır.

Evre 0: Bu evrede görülebilen semptomlar; odontojenik olmayan ağrı, tempromandibular ekleme yayılan çene kemiğinde küt ağrı, sinüs ağrısı (bu ağrı maksiller sinüs duvarının kalınlaşmasından ve inflamasyonundan kaynaklanabilir), değişmiş nörosensör fonksiyon, periodontitis

kaynaklı olmayan diş kaybı ve pulpa enfeksiyonu olmadan fistül varlığıdır. Bu evrede kemik ekspoza yoktur, sadece radyografik değişiklikler ve semptomlar görülmektedir. Bu belirtiler BRONJ başlangıç evresinde olabileceği gibi evre 1, 2, 3 iyileşme sonrası da görülebilir. Periodontitisle ilişkili olmayan kemik kaybı, kemik yapısında değişiklik, osteoskleroz alanlarının gözlenmesi ve periodontal ligamentin kalınlaşması gibi radyografik bulgular da görülebilir.

Evre 1: Pre-ONJ olarak değerlendirilmektedir. Radyografik değişikliklere ek olarak hastalarda klinik olarak ekspoze nekrotik kemik izlenmektedir. Asemptomatiktir, enfeksiyon belirtileri yoktur.

Evre 2: Radyografik değişiklikler ve klinik olarak ekspoze nekrotik kemik izlenmektedir. Enfeksiyon bulguları (ağrı, ödem, eritem, bazen püy drenajı) vardır.

Evre 3: Alt evrelerde görülen bulgulara ek olarak ağrı ve ciddi enfeksiyon semptomları görülmektedir. Osteoliz, alveolar sınırı aşan kemik ekspoza (mandibulada inferior sınır ve ramus, maksillada maksiler sinüs ile zigoma ötesine ilerleyen kemik nekrozları) ile karakterizedir ağız içi ağız dışı fistüller tabloya eşlik edebilir.

2017 yılında Amerikan Ağız ve Çene Cerrahisi Derneği'nin yaptığı yeni düzenlemede BP ve Dinsumab listesine bir de Bivacizumab ve Sunitinib eklenmiştir (Yoneda vd., 2017: 35).

BP Öncesi Alınması Gereken Önlemler

İnvaziv diş prosedürlerinden kaçınma ve olası diş iltihabı odaklarının derhal kontrolü, BP tedavisinin başlatılmasının yanı sıra hastanın yakın takibinin ardından alınan diğer önlemlerdir.

Mavrokki'in kapsamlı çalışmasında BRONJ vakalarının %77'sinde inflamatuvar yanıtın primer nedeninin dental cerrahi travma (Mavrokki vd., 2007: 65) olduğu düşünüldüğünde, BRONJ gelişimini önlemek için en etkili tedbir BP kullanımına başlanılmadan önce tüm dental tedavilerin tamamlanması ve optimal ağız hijyeninin sağlanmasıdır.

BP kullanımı sırasında girişimsel dental işlemlerden kaçınarak ve olası dental inflamatuvar odakları anında kontrol altına alarak hastanın yakın takibi diğer önlemler arasındadır (Mavrokki vd., 2007: 65). Bununla birlikte tıp doktorlarının da BP öncesinde, diş hekimine yönlendirmesi gerekmektedir. Diş hekimi de tedavi ekibinde yer almalı ve uygun aralıklarda BRONJ'a yönelik kontrolleri yapabilmelidir. Kısa ve uzun sürede BRONJ'a zemin hazırlayacak dental odakların tümünün tedavi edilebilmesi için BP tedavisi bir süre ertelenmelidir (Marx, 2007).

Prognozu şüpheli dişler, tedavi öncesinde yara iyileşmesi ve kemik rejenerasyonuna zaman tanıyabilecek uygun bir zaman diliminde çekilmelidir. Kazıma kök düzlemesi işlemleri, çekimler ve gerekli diş tedavileri, restorasyonlar ve endodontik tedaviler yapılmalıdır. İdeal ağız fonksiyonunu sağlayan restoratif ve protetik işlemler de tedavi öncesinde yapılmalıdır. Tüm bu tedavilerden önce hastalar optimal ağız hijyenini sağlamak ve sürdürmek için bilgilendirilmeli ve eğitilmelidir. Ameliyat ve onarım için gereken uzun süre ve uygulanan implantların kısa veya uzun vadede osteonekroz gelişimine katkıda bulunabileceği düşünüldüğünde, implant destekli protetik rehabilitasyon planlanmamalıdır. Gömülü dişler tamamen ossifiye doku ile çevrili olduğunda ve klinik ve radyolojik muayenelerde enfeksiyon odağı endişesi yaratmadığında kontrol radyografileri ile izlenmek üzere takip edilebilir (Marx, 2007). Aynı şekilde tek küçük toruslar cerrahi tedavi gerektirmez, ancak ince, sıkı mukoza ile kaplı ve tarvmaya açık multilobuler toruslar cerrahi olarak düzeltilmelidir. Kanser hastalarının enfeksiyon duyarlılığı göz önüne alındığında, tüm cerrahi işlemler antimikrobiyal tedavi ile birlikte planlanmalıdır (Marx, 2007).

Bifosfonat Tedavisi Almakta Olan Hastanın Dental Değerlendirilmesi ve Dental Yaklaşım

Diş hekimi BP tedavisi almakta/almış olan hastanın medikal hikayesini ve kayıtlarını detaylı olarak öğrenmelidir. Kullanılan BP'nin verilmiş nedeni, türü, verilmiş yolu, dozu, kullanım süresi ve BP yanı sıra aldığı diğer ilaçları öğrenmelidir (1). Klinik muayenede ise; ağız hijyeni, enfeksiyon bulgusu veren veya enfeksiyona yatkın olan dişler ve çevre dokular değerlendirilirken dişlerin mobilitesi, ekspozite kemik varlığı (özellikle mandibular posterior lingual korteksi ve torus bölgeleri), fistül yolu olup olmadığı ve bu bulgulara ağrının eşlik edip etmediği belirlenmelidir (Ruggiero vd., 2009: 65).

Diş hekimleri, BP tedavisi gören hastaların tıbbi geçmişini ve kayıtlarını ayrıntılı olarak bilmelidir. BP'nin yanı sıra aldığı diğer ilaçları, nedenini, türünü, uygulama yolunu, dozajını, kullanım süresini ve kullandığı diğer ilaçları bilmelidir (Ruggiero vd., 2009: 65). Klinik muayenede; ağız hijyeni, enfeksiyon belirtileri gösteren veya enfeksiyona duyarlı dişler ve çevre dokular, diş hareketliliği, açıkta kemik varlığı (özellikle mandibular posterior lingual korteksi ve torus bölgesinde), fistül ve ağrı varlığı değerlendirilmelidir (Ruggiero vd., 2009: 65).

İlgili alanlarda osteoliz ve artmış kemik mineral yoğunluğu açısından kemik yapı panoramik ve periapikal radyografilerle değerlendirilmelidir. Periodontal ligament aralığı ve lamina dura dikkatlice incelenmelidir. Lamina duranın sklerotik görünümünün asemptomatik BP toksisitesinin bir işareti olduğu bilinmektedir (Reid, 2009: 44). IV-BP tedavisi gören

hastalarda diş bakımının birincil amacı, öncelikle optimal ağız hijyenini sağlamak ve sürekliliğini sağlamaktır. Bu önlem çene kemiğinde BRONJ gelişme riskini en aza indirir. Zorunlu olmadıkça diş çekimi ve benzeri ağız cerrahisinden kaçınılmalıdır (Marx, 2007).

Kemik Rezorpsiyon Belirleyicilerin BRONJ ile Olası İlişkileri

Kemik belirteçleri, kemik oluşumu ve emiliminin ürünleridir. BRONJ'nin normal kemik döngüsünün bozulmasından kaynaklandığı görüşüne dayanarak, kemik belirteçlerinin BRONJ'nin gelişimi ve tedaviye yanıtı ile ilişkili olabileceği ve bu ilişkinin BRONJ oluşum mekanizmalarına yansyabileceği varsayılmaktadır (Lehrer vd., 2008: 106).

C terminal peptid (CTX), osteoklastlar tarafından rezorbe edilen tip 1 kollajen ile çapraz bağlanan bir kemik belirteçidir. Hem kemik rezorpsiyonunun hem de antirezorptif tedavinin etkinliğini değerlendirmek için kullanılır (Rosen vd., 1998: 63). Marx, BRONJ hastalarında cerrahi tedaviden önce risk değerlendirmesi için serum CTX düzeylerinin kullanılmasını öneren ilk isimdir (20). Marx çalışmasında serum CTX düzeyi 100 pg/mL'nin altında olanları yüksek, 100-150 pg/mL'yi orta, 150 pg/mL'nin üzerini düşük risk grubu olarak sınıflandırmıştır. Bu çalışma ve sınıflandırmanın ardından, BRONJ hastalarının cerrahi tedavi öncesi potansiyel riskin belirlenmesi için serum CTX düzeyleri kullanılmaya başlanmıştır (Marx vd., 2005: 63). Bununla birlikte, CTX düzeyinin BRONJ gelişiminde önemli bir role sahip olduğunu savunan birçok çalışma olduğu gibi bir index olarak kullanımının tartışmalı olduğunu savunan çalışmalar da vardır (Kwon vd., 2009: 65).

CTX'in yanı sıra; kemiğe özgü alkalin fosfataz, paratiroid hormonu, osteokalsin ve kalsitonin diğer kemik belirteçleridir. Kalsitonin ve paratiroid hormon (PTH) düzeylerindeki değişiklikler ile BRONJ gelişimi arasındaki ilişkisi net olarak açıklanamamış olmakla birlikte literatürde paratiroid hormon analogları kullanılarak tedavi edilen BRONJ olguları bildirilmektedir (Harper ve Fung, 2007: 65). Ardine ve ark. BRONJ ve PTH arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada, BRONJ olan ve olmayan IV BP hastalarında PTH düzeylerini karşılaştırdılar (Ardine vd., 2006: 17). BRONJ gelişen hastalardaki PTH düzeylerinin hem BRONJ öncesi hem de BRONJ gelişmeyen hastalardaki PTH düzeylerinden anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bu durum, sürekli hiperparatiroidizm BRONJ ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

BRONJ hastalarında kemiğe özgü alkalin fosfataz ve osteokalsin düzeylerinin normalin altında olduğu bildirilmiştir (Lehrer vd., 2008: 106; Lazarivici vd., 2010: 68). Ancak çenede BP kaynaklı osteonekrozun patogenezi kemik oluşumundan ziyade kemik rezorpsiyon döngüsünün bo-

zulması ile ilgili olduğundan, bahsedilen değerlerdeki düşüş, azalmış kemik rezorpsiyonuna ikincil bir tepki olarak yorumlanabilir.

BRONJ Hastalarına Dental Yaklaşım ve Tedavi

Ağrıyı kontrol etmek ve iskelet komplikasyonlarının insidansını azaltmak için IV BP uygulanan hastalarda BP'nin yüksek terapötik etkinliği önceliklidir (Ruggiero vd., 2009: 65). Bu hastaların yaşam kalitesi; hasta eğitimi, ağrı yönetimi, ikincil enfeksiyonların ve lezyonların yayılmasının önlenmesi ve yeni alanlarda BRONJ oluşumunun engellenmesi ile sağlanmalıdır (Ruggiero vd., 2009: 65).

BRONJ 'un tedavisinde cerrahi debridman, antibiyotik terapi, hiperbarik oksijen tedavisi, lokal ozon terapisi gibi seçenekler kullanılmaktadır (Durie vd., 2005; 353). Güncel tedavi protokolleri klinik çalışmaların yetersizliğinden dolayı uzman görüşlerine dayanmaktadır.

Tedaviye başlamadan önce lezyonlardan örnek alıp hem anaerob hem de aerob bakterilerin kültüre edilmesi ve bunun sonucunda uygun antibakteriyal tedavinin yapılması gereklidir (Hansen vd., 2007; 451). Actinomycesler yavaş gelişen mikroorganizmalardır ve normal bakteri kültürlerinde göze çarpmayabilirler. Bu nedenle mikrobiyoloji uzmanı ile kooperaasyon halinde çalışmak gerekmektedir. %0.12 klorheksidin glukonat günde 3-4 defa kullanılması hala günlük idame tedavisinin parçası olarak kabul edilmektedir. Nekrotik kemiğin enfekte olması sonucunda ortaya çıkan şişlik, ağrı ve pürülan akıntının tedavisi için antimikrobial tedavi yapılmaktadır. Bu tedavide ağzın normal florasına etki edecek şekilde klavulanat içeren veya içermeyen penisilin içerikli antibiyotiklerin kullanılması önerilmektedir. Penisiline alerjisi olan hastalarda azitromisin gibi makrolid grubu veya kinolon, siprofloksasin grubu ilaçlar kullanılabilir. Eğer başlangıç tedavi etkisiz olursa metronidazol ve klindamisin gibi anaeroblara etkili antibakterial ilaçların kullanılması önerilir. Eğer bakteri kültüründe mantarlar bulunursa flukanazol ve nistatin gibi antimikotik ilaçlar kullanılır. Antiviral ilaçlar rutin kullanılmamaktadır, sadece gerektiğinde kullanılır. Tedavilerde ilaçlar genel olarak oral yoldan alınır sadece selulit vakaları ve refraktör vakalarda IV ilaç kullanılır (Diego vd., 2007: 103). Antimikrobial ve anti-inflamatuvar ilaçların nasıl kullanılacağına dair standart belirlenmiş bir protokol yoktur. Hastaların birçoğu (%90) konservatif tedavi sonucunda açık yara olmasına rağmen ağrılarından kurtulabilmektedir. Birçok araştırmacı tedavi sürecinde BP kullanımını kesmemekte hatta hiç azaltmamaktadır ki bu dikkat edilmesi gereken noktalardan birisidir (Sawatari ve Marx, 2007: 19).

Yeni çalışmalar BRONJ hastalarının cerrahi tedavisinin daha zararlı

olabildiğini açıkça göstermektedir. Cerrahi tedavi kötüleşen semptomların önlenmesi için kullanılmaktadır fakat daha büyük kemik defektlerinin ve mukozal defektlerin oluşmasına neden olabilmektedir. Osteoradyonekrozda ve BRONJ hastalarında ortak cerrahi teknikler kullanılmakta ve bu iki hastalığın ortak tedavi tekniklerine hassas olduğu düşünülmektedir. Hala cerrahi tedaviye karşın konservatif tedavi, tercih edilen tedavi yaklaşımıdır. Buna karşın bazı araştırmacılar keskin kemik kenarlarının düzlenmesinin önemli olduğunu ileri sürmektedir. Posterior lingual bölgede yer alan lezyonlarda yüzeysel cerrahi debridmanın yumuşak doku travmasının önüne geçebileceği iddia edilmektedir. Başarılı yara kapanması sağlamak için yayınlanmış iki teknik vardır. Bunlardan biri periost insizyonu yaparak diğeri ise bukkal yağ dokusu kaydırılarak primer flep kapanması sağlamaktır (Lazarovici vd., 2010: 68). Araştırmalar ilk cerrahinin potansiyel olarak daha etkili olduğunu buna rağmen %29 oranında postoperatif komplikasyon oluşarak daha büyük kemik ekspozlarına neden olduğunu göstermektedir.

Hiperbarik oksijenle BRONJ tedavisinin sonuçları kuşkuludur. Bununla birlikte, Shimura ve ark, BRONJ gelişen bir multiple miyelom hastasının hiperbarik oksijen ve antibiyotiklerle tedavisini rapor etmiştir (Shimura vd., 2006: 84).

Ozon tedavisi yeni tedavi opsiyonu olarak ortaya çıkmıştır ve bu tedavinin antimikrobial ve neoanjiojenik etkileri olduğuna inanılmaktadır. Lokal minör küretaj, ozon terapisi, antimikrobial terapi, askorbik asid, %0.2 klorheksidin gargara kullanılarak yapılan tedavilerde umut verici sonuçlar alınmış ve tam yara kapanması sağlandığı rapor edilmiştir (Agrillo vd., 2012: 16). BP kullanımına ara vermenin iyileşmeyi hızlandırdığına dair bir bilgi saptanamamıştır. BP yarılanma ömrünün 10 yıl olarak tahmin edilmesi, bu konuda niye bilgi olmadığını açıklar niteliktedir.

BRONJ Evrelerine Göre Tedavi Protokolleri

Amerikan Ağız ve Çene Cerrahisi Derneği'nin önerdiği rehber göre hastalık evresi ve uygun tedavi seçenekleri aşağıdaki gibidir (1): (Tablo 1)

Risk grubu: Hasta olası riskler ve hastalığın semptomları için bilgilendirilir.

Evre 0: Konservatif olarak çürükler ve periodontal hastalıklar tedavi edilir. Ağrı kesici, oral antimikrobiyal gargaralar ve sistemik antibiyotik kullanımı uygundur. Bu hastaların BRONJ'un daha ileri evrelerine ilerleme riski olduğundan rutin olarak takip edilmesi gereklidir.

Evre 1: Günde 3 kez %0.12 klorheksidin ile gargara ve yakın takip önerilmektedir. Nekrotik alanın çevresindeki yumuşak dokuda enfeksiyon gelişirse, antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır. Cerrahi debridman ke-

mik ekspozunun tekrarına neden olabilir, doktor onayı ile BP'a ara verildikten sonra yapılabilir.

Evre 2: Hastanın durumu medikal ajanlarla kontrol altına alındıktan sonra tıp hekimi ile konsülte edilmesi gereklidir. İlaça ara verilmesi uygunsa kemik kürete edilebilir. Bu hastalarda cerrahi debridmana verilen iyileşme yanıtının diğer ostemyelit ve osteoradyonekroz vakalarından daha az olduğu ve yakından izlenmesi gerektiği unutulmamalıdır. Gargara ile beraber antibiyotiklerin kullanılması gereklidir. Nekroz alanından izole edilen bakterilerin penisiline hassas olduğu belirlenmiştir. Penisilin alerjisi olan hastalarda kinolonlar, metronidazol, klindamisin, doksisisiklin ve eritromisin başarıyla kullanılmaktadır. Kemik yüzeyine kolonize olmuş bakterilerin antibakteriyel tedaviyi engellediği düşünülmektedir. Cerrahi tedavi yaparak nekroze kemik yüzeyinin azaltılması antibakteriyel tedavinin daha başarılı olmasını sağlayabilir.

Evre 3: Hastanın ve doktorun onayına dayanarak antibakteriyel tedavi ile birlikte ileri cerrahi işlemler planlanabilir. Bu hasta grubunda antibiyotik tedavisiyle beraber debridman ve rezeksiyon önerilmektedir. Rezeksiyondan sonra obturator kullanımı ve plaklarla rekonstrüksiyon önerilmektedir. Ancak hastalarda yara iyileşmesi bozulduğundan cerrahinin başarısı kısıtlıdır. Debride edilen nekroze dokuların histolojik olarak incelenmesi önemlidir çünkü bazı histolojik araştırmalarda kanser metastazlarına rastlanılmıştır.

Hastalığın evresi ne olursa olsun, kemik sekestrasyonunun hareketli bölümleri, etkilenmemiş kemiğe dokunulmadan kaldırılmalıdır. Etkilenen nekrotik kemik içinde yer alan semptomatik dişlerin çekimi düşünülmelidir, çünkü çekimin nekrotik aktiviteyi alevlendirmesi olası değildir.

BRONJ'nin önlenmesi, evreye uygun tedavi planlaması ve uygulanması kadar önemlidir. Teşhis edilmiş veya risk altındaki hastalarda, diş çekimi ve benzeri alveolar cerrahiden kaçınılmalıdır. Ancak fokal enfeksiyon odağı olan prognozu şüpheli/kötü dişlerin BRONJ geliştirme riski taşıdığı düşünüldüğünde, gerekli önlemler alınarak diş çekimi yapılabilir. Bu önlemlerin başında, uzun vadeli, geniş spektrumlu antibiyotik profilaksisi ve atravmatik ekstraksiyon ve ekstraksiyon boşluğunun birincil olarak kapatılması yer alır. Ayrıca yara iyileşme sürecine olumlu etkisi olduğu bilinen düşük doz lazer tedavisi de destek olarak planlanabilir (Marx, 2007).

Tablo 1: BRONJ evrelerine göre tedavi stratejileri

BRONJ Evresi	Tedavi Seçenekleri
Risk evresi: Oral ya da IV BP ile tedavi edilen hastalarda bariz nekrotik kemik yok	<ul style="list-style-type: none"> • Tedaviye gerek yok • Hasta eğitimi
Evre 0: Nekrotik kemiğin klinik bulgusu yoktur, sadece nonspesifik klinik bulgular, radyografik değişimler ve semptomlar vardır	<ul style="list-style-type: none"> • Ağrı kesici ilaçların yanı sıra, sistemik tedavi ve antibiyotiklerle semptomatik tedavi
Evre 1: Enfeksiyon bulgusu asemptomatik hastalarda ekpoze ya da nekrotik kemik ve/veya kemiğe uzanan fistüller	<ul style="list-style-type: none"> • Antibakteriyel ağız gargarası • Üç ayda bir klinik takip • Hasta eğitimi ve devam eden BP endikasyonların tekrar değerlendirilmesi
Evre 2: Ekpoze ya da nekrotik kemik ya da kemiğe uzanan fistüller, pürülan drenajlı ya da drenaj olmaksızın ekspoze kemik bölgesinde ağrı ve eritem ile ortaya çıkan enfeksiyon	<ul style="list-style-type: none"> • Oral antibiyotiklerle semptomatik tedavi • Antibakteriyel ağız gargarası • Ağrı kontrolü • Yumuşak doku irritasyonu ve enfeksiyon kontrolü için debridman
Evre 3: Ekpoze ya da nekrotik kemik veya kemiğe uzanan fistüller olan hastalarda ağrı ve enfeksiyonla beraber şu semptomlardan bir veya fazlası; alveolar kemik bölgesinin ötesine uzanan nekrotik kemik (örn., mandibula alt kenarı veya ramus, maksiller sinüs ve zigoma), patolojik kırık, ekstra-oral fistül, oral antral / oral nasal ilişki veya sinüs tabanı veya mandibula alt sınırına uzanan osteoliz	<ul style="list-style-type: none"> • Antibakteriyel ağız gargarası • Antibiyotik tedavisi ve ağrı kontrolü • Enfeksiyon ve ağrının uzun süreli hafiflemesi için cerrahi debridman / rezeksiyon

BRONJ Hastalarında Antibakteriyel ve Destek Tedaviler

Bilindiği gibi penisilin, oral enfeksiyonlar için etkili bir antibiyotiktir ve BRONJ tedavisinde de tercih edilmektedir (Marx, 2007). BRONJ için başlangıçta günde dört kez 500 mg penisilin, gerekirse dozu artırmak için önerilen rejim değiştirilebilir ve enfeksiyon kontrol edilene kadar uzun süreli kullanılabilir. Penisilin iyi tolere edilen, toksik olmayan ve düşük dirençli suşlar geliştirme özellikleri uzun süreli kullanıma olanak tanır (Marx, 2007). Penisiline alerji veya direnç varsa aşağıda listelenen antibiyotik seçeneklerini kullanabilir:

- Uzun süreli Doksisilin (1x100 mg)
- Levofloksasin (1x500 mg), uzun süreli kullanımı toksisiteye yol açabilir.

- Eritromisin etil süksinat (3x400 mg), uzun süreli kullanımı toksisiteye neden olabilir.
- Metronidazol (3x500 mg) diğer antibakteriyel rejime ek olarak en fazla 10 gün süreyle uygulanır (23).

Hiperbarik oksijen (HBO) uygulamasının BRONJ yönetiminde tıbbi ve/veya cerrahi tedaviye yardımcı olup olmayacağı konusunda araştırmalar devam etmektedir, ancak kesin sonuçlara ulaşılamamıştır.

Literatürde BRONJ tedavisinde trombosit zengin plazma, paratiroid hormonu ve kemik morfojenik protein (BMP) kullanımına ilişkin sınırlı sayıda olgu sunumu bulunmaktadır. Harper ve ark. 2007'de bildirdikleri bir BRONJ vakası, minimal invaziv cerrahi yaklaşıma günlük düşük doz paratiroid hormon tedavisinin eklenmesinin, belirti ve semptomları azalması ve tersine çevirmede önemli bir rol oynadığını öne sürmüşlerdir (Harper ve Fung, 2007: 65).

Vescovi ve ark. BRONJ gelişen 19 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, Nd:YAG (neodymium, itrium, alüminyum granat) lazer ile medikal ve cerrahi tedavinin düşük seviyeli lazer terapisi uygulanmadan yapılan medikal veya medikal+cerrahi tedaviden daha başarılı olduğunu göstermişlerdir (Vescovi vd., 2007: 45). Yumuşak doku lazerlerinin kullanıldığı düşük seviyeli lazer tedavisinin BRONJ'un medikal/cerrahi tedavisinde, özellikle ödem ve ağrıyı azaltmada, doku onarım sürecinin olumlu seyretmesi ve kısalması yönünde etkin olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu amaçla destekleyici tedavi planlamasında kullanılacak lazerin tipi, dalga boyu, frekansı ve uygulanan doz konusunda hala bir fikir birliği yoktur.

Sonuç

BRONJ, uzun süreli BP alan hastalarda ortaya çıkan nadir ve zor bir durumdur. BRONJ etiyojisi tam ve net olarak anlaşılmazsa da dental risk faktörleri tıbbi risk faktörlerinden daha önemli bir rol oynamaktadır. BRONJ gelişimine zemin hazırlayan en önemli dış faktörleri hastanın ağız hijyeni, BP tedavisine başlamadan önce tüm dış risk faktörlerinin ortadan kaldırılıp kaldırılmadığı ve düzenli diş muayenelerinin yapıp yapılmadığıdır. Temel dental risk faktörlerine ek olarak, sıklıkla meydana gelen lokal dental risk faktörleri de BRONJ gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Dış çekimi, lokal cerrahi ve hareketli protezlerden kaynaklanan lokal travma BRONJ için risk faktörleridir.

BRONJ gelişimini önlemek için en etkili önlemler, BP tedavisine başlamadan önce tüm dental prosedürleri tamamlamak ve optimal ağız hijyenini sağlamak, gereksiz dental girişimlerden kaçınmak, dişlerde olası inflamatuvar lezyonların derhal kontrolü ve yakın hasta takibidir. Ancak tıp

doktoru, BP tedavisine başlamadan önce hastayı kapsamlı bir diş muayenesi için diş hekimine yönlendirmelidir. Diş hekimi, hasta tedavi görürken tedavi ekibinin bir parçasıdır ve BRONJ açısından hastayı uygun aralıklarla kontrol edebilmelidir.

Farklı tedavi yöntemleri denenmekle beraber, BRONJ genellikle kötü bir prognoza sahiptir ve uzun süreli tedavi gerektirir. Bu nedenle tıp doktoru ve diş hekimi arasında multidisipliner bir yaklaşımla karşılıklı çaba sarf edilmesi teşhis ve tedavide esastır.

Anahtar Kelimeler: bifosfanat, BRONJ, diş hekimi

KAYNAKÇA

- AGRİLLO, A., FİLİACÌ, F., RAMIERÌ, V., RÌCCARDÌ, E., QUARATO, D.,-RÌNNA, C., UNGARÌ, C. (2012), Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): 5 year experience in the treatment of 131 cases with ozone therapy, *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 16 (12), 1741-1747.
- ALMAZROOA ,S.A., WOO, S.B. (2009) Bisphosphonate and nonbisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a review, *J AmDentAssoc*, 140 (7), 864–875.
- ARDÌNE, M., GENERALÌ, D., DONADÌO, M., BONARDÌ, S., SCOLETTA, M., VANDONE, A.M., BERRUTÌ, A. (2006), Could the long-term persistence of low serum calcium levels and high serum parathyroid hormone levels during bisphosphonate treatment predispose metastatic breast cancer patients to undergo osteonecrosis of the jaw?, *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 17 (8), 1336-1337.
- ASSAEL, L.A. (2009), Oral Bisphosphonates as a cause of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: clinical findings, assessment of risks, and preventive strategies, *J Oral Maxillofac Surg*, 67 (5), 35–43.
- BADROS, A. (2010), Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors, *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 24, 945-952.
- CREPÌN, S., LAROCHE, M.L., SARRY, B., MERLE, L. (2010), Osteonecrosis of the jaw induced by clodronate, an alkyl biphosphonate: case report and literature review, *European Journal of Clinical Pharmacology*, 66 (6), 547-554.
- DÌEGO, R., D'ORTO, O., PAGANÌ, D., AGAZZÌ, A., MARZANO, U., TROLLETTÌ, G.D., PIGNATARO, L. (2000), Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a therapeutic dilemma, *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology&Endodontics*, 103 (3), e1-5.
- DÌEL, I.J., SOLOMAYER, E.F., BASTERT, G. (2000), Bisphosphonates and the prevention of metastasis: first evidences from preclinical and clinical studies, *Cancer*, 88, 3080-3088.
- DÌMOPOULOS M.A., KASTRÌTÌS, E., BAMÌA, C., MELAKOPOULOS, I., GÌKA, D., ROUSSOU, M., BAMÌAS, A. (2009), Reduction of osteonecrosis of the jaw (onj) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid, *Ann Oncol*, 20, 117–120.
- DURÌE, B.G., KATZ, M., CROWLEY, J. (2005), Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates, *New England Journal of Medicine*, 353(1), 99-102.
- FÌCARRA, G., BENÌNATÌ, F., RUBÌNO, I., VANNUCCHÌ, A., LONGO, G., TONELLÌ, P., PÌNÌ PRATO, G. (2005), Osteonecrosis of the jaws in peri-

- odontal patients with a history of bisphosphonates treatment, *J Clin Periodontol*, 32: 1123-1128.
- FLEİŞHER, K.E., WELCH, G., KOTTAL, S., CRAİG, R.G., SAXENA, D., GLİCKMAN, R.S. (2010), Predicting risk for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: ctx versus radiographic markers, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 110(4), 509-516.
- HANSEN, T., KUNKEL, M., SPRİNGER, E., WALTER, C., WEBER, A., SİEGEL, E., KİRKPATRİCK, C.J. (2007), Actinomycosis of the jaws-histopathological study of 45 patients shows significant involvement in bisphosphonate-associated osteonecrosis and infected osteoradionecrosis, *Virchows Archiv*, 451(6), 1009-1017.
- HARPER, R.P., FUNG, E. (2007), Resolution of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the mandible: possible application for intermittent low-dose parathyroid hormone [rhPTH(1-34)], *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 65 (3), 573-580.
- HUJA, S.S., FERNANDEZ, S.A., HİLL, K.J., Lİ, Y. (2006), Remodeling dynamics in the alveolar process in skeletally mature dogs, *Anatomical Record Part A, Discoveries in Molecular, Cellular, & Evolutionary Biology*, 288 (12), 1243-1249.
- JAPANESE ALLİED COMMITTEE ON OSTEONECROSİS OF THE JAW; YONEDA, T., HAGİNO, H., SUGİMOTO, T., OHTA, H., TAKAHASHİ S., TOYOSAWA, S. (2017), Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw, *J Bone Miner Metab* 35(1), 6-19.
- KANDRA, S., JAİNA, V. (2013), Dental complications and management of patients on bisphosphonate therapy: A review article, *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 3(1), 25-30.
- KHAN, A.A., MORRİSON, A., HANLEY, D.A., FELSEBERG, D., MCCAULEY, L.K., O'RYAN, F., INTERNATIONAL TASK FORCE ON OSTEONECROSİS OF THE JAW. (2015), Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus, *J Bone Miner Res*, 30(1), 3-23.
- KİSHİMOTO, H., NOGUCHİ, K., TAKAOKA, K. (2019), Novel insight into the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Jpn Dent Sci Rev*, 55(1), 95-102.
- KWON, Y.D., KİM, D.Y., OHE, J.Y., YOO, J.Y. WALTER, C. (2009), Correlation between serum C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen and staging of oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws, *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 67 (12), 2644-2648.
- LAZAROVİCİ, T.S., MESİLATY-GROSS, S., VERED, I., PARİENTE, C., KA-

- NETY, H., GÍVOL, N., YAROM, N. (2010), Serologic bone markers for predicting development of osteonecrosis of the jaw in patients receiving bisphosphonates, *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 68 (9), 2241-2247.
- LAZAROVÍČI, T.S., YAHALOM, R., TAÏCHER, S., ELAD, S., HARDAN, I., YAROM, N. (2009), Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: a single-center study of 101 patients, *Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 67 (4), 850-855.
- LEHRER S, MONTAZEM A, RAMANATHAN L, PESSÏN-MÏNSLEY, M., PFAÏL, J., STOCK, R.G., KOGAN, R. (2008), Normal serum bone markers in bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws, *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 106 (3), 389-391.
- LO, C.J., O'RYAN, F.S., GORDON, N.P., YANG, J., HUI, R.L., MARTÏN, D., PREDICTING RISK OF OSTEONECROSIS OF THE JAW WITH ORAL BISPHOSPHONATE EXPOSURE (PROBE) INVESTIGATORS. (2010), Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure, *Journal of Oral an Maxillofacial Surgery*, 68 (2), 243-53.
- LOPEZ-JORNET, P., CAMACHO-ALONSO, F., MOLÏNA-MÏNANO, F., GÓMEZ-GARCÍA, F., VÏCENTE-ORTEGA, V. (2010), An experimental study of bisphosphonate-induced jaws osteonecrosis in Sprague-Dawley rats, *Journal of oral pathology&medicine: official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 39 (9), 697-702.
- MARX, R.E., SAWATARI, Y., FORTÏN, M., BROUMAND, V. (2005), Bisphosphonate induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment, *J Oral Maxillofac Surg*, 63 (11), 1567-1575.
- MARX, R.E. (2003), Pamidronate (Aredia) andzoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic, *Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 61(9), 1115-1117.
- MARX, R.E. (2007), *Oral & Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws. History, Etiology, Prevention, and Treatment*, Illinois: Quintessence.
- MAVROKOKKÏ, T., CHENG, A., STEÏN, B., GOSS, A. (2007), Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 65 (3), 415-423.
- MCCAULEY, L.K., LI, X. (2007), Distinguishing features of the oral cavity and its predisposition to osteonecrosis, *Journal of musculoskeletal&neuronal interactions*, 7 (4), 356-357.

- MİGLIORATI, C.A., SCHUBERT, M.M., PETERSON, D.E., SENEDA, L.M. (2005), Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy, *Cancer*, 104 (1), 83-93.
- REID, I.R. BOLLAND, M.J., GREY, A.B. (2007), Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity?, *Bone*, 41 (3), 318-320.
- REID, I.R. (2009), Osteonecrosis of the jaw: who gets it, and why?, *Bone*, 44 (1), 4-10.
- ROSEN, H.N., MOSES, A.C., GARBER, J., ROSS, D.S., LEE, S.L., GREENSPAN, S.L. (1998), Utility of biochemical markers of bone turnover in the follow-up of patients treated with bisphosphonates, *Calcified tissue international*, 63 (5), 363-368.
- RUGGIERO, S.L., DODSON, T.B., ASSAEL, L.A., LANDESBURG, R., MARX, R.E., MEHROTRA, B., AMERICAN ASSOCIATION OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGEONS. (2009), American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws-2009 update. *J Oral Maxillofac Surg*, 67 (5), 2-12.
- RUGGIERO, S.L., MEHROTRA, B., ROSENBERG, T.J., ENGROFF, S.L. (2004), Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases, *J Oral Maxillofac Surg*, 62(5): 527-534.
- RUGGIERO, S.L., WOO, S.B. (2008), Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws, *Dent Clin N Am*, 52, 111-128.
- SARASQUETE, M.E., GONZALEZ, M., SAN MÍGUEL, J.F., GARCÍA-SANZ, R. (2009), Bisphosphonate-related osteonecrosis: genetic and acquired risk factors, *Oral diseases*, 15 (6), 382-387.
- SAWATARI, Y., MARX, R.E. (2007), Bisphosphonates and bisphosphonate induced osteonecrosis, *Oral & Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 19 (4), 487-98.
- SEDGHIZADEH, P.P., KUMAR, S.K., GORUR, A., SCHAUDINN, C., SHULER, C.F., COSTERTON, J.W. (2008), Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy, *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 66, 767-775.
- SENARATNE, S.G., PIRIANOV, G., MANSI, J.L., ARNETT, T.R., COLSTON, K.W. (2000), Bisphosphonates induce apoptosis in human breast cancer cell lines. *Br J Cancer*, 82, 1459-1468.
- SHIMURA, K., SHIMAZAKI, C., TANIGUCHI, K., AKAMATSU, S., OKAMOTO, M., UCHIDA, R., TANIWAKI, M. (2006), Hyperbaric oxygen in addition to antibiotic therapy is effective for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw in a patient with multiple myeloma, *International journal of hematology*, 84 (4), 343-345.

- Vescovi, P., Merigo, E., Meleti, M., Fornaini, c., Nammour, s., Manfredi, m. (2007), Nd:YAG laser biostimulation of bisphosphonate-associated necrosis of the jaw bone with and without surgical treatment, *The British journal of oral & maxillofacial surgery*, 45 (8), 628-632.
- VINCENZI, B., SANTINI, D., DICUONZO, G., BATTISTONI, F., GAVASCI, M., LA CESA, A., TONINI, G. (2005), Zoledronic acid-related angiogenesis modifications and survival in advanced breast cancer patients. *Journal of interferon & cytokine research : the official journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research*, 25 (3), 144-151.
- WANG, E.P., LEONARD, K.B., GORDON, J.S., RAJE, N., TROULIS, M.J. (2007), Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and breast or prostate cancer on intravenous bisphosphonate therapy. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 65 (7), 1328-1331.
- WOO, S.B., HELLSTEIN, J.W., KALMAR, J.R. (2006), Systematic review: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws, *Annals of Internal Medicine*, 144 (10), 753-761.
- YAROM, N., SHAPIRO, C.L., PETERSON, D.E., VAN POZNAK, C.H., BOHLKE, K., RUGGIERO, S.L., SAUNDERS, D.P. (2019), Medication-related osteonecrosis of the jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline, *J Clin Oncol*, 37 (25), 2270-2290.

BÖLÜM 12

ŞEKER, ŞEKER DEĞİŞKENLERİ VE DENTAL ÇÜRÜK İLİŞKİSİ

Özlem AKYÜZ BEGEÇ¹

¹ Doktor Öğretim Üyesi, Özlem Akyüz Begeç, Harran Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, ozlemakyuzdt@hotmail.com, ORCID ID: 0000-0002-5528-4499

Giriş

Tüm tatlar arasında öne çıkanı tatlı tadını algılamaktır. Bu tat gıdanın yenilebilmesi veya yenilememesini büyük ölçüde belirlemektedir. İnsanın tatlı ile olan ilişkisi tarihi olarak çok eski dönemlere dayanmaktadır. Bal resimleri Eski Mısırlarda görülmüş ve İsa'nın doğumundan 370 sene önce ise pancar pişirilmeden bazı bitkiler ve yağlarla karıştırılarak yiyecek ve haşlanması ve çeşitli içeceklerde bekletilmesi ile de krem olarak kullanıldığı anlatılmaktadır (1). Sakkaroz, şeker kamışından ve daha sonraları da şeker pancarından doğal yollarla elde edilmiş ve gıdalarda tatlandırıcı olarak kullanılmıştır. Daha sonraları fruktoz içeren mısır şurupları gibi tatlandırıcılar üretim piyasasında yerini almıştır. Sakkaroz vücudun basit ve kolay kullanabileceği bir enerji kaynağıdır (2). Şu anda Dünya üzerinde yıllık sofraya şekeri üretimi 165 milyonu aşmaktadır (3).

Tatlandırıcı gıdalar, kökenlerine (doğal ve sentetik), teknolojik işlevlerine (tatlandırıcılar, yoğunlaştırıcılar ve doldurucular), dokularına (toz ve şurup), besin değerlerine (kalorili ve kalorisiz) ve bu sınıflandırmalara ilave olarak da farklı birçok sınıflandırmaya tabi tutulabilirler.

Sukroz (sakkaroz), glikoz ve fruktoz; şeker kamışı, şeker pancarı, bal ve meyveler gibi doğal kaynaklardan üretildikleri gibi yüksek fruktozlu mısır şurubu (HFCS-high fructose corn syrup) gibi ilave şekerler ile diyetlerde yerini almışlardır. Sakkarozun tatlılığı, diğer tatlandırıcıların tatlılık derecesini saptamak için kullanılır. Sakkarozun tatlılık derecesi 100 olarak kabul edilmiştir ve buna göre diğer şekerlerin tatlılık dereceleri belirlenir. Bu değerlendirmeye göre Glukoz 72 ve Fruktoz 173 olarak belirlenmiştir (4).

Sakkaroz ve laktoz gibi disakkaritlerin sindirilmesi için öncelikle monosakkaritlerine ayrılması gereklidir. İnce barsakta laktaz enzimi ile hidrolize olarak glikoz ve galaktoza, sakkaroz sakkaraz (sukraz) enzimi ile hidrolize olarak glikoz ve fruktoza dönüştürülür. Monomerlere ayrılan şekerlerin ilk önce barsak mukozası vasıtasıyla emilimi yapılır. Bu şekilde vücut kan dolaşımında yerlerini alırlar. Her bir monosakkaritin emilim hızı farklıdır ve çoğunluğunun absorpsiyonu basit difüzyon ile sağlanır. Fakat metabolizmaları farklılık gösterir. İnce barsak lümeni içerisindeki glukoz ve galaktoz SGLUT-1 ile sodyum iyonuna bağlı aktif transport ile emilimini gerçekleştirir. Fruktoz ise sodyum ile birlikte taşınmaz ancak eritrositlere GLUT5 taşıyıcısı ile kolaylaştırılmış difüzyon vasıtasıyla ince barsak epitel hücrelerinden absorbe edilir (5). Fruktoz absorpsiyonu vücut tarafından sınırlanabilir ve fazla miktardaki alımlarda malabsorpsiyon gözlenir. Bunun neticesinde karın bölgesinde hazımsızlık ve şişkinlikle beraber diyare gözlenebilir (6).

Aşırı miktarda sükroz alımı canlı vücudu için belirli sorunları da beraberinde getirir. Bunların başında insülin direnci gelir ve bu durumda karaciğer, kas dokuları ve yağ dokuları gibi insüline duyarlı dokularda insülin etkinliğini gösteremez (7). İnsülin direnci beraberinde obezite başta olmak üzere hipertansiyon, hiperglisemi, kardiyovasküler hastalıklar ve hiperinsülinemi ile ilişkilidir (8). Düzenli olarak içilen şekerli içecekler ve yenilen şekerli gıdaların insülin direncine sebep olabildiği bildirilmiştir (9,10). Bunlarla birlikte özellikle hiperglisemi tarafından tetiklenen metabolik yollar, retinada nöronların hasar görmesi ile diyabetik retinopati oluşumuna sebebiyet verebilir. Yüksek sükroz içeren diyetlerin uygulanması, hiperglisemi durumunda göz kusurları, apoptoz/otofaji düzensizliği, oksidatif stres ve görsel işlev bozukluklarına yol açtığı gözlenmiştir (11).

Stevia, *Stevia Rebaudiana* Bertoni bitkisinin yapraklarından izole edilen doğal tatlandırıcıdır. Doğal fakat kalori bakımından fakir bir tatlandırıcıdır. Stevianın kabul edilebilir günlük alım (Acceptable Daily Intake=ADI) değeri 4 mg/kg/gün'dür. Barsakta steviol glukuronitlerine metabolize edilirler ve idrarla atılırlar. Isıya dayanıklılıklarının yanında pH 2-10 aralığında da dayanıklılık gösterirler (12,13).

Stevia'nın toksik etkilerinin bulunmadığı bildirilmektedir fakat bazı araştırma sonuçlarına göre hormonlar üzerinde değişiklik yaptığı yönünde şüpheler bulunduğu belirtilmiştir (14,15).

Aşırı şeker tüketimi insan vücudunun birçok noktasında zararlı olmasının yanında oral sağlık açısından da riskli olarak tespit edilmiştir. Diş çürüğü toplumlarda gözlenen en yaygın hastalıklardan ve bu hastalığın oluşmasında fermente olabilen karbonhidratların etkisi kanıtlanmıştır (16). Hekimler bu konuda hastaları bilgilendirici olmalı ve diyet düzenlemesi ile şeker alımının kısıtlanması için bazı stratejiler ortaya koymalıdır. ABD Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi' nin 2011-2012 verilerine göre, 18 yaşından küçük ilave şeker alan gençlerde yapılan çalışmaya göre, belirli bir süreyi kapsamasına ve gıdalardan gelen şeker dahil edilmemesine rağmen, gözlenen diş çürüklerinin şeker ile ilişkili çürük patobiyolojisine uygun olduğu gözlenmiştir (17).

Diş çürükleri bireylerin yaşam kalitesi üzerinde yüksek düzeyde etki gösteren oluşumunda birden fazla faktörün rol oynadığı bir oral hastalıktır. Diş yüzeyindeki bakteri plaklarında varolan mikroorganizmaların, en başta diyetten gelen sükrozu ve sonrasında diğer karbonhidratları fermente ederek biyofilm pH'ını aşağı çekerek asit ataklarına sebep olur. Asidik ortam sonucunda diş sert dokularında deminerilizasyon süreçleri başlar (18). İlave olarak sükroz, karyojenik bakterilerin önemli bir virulans faktörü olan hücre dışı polisakkaritlerin üretiminden sorumlu olan glikoziltansferaz enzimi için ana substrattır (19).

Çocuklarda erken yaşlarda şeker alımının alışkanlık haline dönüşmesinde çeşitli davranışsal belirleyiciler rol oynamaktadır. Ailenin şekerli besinleri edinmesi ve bunun alışkanlık haline gelmesi en büyük etkenlerdendir. Çocuklar kahvaltıda şekerli kahvaltılık gevrekler, ilave şekerli meyve suları (%100 meyve suları hariç), ilave şeker içerikli sütleri tüketmesi ve içilen enerji içecekleri, spor içecekleri ilave şekerlerin temel kaynağını oluşturmaktadır (20).

Buna ilaveten ebeveynlerin şekerli meyveli içeceklerin sağlıklı olduğuna dair inançlarıdır. Sadece bu inanışlar değil, şekerli içeceklerin doğal içeriklilere göre daha uygun fiyatlı olması ve daha çok tat verdiği için fazla zevk verdiği gözlemlenmiştir (21).

Üçüncü bir faktör de çocukların taleplerinin tartışılmadan uygulanması sonucu ile meydana gelmektedir. Tabi ki bu durumun oluşabilmesi için çocuğun öncesinde ebeveynin edinmiş olduğu şekerli gıdadan şeker tadını öğrenmiş olması gereklidir. Bu durum da aslında ebeveynlerin şekerli gıdayı temin sıklığının çocuğun şeker ile olan ilişkisi arasında bağlantısını göstermektedir. Yapılmış bir çalışmada Afrikalı Amerikan çocuklarda ebeveyn ve çocuk arasında şeker ilaveli içecek isteği arasında korelasyon görülmüştür. Çocuğun ileriki yaşlarında okul çağında ise akran etkileşimine açık olduğu ve bu durumda arkadaşlarından etkilenmesi olasıdır. Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan çalışmada, ergenlerin akran etkileşimi nedeniyle ilave şeker içerikli içecekleri tüketme oranında artış olduğu gözlenmiştir (22, 23).

Yaşam alışkanlıklarının değişmesi ve hızlı bir yaşama adapte olunmaya çalışılması gibi etkenler beraberinde beslenme konusundaki özensizliği de beraberinde getirmiştir. Fakat bu durum diyabet, obezite ve kardiyovasküler rahatsızlıkların artması ve bu hastalıkların bireylerin diyet alışkanlıkları ile ilişkili olduğu kanıtlandıktan sonra, insanların hangi gıdaları tüketme ya da tüketmemeleri gerektiği konusunda da farkındalığı da oluşmuştur. Bu sebeple tatlandırıcı olarak sağlıklı farklı alternatifler aranmaya başlanmıştır. Doğal alternatifler sağlıklı kabul edilmiştir uzunca bir süre fakat fazla miktarda alınmaları konusunda endişeler mevcuttur. Bunların yanında dental çürük hastalığı ile daha az karşılaşmak amacı ile koruyucu faktörler uygulanmaya başlanmıştır. Tükürük akış hızının artırılmasına yönelik davranışlar, tükürük kalitesi (içeriğinde proteinlerin, antibakteriyellerin, flor, kalsiyum ve fosfatın yoğunluğu), non karyojenik tatlandırıcıların kullanımı ve diyetle alınan besinlerde varolan çürük önleyici materyallerin bulunmasına dikkat edilmesi gibi koruyucu faktörler önem arz etmeye başlamıştır (24).

Şeker Değişkenleri

Şekerlerle aynı ya da yakın tatları veren ancak bakteriler tarafından fermente edilmeyen, bu şekilde de karyojenitesi azaltılmış maddeler üzerine çalışmalar yapılmıştır.

Besleyici Şeker Değişkenleri (Şeker Alkolleri):

Şeker alkolleri polioller, polihidrik alkoller veya polialkoller olarak da adlandırılırlar. Yapısal olarak incelendiğinde aldehit veya keton grubu bir hidroksil grubu ile yer değiştirmiş sakkarit türevleri olarak tanımlanmaktadır ve molekül içerisindeki sakkarit birimlerinin sayısına göre sınıflandırılırlar. Şeker alkolleri içerisinde; sorbitol, laktitol, maltitol, ksilitol, eritritol bulunmaktadır. Sorbitol glukozdan, manntitol mannozdan ve ksilitol da ksilozdan türetilen şeker alkolleridir ve bunların hidrojenasyonu ile ticari olarak üretilmektedirler. Bunlara ilave olarak laktitol laktozun, maltitol da maltozun hidrojenasyonundan türetilmiştir (25,26).

Besleyici Olmayan Şeker Değişkenleri (Tatlandırıcılar)

Şeker alkolleri gibi metabolize edilmezler ve bu sebeple kalori açığa çıkaramazlar. Diyetinden şekeri çıkarması gereken diyabet hastalığına sahip olan ve obezite hastalığından muzdarip hastaların sıklıkla kullandığı maddelerdir. Bununla birlikte oral mikroorganizmalar tarafından fermente edilemedikleri için karjojenik etkinlikleri düşüktür. Tatlandırıcılar; aspartam, asesülfam-K, iso-malt, sakarin, siklamat, neotam, alitam, trehaloz, advantam olarak sıralanabilir (27).

1. Şeker Alkolleri

Sorbitol

Şeker alkolü grubunda yer almaktadır ve yıllardır ticari olarak üretilip raflarda yerini koruyan bir üründür. İlk defa Joseph Boussingault adındaki bir kimyager 1872'de üvez ağacı meyvesinin suyundan izole etmiştir (28). Doğada sıklıkla karşımıza çıkmaktadır, örneğin şeftali (960 mg/100g) ve armut (4600 mg/100g) en çok sorbitol içeren meyvelerdir (29,30).

Sorbitol bulunduğu ortamda nem oranını çok fazla etkilemez yani bu sayede bulunduğu gıda ürünlerini korumakta ve raf ömrünü uzatmaktadır (28).

Sorbitol suda iyi, etanolde ise az bir şekilde çözünmektedir. Enerji sağlamaktadır ve enerji değeri 2,6 kkal/g'dır.

Tatlılığı sukrozun neredeyse yarısı kadardır bu sebeple tek başına kullanımı çok da mantıklı bulunmaz ve genellikle yoğun tatlandırıcılar ile beraber kullanılır (31).

Aşırı tüketiminde mide bulantısı, diyare, motilite artışı gibi sindirim sistemi rahatsızlıkları gözlenebilir. Günlük olarak vücut ağırlığının % 0,5'ini geçmemelidir (32).

Oral ortamdaki s. Mutans tarafından çok yavaş şekilde metabolize edildiğinden dolayı, meydana çıkan asit tükürükle tamponlanır. Bu nedenle kesinlikle karyojenik diyemeyiz fakat uzun dönem düzenli sorbitol kullanımında S. Mutans sorbitole adaptasyon sağlayarak üreme hızını artırabilmektedir (33).

Sükroz içeren besinlerin alınmasından sonra sorbitol içerikli sakız çiğnenenin tükürük pH'nı sakız çiğnenmeyen duruma kıyasla daha hızlı bir şekilde yükseltmiştir. Bu şekilde sorbitol içerikli sakızların çiğnenmesinin mine üzerinde koruyucu bir etkisi olabileceği düşünülmektedir (34).

Mannitol

Mannitol gıda ve ilaç endüstrisinde yaygın olarak kullanılan bir şeker alkolüdür. Bu kullanım alanlarının yanında kalp damar cerrahisi geçiren hastalarda perioperatif böbrek fonksiyonlarının korunması, böbrek nakli sonrasında diürezin teşviki, akut böbrek yetmezliği riskini en aza indirmek ve toksik maddelerin idrarla atılımının teşvik edilmesi gibi çeşitli endikasyonlar için tıbbi uygulamalarda sıklıkla kullanılmaktadır (35).

Sukrozun tatlılık miktarının yaklaşık yarısına sahiptir. Doğal olarak da oluşabilen bir maddedir, örneğin taze mantarlarda, ağaçların bazılarının salgılarında ve deniz yosunlarında tespit edilmiştir.

Yan etkileri arasında metabolik asidoz, kalp yetmezliği, akciğer tıkanıklığı, hipovolemi, hipotansiyon, tromboflebit ve alerjik reaksiyonlar sayılabilir (35).

Eritritol

Eritritol bir tetritol tipidir ve karyojenik potansiyeli düşüktür. Kalori içermeyen bir şeker alkolüdür, bunun sebebi ise vücutta metabolize edilmemesidir. Streptokoklar da eritritolden asit üretmezler ve mutans streptokokların büyümesini inhibe ederler. Tek başına ya da ksilitol gibi diğer polioller ile kombine olarak kullanılabilir (36).

Ksilitol

Ksilitol doğal, beş karbonlu bir şeker alkolüdür. Çilek, erik, balkabağı ve karnabahar gibi meyve ve sebzelerde doğal olarak tespit edilmiştir. Şeker alkollerini içerisinde sükroza eş tatlılık derecesine sahip olarak en tatlı olanıdır. Sorbitolle kıyaslandığında 2 kat, mannitole kıyaslanırsa da 3 kat daha tatlıdır. Şeker alkollerinin birlikte kullanımı ile güzel bir tatlılık oluşturulabilmektedir (37). Bununla beraber sükroza benzer özelliklere sahip olmasına rağmen kalorisi sükrozdan % 40 daha az bulunmuştur (38).

Ksilitolün sıcaklık artışı ile viskozitesi azalmaktadır. Çözünürlüğü sukroza benzerdir ve çözünmesi endotermik bir reaksiyon olduğu için ağızda ferahlık hissine sağlar (38,39).

Ksilitol aldo ve keto grupları içermez. Bu sebeple Maillard reaksiyonuna katılmaz ve sıcaklık artışı ile karamelize olmaz. Bu özelliği sayesinde diğer şekerlere göre daha fazla tercih edilmektedir (40).

Ksilitol ilk olarak doğal bir tatlandırıcı olarak kullanılır bu avantajının yanında kalorisinin sukroza göre daha az olması nedeniyle kalori alımını da azaltmaktadır. Alınan ksilitol mideye ve daha sonra büyük kısmı kalın bağırsağa geçer ve burada metabolize edilir. Son ürün olarak da asetat, propiyonat, butirat gibi yağ asitleri üretilir (41).

Karaciğer ve akyuvarlarda insülinin bağımsız olarak glikoz-6-fosfata metabolize olabilir. Kan glukozu ve insülin konsantrasyonu yavaş yavaş artış gösterir çünkü ksilitolün glukoz dönüşümü çok yavaş meydana gelir. Daha az enerji vermesi ve daha düşük termojenik etkileri nedeniyle diyabet hastaları için alternatif olabilmektedir (42).

Oral sağlık açısından sukroza en iyi alternatiflerden birisidir. İnsanlarda çürük etiyojisi çoğunlukla mutans streptokokları ile ilişkilidir. S. Mutans tarafından fermente edilemediği için ksilitol nonkaryojenik olarak bilinir. Ksilitol bunu bakteri hücrelerinde ksilitol-5-fosfata dönüşmesi ve bunun da şeker metabolizmasındaki enzimleri inhibe etmesiyle gerçekleştirmektedir. Sonuç olarak glikozdan asit üretilmez ve pH düşmez. Glikoz, laktoz, sorbitol gibi diğer şekerlerin bulunduğu ortamlarda da S. Mutans'ın büyümesini inhibe eder. Plak ve tükürük pH' ını düşürmez ve bu sayede remineralizasyona yardımcıdır. Yakın zamanlı yapılan bir çalışmada tükürük üretimini artırdığı ve oral kavitedeki asidojenik bakterilerin büyümesini de azalttığı sonucuna varmıştır (43,44,45). Aynı zamanda ksilitolün belirli s. mutans suşlarının hidroksiapatite bağlanma yeteneğini etkilediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (46).

2. Tatlandırıcılar

Aspartam

Aspartik asit ile fenil alaninden oluşan dipeptidin metil esteridir. Sukrozdan yaklaşık 200 kat daha tatlı olduğundan çok az miktarı yeterli olabilmektedir fakat glisemik indeksi sıfırdır ve gram başına 4 kkal verir. Kullanımı ile ilgili var olan şüpheler olmasına karşın 1996 yılında besinler ve içecekler için tatlandırıcı olarak kullanımı onaylanmıştır. Yüksek ısılarda kararsız bir yapı gösterir bu sebeple ısıtılma ve pişirilmeye uygun değildir (47).

FDI tarafından belirlenen ADI değeri 50 mg/kg/gün'dür (48). Bu doz sınırı aşılmadığı takdirde herhangi bir nörotoksik, karsinojenik bir yan etkiye sebep olmadığı bildirilmiştir.

Aspartam mide-barsak sisteminde fenilalanin, aspartik asit ve metanole metabolize olur ve fenilketonüri hastalığı olan kişiler için oluşan fenilalanin zararlıdır, dikkat edilmesi gereklidir. Bu sebeple aspartam içerikli ürünlerde 'fenilalanin içerir' uyarısı bulunması bir zorunluluktur (49).

Oral hijyeni tam kavrayamayan iştihatsız çocuklarda aspartam içeren klorheksidin jelin belirli sıklıkta kullanımı sonucu tükürükteki mutans streptokok kolonizasyonu incelendiğinde, mutans streptokokların düzeyinin önemli ölçüde azaldığı ve bununla ilişkili olarak çürük riskinin de azaldığı konusunda hemfikir olduğu sonucuna varılmıştır (50). 1991'de yapılan bir çalışmada da sukroz ve aspartamın çürük oluşumu ve mutans streptokok sayıları üzerinde karşılaştırmalı yapılan çalışmada sadece aspartamli diyetin sukroz ve aspartamın kombine kullanıldığı diyet düzenine göre daha düşük s. mutans sayıları gösterdiği ve çürük görülme oranının da daha düşük olduğu gözlenmiştir (51).

Aspartam güvenilir kabul edilmesine karşın, yapılan çalışmalar sonucunda kanser, tip II diyabet ve nörolojik hasarlara sebep olabileceği bildirilmiş ve özellikle baş ağrısının, nöbetlerin ve depresyonun şiddetinin artması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (52,53). Bu sebeplerden ötürü dikkatli ve bilinçli kullanımı önerilmektedir.

Asesülfam Potasyum (Asesülfam K)

Asesülfamın potasyum tuzudur ve 1967' de geliştirilmiştir. Sukrozdan yaklaşık 150- 200 kat daha tatlıdır ve glisemik indeksi ve kalori değeri sıfırdır. Vücutta metabolize olmaz ve idrarla atılımı gerçekleşir. Genel olarak besinler ve içeceklerde kullanımı onaylanmıştır. Çok fazla besin maddesinde kullanılmaktadır, tat artırıcı özelliği diğer tatlandırıcılar ile kombine kullanılarak da sağlanmaktadır.

ADI değeri 15 mg/kg/gün'dür. Bu dozun aşılmadığı durumlarda toksik etkilerinin görülmediği bildirilmiştir. Fakat aşırı dozlarda bozunma ürünü asetoasetamidin toksik ve riskli olabildiği bildirilmiştir (14,48).

Isomalt

Isomalt hem kuru hem de şurup halinde bulunabilen bir yapay tatlandırıcıdır. Sukroz kadar tatlılığa sahiptir fakat daha stabildir. Gıda uygulamaları için onaylanmıştır. Antikaryojenik ve antiasidojenik etkilidir (54).

Sakarın

En eski tatlandırıcılardan ve uzun yıllardır kullanılmaktadır. Sukrozdan 300 kat daha tatlı olmasına karşın kalori değeri sıfırdır. Glise-

mik indeksi sıfırdır. Düşük pH'lara ve ısıya karşı dayanımı yüksektir. ADI değeri 5 mg/kg/gün'dür (48).

İnsan vücudunda metabolize edilmez ve değişmeden atılımı gerçekleşir. Güvenilirliği ile alakalı çok fazla çalışma yapılmasına karşın hala tartışmalar mevcuttur. Plesantaya ve anne sütüne geçebildiği için de gebelikte ve laktasyonda kullanımı önerilmemektedir (48,55).

Tartışma

Besin Değişkenlerinin Dental Sağlık Üzerindeki Etkileri

1. Şeker alımının kısıtlanması

Diş çürüğünün azaltılması ve bireylerin bir bütün olarak oral sağlıklarını koruyabilmeleri açısından ilave şeker alımının azaltılmasının en mantıklı seçeneklerden ilki olduğunu söyleyebiliriz. Bununla birlikte insanların oral hijyen alışkanlıklarının da devam etmesi başlıca ağız sağlığını sürdürme yöntemlerinin başında gelmektedir.

Çocuklarda alınan şeker miktarını, Libya'da savaş sırasında şeker ve şekerli gıda alımları düşen çocuklarda 9 yıl boyunca değerlendirilmiş ve bu durumun diş çürüğü oluşumuna etkisinin incelendiği gözleme dayalı doğal bir deney yapılmıştır. Bu deneyin sonuçlarına göre çatışmalar sırasında alınan şeker miktarındaki azalma sonucu diş çürüğü oluşma prevalansında ve şiddetinde de azalma olduğu gösterilmiştir. Bu sonuca göre de sularda florür varlığı olsa bile şeker alımının kısıtlanmasının diş çürüğünü kontrol altına almada büyük bir önemi olduğunu göstermektedir (56).

Şeker ilaveli içeceklerin alımının kısıtlanması amacıyla toplumda farklı projeler hayata geçirilebilmektedir. Bunlardan birisi de Tayland'da şekerli içeceklere getirilmesi planlanan ekstra vergi olmuştur ve bu yöntemle toplumun şeker tüketiminin azaltılması amaçlanmıştır. Bu durum nicel bir sistem dinamiği modeli üzerinden değerlendirilmiş ve 2010- 2040 arasında diş çürüğü prevalansını çok da etkilemeyeceği düşünülmüştür. Bunun sebebi olarak da tüketilen şeker yoğunluğunun daha sıklıkla vergi dışında bulunan yiyecek ve içeceklerden oluşması sebebiyle olacağı düşünülmektedir. Asya ülkelerinde özellikle sokak yemeği kültürünün yoğun olarak tercih sebebi olması, dolayısıyla toplumda şeker alımının çok fazla olduğu ve sadece bu yolla kontrol altında tutulamayacağı düşünülmüştür. Bu gibi ülkelerde sadece şekerli ürün vergisi, tek başına ağız ve diş sağlığının kontrol altında tutulmasına yardımcı olmayacaktır. İleriki dönemlerde farklı ve etkin sağlık politikaları ile kombine olarak yine de kullanılabilecek bir model olarak akılda tutulabilir (57).

Bu konuda Dünya Sağlık Örgütü toplumun şeker alımının azaltılma-

sına yönelik klavuzu ağız ve diş sağlığının sağlanması amacıyla insanlara yardımcı olabilir. Bu klavuza göre, besinlerle alınan şeker tüketimini azaltmak amacıyla iki yöntem uygulanabilmektedir. İlki gıdaların ihtiva ettiği şeker miktarının azaltılması, ikincisi ise şeker ilaveli ürünlerin tüketim sıklığının azaltılması olduğu belirtilmiştir (2).

2. Streptococcus mutans üzerine etkileri

Diş çürüğü, şeker tüketimi ile yakından ilişkili bir hastalıktır. Bu nedenle şekere alternatif olabilecek şeker alkollerini, yapay ya da doğal tatlandırıcıların kullanımını ile yapılacak şeker ikameleri tartışılmaktadır. Bu konu ile alakalı uzun yıllardır birçok farklı çalışma yapılmıştır.

Streptococcus mutans mutansükraz aktivitesi ile sukrozu metabolize ederek diş çürüğünün gelişimi için rahat bir zemin hazırlar, doğal ve düşük kalorili bir tatlandırıcı bileşik olan rubusoside mutans streptokoklarının büyümesine karşı inhibitör etkisinin araştırıldığı yakın zamanda yapılan bir çalışmada, bakteriyostatik etki göstererek s. mutans'ın büyümesini inhibe ettiği görülmüş ve anti-mutansükraz aktivite gösteren doğal bir anti-karyojenik etkiye sahip olduğu gözlenmiştir (2).

Antikaryojenik şeker değişimlerinin en yaygın olarak kullanılanı ksilitoldür fakat ksilitolün mutans streptokokları üzerindeki bu etkisini gösterebilmesi için yüksek konsantrasyonlarda bulunması gereklidir. Farklı alternatif arayışları sonucu 3,6-anhidro-L-galaktozun mutans streptokokları üzerindeki etkisi ksilitol ile karşılaştırıldığında daha az miktardaki materyal ile inhibisyon gerçekleştirildiği gözlenmiştir. Çalışma ile birlikte diş çürükleri ile mücadelede yeni materyalin kullanılabilmesi düşünülmektedir ve bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (58).

Sukroz, sakarin, aspartam s. rebaudiana özleri ve fruktozun toz veya tablet formlarının yapay bir çürük modelinde demineralizasyon derecelerinin, bakteri sayılarının ve biyofilm kütlelerinin değerlendirildiği çalışmada sukroz dışındaki test edilmiş tüm tatlandırıcıların sukrozla kıyaslandığında daha az karyojenik potansiyele sahip olduğu ve daha az demineralizasyon gösterdiği gözlenmiştir (59). Ayrıca stevia ile hazırlanan s. rebaudiana ekstresinin plak üzerine etkisinin incelendiği çalışmada sukroz solüsyonuna göre plak indeksini azalttığı tespit edilmiştir (60).

Karyojenik bakteriler üzerindeki ksilitol ve eritritol etkisini incelemek amacıyla yapılan çalışmada ise her iki poliollerin ve bunların kombinasyonlarının da karyojenik bakterilerden olan mutans streptokokları ve streptococcus wiggisiae' nin suşlarının büyümesini inhibe ettiği görülmüştür. Poliollerin hastalara önerilmesi esnasında hastanın patojen yoğunluğu göz önünde bulundurulur ise daha iyi sonuçların alınması olasıdır (61).

3. Diyet içecekleri ve çocuklar

Çocuklarda da yetişkinlerde olduğu gibi çürük insidansının etiyojisi multifaktöriyel bir durumdur. Bu faktörlerin başında da oral hijyen ve beslenme alışkanlıkları gelmektedir. Münih'te doğmuş olan diş muayene verileri ile diyet bilgileri bulunan çocukların 10 ve 15 yıllık takiplerinin dahil edildiği şeker ilaveli içeceklerin çürük oluşumundaki rolünü değerlendiren bir çalışma tamamlanmıştır. Bu çalışmaya göre 10. ve 15. yıllarda çocukların son bir yıllık besin alımları ve sıklıkları ile ilgili anketler hazırlanmış ve ebeveynlere veya yaşı büyük, bilinç algısı yeterli olduğu düşünülen çocukların kendilerine doldurtulmuştur. Bu içeceklere kola, limonata, buzlu çay, enerji içecekleri, meyve suları ve nektarlar dahil edilmiştir. Çalışmanın sonucunda ise, 10 yaşındaki çocuklarda ilave şeker içerikli içeceklerin sıklıkla tüketilmesi ve çürük oluşumu arasında anlamlı bir pozitif ilişki olduğu gözlenmiştir. Fakat 15 yaşındaki gençler için bu veriler arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu veriler ışığında özellikle mevcut haliyle diş çürüğüne sahip bireylerde, ilave şeker içeren besinlerin alımı minimize edilmeli ve mümkünse de tüketilmekten kaçınılmalıdır (62).

Amerikada ise 3 ile 10 yaş aralığındaki çocukların iki günlük toplam 48 saatlik diyetlerindeki içecek tüketimleri kayıt altına alınıp çürük insidansları açısından değerlendirmeye tabi tutulmuştur. Hastalar su, süt, %100 meyve suyu, ilave şekerli meyve suyu, soda, diyet içecekleri, şekerli içecekler ve şekersiz içecekleri içme durumlarına ve sıklıklarına göre sınıflandırılmışlardır. Çürük insidansları değerlendirildiğinde, en düşük çürük oranı yüksek miktarda su tüketen grupta görülmüş ve en yüksek çürük oranı da şeker ilave edilmiş soda içen grupta ve bunu takiben de şeker ilave edilmiş meyve suyu içeren grupta bulunmuştur. Tatlandırıcı kullanılmış diyet içecekleri tüketen çocuklarda ise daha az çürük oranı gözlenmiştir. Bu çalışmaya göre ilave şeker içeren gıdaların tüketimi sonucu çürük insidansının artması beklenmektedir ve bu gıdaların tüketimi yapılırsa bile su ile çalkalama ve ardından su içilmesi ağız içerisindeki şeker yoğunluğunu azalttığı için çürük oluşumunda belirgin bir fark oluşturmaktadır (63).

Karışık dişlenme dönemindeki çocuklarda ev yapımı içecekler, şekerli içecekler, şekersiz içecekler ve gazlı içecek tüketim alışkanlıklarının zamana göre çürük oluşumunu değerlendirildiği çalışmada da yine benzer şekilde şekerli içecek tercih eden çocuklarda şekersiz içecek tercih edenlere göre daha az çürük geliştirme riski bulunduğu tespit edilmiştir. Ve ev yapımı içecek de olsa eğer şeker oranı yüksek içeceklerin tüketim sıklığı fazla ise yine az tüketen gruba göre daha fazla çürük geliştirme riski olduğu görülmüştür. Bu bulgular karışık dişlenme dönemindeki çocuğun beslenmesinin daimi dişlerin sağlığı açısından ne kadar önem arz ettiğini göstermektedir (64).

4. Ksilitolü sakız

İlave şeker yerine şeker alkolleri ya da tatlandırıcıların ilavesi ile üretilen gıdalar, şeker içeren gıdalara göre özellikle diyabet, obezite gibi hastalıklara sahip olan ve diyetini az şeker alımına odaklayıp düzenleyen bireyler için alternatif olabilmektedir.

Örneğin; periodontal hastalığı bulunmayan, sistemik olarak sağlıklı, protez ve ortodontik braketlemesi var olmayan 30 yaş 45 yaş arası yetişkinlerden seçilen hastalardan oluşan iki grup hastanın birinci grubuna poliollerden oluşan bir sakız karışımı, ikinci gruba ise bu sakız karışımına ilave olarak ksilitol içeren sakız kullanılmıştır. Bir yıl ve iki yıllık sürelerin ardından klinik muayeneleri yapılan hastalardan ksilitollü sakız kullanan hasta grubunda daha düşük çürük artışı gözlenmiştir. Bununla birlikte bir yıllık sakız kullanımının da tükürük akış hızında artışa sebep olduğundan ötürü diş çürüğünü önlemede etkili olduğu gösterilmiştir (65).

Genç bireylerden seçilen hastalara günde 6 kez pastil formunda ksilitol, eritritol ve sorbitol içeren şekerler verilmiş ve günlük kullanımları için kullanılan poliollü içeren diş macunları temin edilmiş. Kontrol grubundakiler içinse herhangi bir şeker verilmemiş ve çalışma sırasında ağız hijyeni ve diyet uygulamalarına dikkat etmeleri istenmiştir. Değerlendirmeleri ise başlangıç, 3 ve 6. aylarda yapılmış ve sonuç olarak başlangıç durum ile karşılaştırıldığında eritritol ve ksilitol kullanan gruplarda plak ağırlığında önemli bir azalma gözlenmesi ile birlikte tükürükteki mutans streptokoklarının düzeyinde de azalma olduğu gözlenmiştir. İlave olarak eritritol grubu 6 ay sonra sorbitol ve ksilitol grubu ile kıyaslandığında önemli miktarda daha düşük plak ağırlığına sahip bulunmuştur (66). Yine eritritollerin etkinliğini değerlendirmek amacıyla yapılan bir başka çalışmada çocukların her okul gününde günde 3 defa eritritol, ksilitol ya da sorbitol içeren tabletler verilmiş ve bunları eriyene kadar ağızlarında tutmaları istenmiş. Bu çalışma 3 yıl boyunca okul günlerinde tekrarlanmış ve sonucunda yapılan uzman değerlendirmelerine göre, eritritol grubunda diğer gruplarla kıyaslandığında daha az dentin çürüğüne dönüşen mine çürüğü ve mine-dentin çürüklerinin gelişme sürelerinde belirgin farklılıklar mevcut olduğu gözlenmiştir (67). Bu çalışmalardan hareketle gençler ve yetişkin bireylerin şeker yerine tatlandırıcı ilave edilen sakızları ve gıdaları kullanmayı tercih etmesi durumunda çürük oluşumlarında azalma olabileceği ifade edilebilir.

Ksilitollü sakız çiğnemenin dental plak üzerindeki etkisini inceleyen birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların değerlendirildiği son dönemlerde yayımlanan bir derlemede ksilitollü sakız kullanan hem yetişkin hem de çocuk hastalarda dental plağın azaldığı ortak bir gözlem olarak sunulmuştur fakat ksilitollü şekerleme, pastil gibi sakız harici besinlerin plak

birikimini önlemede düzenli sakız çiğnemek kadar etkili olmadığı sonucuna da varılmıştır (68). Bu sebeple aslında tatlandırıcıların ne şekilde alındığı da karyojenik bakteriler üzerine olan etkileri açısından bir fark oluşturmaktadır.

5. Flor Uygulamaları

İlave şeker alımının çürük ile olan ilişkisi günümüzde kanıtlanmış bir gerçektir. Amerika Birleşik Devletleri Uluslararası Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Anketi ile değerlendirilmiş 19 yaş altı çocuklarda şeker alımı ile birlikte evlerinde su kaynaklı sistemik flor uygulamasının diş çürüğünün oluşumuna etkisi değerlendirilmiş. Yakın zamanda yayınlanan bu çalışmaya göre beklendiği gibi ilave şeker alımı çocuklarda yüksek çürük riskini de beraberinde getirmiş ve ilave şeker alınmasına rağmen sudaki florür varlığının da süt dişlerindeki diş çürüğü oluşumunu azalttığı bildirilmiştir (69).

Flor uygulamaları topikal ve sistemik olarak çeşitli şekillerde yapılabilmektedir. Kişilerin buldukları bölgenin suyundaki flor miktarı, günlük alınan flor içerikli besinler gibi kişiye ait durumlar da göz önünde bulundurularak uygulama şekli ve sıklığı hekim tarafından belirlenmelidir.

Sonuç

Oral sağlığın idamesi için gerekli olan birçok etken bulunmaktadır. Bunların başında bireylerin oral hijyen alışkanlıklarını düzenli ve yeterli bir şekilde devam ettirmeleri ve diyet alışkanlıklarının uzman bir hekim aracılığı ile düzenlenmesi gelir. Diyet düzenlemesinde diş çürüklerinin oluşumu için yiyeceklerin hangilerinin ne sıklıkla alınmasının daha az zarar vereceği, hangilerinin miktarlarının azaltılması ya da yerlerine hangi besin değişimlerinin yapılması gerektiği belirlenir. Diş çürüğü gibi yaygın bir hastalığın oluşumunda ilk olarak akla gelen ilave şeker tüketiminin kısıtlanması gerektiği açıktır fakat bu durumun yerine tatlandırıcı ilave edilen gıdaların diş çürüğüne etkisi tartışılmış ve genellikle kullanımının oral sağlık için olumlu olduğu sonucuna varılmıştır.

Tatlandırıcı ilave edilen gıdalardan en başında sakızlar, şekerlemeler, pastiller, diyet yiyecek ve içecekleri gelmektedir. İlave şekerli gıdaların kullanımı yerine miktarları kontrol edilmek kaydıyla bunların kullanılması çürük oluşumunu azalttığı gözlenmiştir. Bazı tatlandırıcıların karyojenik bakterilerin sayılarını ve metabolik etkinliklerini azalttığı bildirilmiştir.

Hemfikir olduğumuz üzere Dünya Sağlık Örgütü'nün toplumun şeker alımının azaltılmasına yönelik kılavuzunda da, besinlerle alınan şeker tüketimini azaltmak amacıyla iki yöntem uygulanabileceği söylenmiştir.

İlki gıdaların ihtiva ettiği Şeker miktarının azaltılması ve ikincisi de Şeker ilaveli ürünlerin tüketim sıklığının azaltılması olduğu belirtilmiştir (2).

Anahtar Kelimeler: sukroz, tatlandırıcılar, polioller

KAYNAKÇA

1. Zaim F. Pancarın tarihçesi. *Teknik Mecmua*, 1952; 2, 13.
2. World Health Organization. *Guideline: Sugars intake for adults and children*. Geneva World Health Organization 2015. [Online] <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549028> [Accessed: 11th September 2022]
3. Türkşeker. *Sektör Raporu 2021*. [Online] https://www.turkseker.gov.tr/data/dokumanlar/2021_Sektor_Raporu.pdf [Accessed: 21th September 2022]
4. Grembecka M. Natural sweeteners in a human diet. *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny*, 2015;66(3):195–202.
5. Tappy L, Lê KA. Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiological Reviews*, 2010;90: 23–46.
6. Tappy L, Lê KA, Tran C, et al. Fructose and metabolic diseases: New findings, new questions. *Nutrition*, 2010;26: 1044–1049.
7. Samuel, VT, Shulman GI. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *The Journal of Clinical Investigation*, 2016;126(1): 12–22.
8. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1988;37(12): 1595–1607.
9. Lana A, Rodríguez-Artalejo F, Lopez-Garcia E. Consumption of sugar-sweetened beverages is positively related to insulin resistance and higher plasma leptin concentrations in men and non-overweight women. *The Journal of Nutrition*, 2014;144(7): 1099–1105.
10. Ma J, Jacques PF, Meigs JB, et al. Sugar-sweetened beverage but not diet soda consumption is positively associated with progression of insulin resistance and prediabetes. *The Journal of Nutrition*, 2016;146(12): 2544–2550.
11. Catalani E, Silvestri F, Bongiorno S, et al. Retinal damage in a new model of hyperglycemia induced by high-sucrose diets. *Pharmacological Research*, 2021;166: 105488.
12. Souksu H, Yılmaz K, Demir ÖF. Kahramanmaraş Türkoğlu topraklarında Stevia Rebaudiana Bertoni (şeker bitkisi)'nin yetiştirilmesi ve azot ihtiyacının belirlenmesi. *Çukurova Tarım ve Gıda Bilimleri Dergisi*, 2016;31: 109–114.
13. Yıldırım K, Stevia Rebaudiana Bertoni bitkisinin in vitro üretim potansiyeli ve Tokat şartlarına adaptasyonu . *Gaziosmanpaşa Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 2017;34: 238–251.
14. Caroch M, Morales P, Ferreira I. Sweeteners as food Additives in the XXI Century: A review of what is known and what is to come. *Food and Chemical Toxicology*, 2017;107: 302–317.

15. Shannon M, Rehfeld A, Frizzell C, et al. In vitro bioassay investigations of the endocrine disrupting potential of steviol glycosides and their metabolite steviol, components of the natural sweetener Stevia. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2016;42: 65–72.
16. Gustafsson BE, Quensel C, Swenander Lanke L, et al. The Vipeholm dental caries study; the effect of different levels of carbohydrate intake on caries activity in 436 individuals observed for five years. *Acta Odontologica Scandinavica*, 1954;11(3–4): 232–264.
17. Touger-Decker R, van Loveren C. Sugars and dental caries. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2003;78(4): 881S–892S.
18. Ayoub HM, Gregory RL, Tang Q, et al. Influence of salivary conditioning and sucrose concentration on biofilm-mediated enamel demineralization, *Journal of Applied Oral Science*, 2020;28: e20190501.
19. Leme AF Paes, Koo H, Bellato CM, et al. The role of sucrose in cariogenic dental biofilm formation—new insight, *Journal of Dental Research*, 2006;85(10): 878–887.
20. Rosinger A, Herrick K, Gahche J, et al. Sugar-sweetened beverage consumption among U.S. youth, 2011–2014. *NCHS Data Brief*, 2017;271: 1–8.
21. Tipton JA. Caregivers' psychosocial factors underlying sugar-sweetened beverage intake among non Hispanic black preschoolers: An elicitation study. *Journal of Pediatric Nursing*, 2014;29(1): 47–57.
22. Mazarello Paes V, Hesketh K, O'Malley C, et al. Determinants of sugar-sweetened beverage consumption in young children: A systematic review. *Obesity Reviews*, 2015;16(11): 903–913.
23. Harris TS, Ramsey M. Paternal modeling, household availability, and paternal intake as predictors of fruit, vegetable, and sweetened beverage consumption among African American children. *Appetite* 2015;85: 171–177.
24. Featherstone JDB. The continuum of dental caries—evidence for a dynamic disease process. *Journal of dental research*, 2004;83(1_suppl): 39–42.
25. Bhise S, Kaur A. Polyols to improve quality and shelf life of baked products: A review. *International Journal of Advanced Scientific and Technical Research*, 2013;3(1): 262–272.
26. Zumbo A, Lee A, Storey D. Polyols in confectionery: The route to sugar-free, reduced sugar and reduced calorie confectionery. *British Journal of Nutrition*, 2001;85: 31–45, doi: 10.1079/bjn2000260.
27. İsgören A, Sungur S. Tatlandırıcılar. *Lectio Scientific*, 2019;3(1): 19–33.
28. Le AS, Murrer KB. Sorbitol and Mannitol, Nabors LO (Ed.), *Alternative Sweeteners*. New York, NY; Marcel Dekker, Inc; 2001. p. 317–334.
29. Kearsley MW, Deis RC. Sorbitol and Mannitol, Mitchell H (Ed.), *Sweeteners and Sugar Alternatives In Food Technology*, Oxford, UK; Blackwell Publishing Limited; 2006. p. 249–261.

30. Washüttl J, Riederer P, Bancher E. A quantitative study of sugar- alcohols in several foods. *Journal of Food Science*, 1973;38, 1262–1263.
31. Altuğ T, Zorba M. Tatlandırıcılar, Altuğ T. (Ed.), *Gıda Katkı Maddeleri*, İzmir; Meta yayıncılık; 2006. p. 77–103.
32. Payne AN, Chassard C, Lacroix C. Gut microbial adaptation to dietary consumption of fructose, artificial sweeteners and sugar alcohols: implications for host–microbe interactions contributing to obesity. *Obesity Reviews*, 2012;13(9): 799–809. doi: 10.1111/j.1467-789x.2012.01009.x.
33. Park KK, Schemehorn BR, Stookey GK, et al. Acidogenicity of high-intensity sweeteners and polyols. *American Journal of Dentistry*, 1995;8(1): 23–26.
34. Kashket S, Yaskell T, Lopez LR. Prevention of sucrose-induced demineralization of tooth enamel by chewing sorbitol gum. *Journal of Dental Research*, 1989;68(3): 460–462. doi:10.1177/00220345890680030401. PMID: 2921387.
35. Shawkat H, Westwood MM, Mortimer A. Mannitol: A review of its clinical uses. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain*, 2012;12(2), 82–85.
36. Kõljalg S, Smidt I, Chakrabarti A, et al. Exploration of singular and synergistic effect of xylitol and erythritol on causative agents of dental caries. *Scientific Reports*, 2020;10(1): 1–7.
37. Olinger PM, Pepper T. Xylitol, Nabors OL (Ed.), *Alternative Sweeteners*, New York, NY; Marcel Dekker, Inc; 2001. p. 335–365.
38. Aminoff C, Vanninen E, Doty TE. The Occurrence, Manufacture and Properties of Xylitol, Counsell JN (Ed.), *Xylitol*, London; Applied Science Publishers; 1978. p. 1–9.
39. Sapcı B. Pamuk saplarından ksilitol üretimi. MS thesis. *Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü*, 2012.
40. Parajo JC, Dominguez H, Dominguez JM. Biotechnological production of xylitol. Part I: Interest of xylitol and fundamentals of its biosynthesis. *Bioresource Technology*, 1998;65: 91–201.
41. Würsch P, Koellreutter B, Getaz F et al. Metabolism of maltitol by conventional rats and mice and germ-free mice, and comparative digestibility between maltitol and sorbitol in germ-free mice”, *British Journal of Nutrition*, 1990;63: 7–15, (1990).
42. Chen X, Jiang ZH, Chen S, et al. Microbial and bioconversion production of D-xylitol and its detection and application. *International Journal of Biological Sciences*, 2010;6(7): 834–844.
43. Toors FA. Chewing gum and dental health-literature review. *Revue Belge de Medecine Dentaire*, 1992;47(3): 67–92.
44. Trahan L. Xylitol: A review of its action on mutans streptococci and den-

- tal plaque-its clinical significance. *International Dental Journal*, 1995;45: 77–92.
45. Riley P, Moore D, Ahmed F, et al. Xylitol-containing products for preventing dental caries in children and adults. *Cochrane Database Syst ematic Review*, 2015;26(3): CD010743. doi:10.1002/14651858.CD010743.
 46. Salli KM, Forssten SD, Lahtinen SJ, Ouweland AC. Influence of sucrose and xylitol on an early *Streptococcus mutans* biofilm in a dental simulator. *Archives of Oral Biology*. 2016;70: 39–46.
 47. US Food and Drug Administration. Food additives permitted for direct addition to food for human consumption; aspartame. *Fed Reg*, 1984;49(36): 6672–6682.
 48. Shankar P, Ahuja S, Sriram K. Non-nutritive sweeteners: Review and update. *Nutrition*, 2013;29(11-12): 1293–1299.
 49. Mackey S, Berlin CMJ. Effect of dietary aspartame on plasma concentrations of phenylalanine and ty- rosine in normal and homozygous phenylketonuric patients. *Clinical Pediatrics*, 1992;31(7): 394–399.
 50. Fernandes FSDF, Fernandes, JDKB, Marques SG, et al. Effect of chlorhexidine gel containing saccharin or aspartame in deaf children highly infected with *mutans streptococci*. *Brazilian Journal of Oral Sciences*, 2011;10(1): 7–11.
 51. Das S, Das AK, Murphy RA, et al. Aspartame and dental caries in the rat. *Pediatr Dent*, 1991;13(4): 217–220.
 52. Ashok I, Sheeladevi R, Wankhar D. Effect of long- term aspartame (artificial sweetener) on anxiety, locomotor activity and emotionality behaviour in Wistar albino rats. *Biomedicine & Preventive Nutrition*, 2014;4(1): 39–43.
 53. Fagherazzi G, Vilier A, Saes Sartorelli D, et al. Consumption of artificially and sugar-sweetened beverages and incident type 2 diyabetes. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2013;97: 517–523.
 54. Sentko A, Bernard J. Isomalt. Ó Brien Nabors L (Ed.) *Alternative sweeteners*. 4th edn. Boca Raton: CRC Press; 2012. p. 275–299.
 55. Lemos BS, Fernandez ML, Santos MESM. Effects of consuming sweeteners on metabolic disorders. *Journal of Nutrition, Food Research and Technology*, 2018;1(2): 34–38.
 56. Arheiam AA, Harris RV, Baker SR. Changes in dental caries and sugar intake before and during the conflict in Libya: A natural experiment. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 2020;48(3): 201–207.
 57. Urwannachotima N, Hanvoravongchai P, Ansah JP, et al. Impact of sugar-sweetened beverage tax on dental caries: a simulation analysis. *BMC Oral Health*, 2020;20(1): 1–12.
 58. Yun EJ, Lee AR, Kim JH, et al. 3, 6-Anhydro-1-galactose, a rare su-

- gar from agar, a new anticariogenic sugar to replace xylitol. *Food Chemistry*, 2017;221: 976–983.
59. Gamboa F, Chaves M. Antimicrobial potential of extracts from *Stevia rebaudiana* leaves against bacteria of importance in dental caries. *Acta Odontologica Latinoamericana*, 2012;25: 171–175.
 60. De Slavutzky SMB. Stevia and sucrose effect on plaque formation. *Journal für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit*, 2010;5(2): 213–216.
 61. Kõljalg S, Smidt I, Chakrabarti A, et al. Exploration of singular and synergistic effect of xylitol and erythritol on causative agents of dental caries. *Scientific Reports*, 2020;10(1): 1–7.
 62. Pitchika V, Standl M, Harris C, et al. Association of sugar-sweetened drinks with caries in 10-and 15-year-olds. *BMC Oral Health*, 2020;20(1), 1–8.
 63. Samman M, Kaye E, Cabral H, et al. The effect of diet drinks on caries among US children: Cluster analysis. *The Journal of the American Dental Association*, 2020;151(7): 502–509.
 64. Lin PY, Lee YC, Hsu LY, et al. Association between sugary drinks consumption and dental caries incidence among Taiwanese schoolchildren with mixed dentition. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*. 2021;50(5): 384–390.
 65. Cocco F, Carta G, Cagetti MG, et al. The caries preventive effect of 1-year use of low-dose xylitol chewing gum. A randomized placebo-controlled clinical trial in high-caries-risk adults. *Clinical Oral Investigations*, 2017;21(9): 2733–2740.
 66. Mäkinen KK, Saag M, Isotupa KP, et al. Similarity of the effects of erythritol and xylitol on some risk factors of dental caries. *Caries Research*, 2005;39(3): 207–215.
 67. Honkala S, Runnel R, Saag M, et al. Effect of erythritol and xylitol on dental caries prevention in children. *Caries Research*. 2014;48(5): 482–490.
 68. Söderling E, Pienihäkkinen K. Effects of xylitol chewing gum and candies on the accumulation of dental plaque: A systematic review. *Clinical Oral Investigations*, 2021, 1-11.
 69. Melough MM, Sathyanarayana S, Zohoori FV et al. Impact of fluoride on associations between free sugars intake and dental caries in US children. *JDR Clinical & Translational Research*, 2022, 23800844221093038.



BÖLÜM 13

MAKSİLLER SİNÜS ANATOMİSİ VE ANATOMİK VARYASYONLARI

Gizem ÇOLAKOĞLU¹

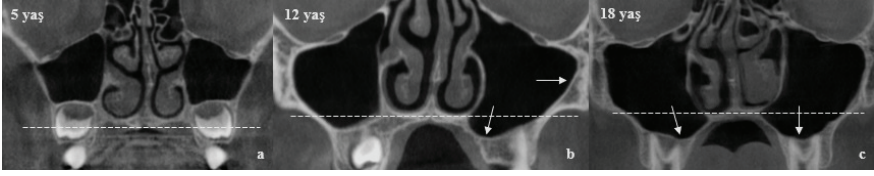
¹ İstanbul Aydın Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, gizemcolakoglu@aydin.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-9471-9993

GİRİŞ

Paranasal sinüsler frontal, sfenoid, etmoid ve maksiller kemikler içine bilateral olarak yerleşmiş ve buldukları bu kemiklere göre isimlendirilen, içleri hava ile dolu, mukoperiostium ile kaplı, maksillofasiyal kompleksin pnömatik kavitelere. Bütün paranasal sinüsler ostium adı verilen küçük açıklıklar aracılığı ile nasal fossa ile bağlantı içindedirler ve birlikte solunum sisteminin ayrılmaz bir parçasını ve fonksiyonel bir ünitesini oluşturmaktadırlar. Orta konkanın yapışma yeri referans alınarak ön ve arka grup sinüsler olmak üzere ikiye ayrılan paranasal sinüslerden maksiller sinüsler (MS), frontal ve anterior etmoid sinüslerle birlikte ön grupta yer almaktadır. (Som vd., 2011; Whyte ve Boeddinghaus, 2019).

Paranasal sinüslerin en büyüğü olan MS'yi, ilk defa 1489'da Leonardo da Vinci resmederek tarif etmesine rağmen ancak 1651'de İngiliz anatomist Nathaniel Highmore tarafından tanımlanabilmiştir. Bu yüzden MS, "antrum of Highmore" olarak da adlandırılmaktadır (Qian vd., 2016; Whyte ve Boeddinghaus, 2019).

MS, intrauterin (IU) hayatta gelişimi ilk başlayan sinüstür. IU hayatın 10. haftasında primitif etmoid infundibulumun invajinasyonları ile oluşumu başlar ve 11. haftada bu invajinasyonların birleşmesiyle tek kavite halini alır (Asaumi vd., 2010; Som vd., 2011). MS'nin büyüme atağı en fazla, IU hayatta 17-20 ve 25-28 haftalar arasında; doğumdan sonra ise 0-3 yaş ve 6-12 yaşları arasında olmaktadır (Nuñez-Castruita vd., 2012; Whyte ve Boeddinghaus, 2019). Bebeklik döneminde MS tabanı orta meatus seviyesindedir. 3 yaşına kadar büyümesi hızla devam ederek infraorbital kanalın laterale doğru uzanır. 3-6 yaş arası ise büyümesi yavaşlar. Daha sonra 6-12 yaşları arasında ikinci bir büyüme atağı ile laterale doğru maksillanın zigomatik resesine, inferiora doğru ise sert damak seviyesine ulaşır (Som vd., 2011; Whyte ve Boeddinghaus, 2019). Daimi molar ve premolar dişlerin sürmesiyle MS tabanı, nasal fossa tabanının 4-5 mm altına uzanır (Lovasova vd., 2018; Scuderi vd., 1993). MS'nin yüksekliğindeki büyüme 18 yaşına kadar devam ederken, anteroposterior yönde erişkin boyutuna ulaşması 12 yaş civarında tamamlanmaktadır (Resim 1) (Bhushan vd., 2016). MS'nin doğumda hacmi 6-8 cm³ kadar olup içi sıvı ile doludur ve yuvarlak ya da ince uzun bir görünüme sahiptir. Zamanla piramidal şekil alır. Erişkin boyutuna diş gelişiminin tamamlanması ile ulaşır ve ortalama hacmi 10-25 cm³ kadar olur (Apuhan vd., 2011; Lawson vd., 2008; Przysłańska vd., 2018).



Resim 1: Koronal kesit KIBT görüntülerinde yaşlara göre MS gelişimi; 12 yaşa kadar gelişimi laterale ve inferiora doğru olarak sinüsün anteroposterior yönde gelişimi tamamlanırken (a, b), sinüs yüksekliğindeki büyüme 18 yaşına kadar devam ederek nasal fossa tabanının 4-5 mm altına kadar ilerler (c)

Diğer paranasal sinüslerde olduğu gibi MS mukozası, psödostrafiy kolumnar silyer epitel ile örtülüdür ve nasal kavite mukozası ile devamlılık gösterir. MS mukozası, nasal kavite mukozasına benzemekle birlikte bu mukozaya göre daha ince, epiteli daha kısa, bazal membranı az ve lamina propriası daha incedir. Epitel ve lamina propria birlikte sinüs mukozasını oluşturmaktadır. MS mukozası, nasal kavite ve diğer paranasal sinüs mukozaları gibi alttaki periosta yapışık ve bu mukoperiostiuma “Schneiderian membran” adı verilmektedir (Krouse ve Stachler, 2006; Som vd., 2011; Whyte ve Boeddinghaus, 2019).

Sinüs mukozasının epiteli; silyalı hücreler, bazal hücreler ve mukus salgılayan goblet hücrelerinden, ender olarak da lökosit ve mast hücrelerinden oluşur. Epitelin üzeri goblet hücreleri ve serömüköz bezlerden salgılanan, derin seröz ve yüzeysel visköz tabakadan oluşan, iki katlı bir müköz örtü ile kaplıdır. Bu müköz örtü ile silyalı epitel mukosilyer sistemi oluşturmaktadır. Gövdeleri seröz tabakada yer alan silyalar, ritmik hareketleri ile uç kısımlarının temas halinde olduğu yüzeysel visköz tabakayı ve bu tabakanın, solunan hava içinde yakaladığı ince yabancı partikülleri, epitel döküntülerini ve mikroorganizmaları sinüs ostiumlarına doğru hareket ettirir. Ostiumlardan çıkan sekresyon, nasofarenkse doğru hareket ederek burun boşluğunu terk eder. Mikroorganizmalar mekanik olarak uzaklaştırılırken glanduler sekresyondaki enzimler ve diğer proteinler antimikrobiyal etki gösterir. Temizlik işlemi bu şekilde nasal mukus sürekli üretilerek devam eder (Krouse ve Stachler, 2006). Mukus örtü hareketi her sinüs için özel şekilde düzenlenmiştir. MS’de tabandan başlayan mukosilyer hareket daima ostiuma doğrudur (Whyte ve Boeddinghaus, 2019).

MS’nin vaskülarizasyonundan esas olarak maksiller arter sorumludur. İnfracorbital arter, posterior superior alveolar arter (PSAA) ve anterior superior alveolar arter (ASAA), sinüsün beslenmesine katkı sağlar. Sinüsün anterior kısmının drenajını fasial ven, posteriorunun drenajını maksiller ven sağlamaktadır. İnervasyonu posterior superior alveolar, middle superior alveolar ve anterior superior alveolar sinirler ile infraorbital ve

anterior palatin sinirler tarafından gerçekleştirilir. Lenfatik drenajı ise retrofrangeal ve internal jugular lenf nodlarına olmaktadır (Som vd., 2011).



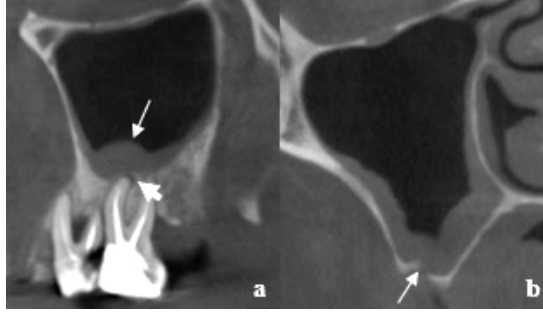
Resim 2: Koronal kesit KIBT görüntüsünde normal sağ MS mukozası ve patolojik (>4mm) sol MS mukozası (Mukozitis)

MS ANATOMİSİ

MS mukozası

Radyografik görüntülerde normal sinüs mukozasını izlemek oldukça zordur. Ancak bir enflamasyon durumunda, mukozanın kalınlığı 10-15 kat kadar bir artış gösterdiği için radyografik olarak sinüs mukozası tespit edilebilir hale gelmektedir. Bu lokalize enflamatuar değişikliğe “mukozitis” adı verilmektedir. Kalınlaşan mukozanın, MS duvarına paralel seyreden, iyi sınırlı, artmış opasiteyle birlikte radyopak band şeklinde bir görüntü verir (Ruprecht ve Lam, 2014). Normal mukozanın kalınlığı 1 mm’dir. Ancak asemptomatik hastalarda mukozanın kalınlaşması rutin olarak rastlanılan bir bulgudur. Bu yüzden 4 mm’ye kadar olan mukozanın değişiklikleri patolojik olarak kabul edilmemektedir (Resim 2) (Rancitelli vd., 2015; Ruprecht ve Lam, 2014). Erkeklerde mukozanın kalınlığı, kadınlara göre daha fazladır ve her iki cinsiyette de anteriordan posteriora doğru gidildikçe mukozanın kalınlığı azalmaktadır (Kalyvas vd., 2018).

MS inferiorundaki mukozanın kalınlaşmaları çoğunlukla periapikal enflamatuar hastalıklar nedeniyle meydana gelmektedir (Resim 3-a). Diğer etyolojik faktörler ise ilerlemiş periodontitis, oroantral açıklıklar (Resim 3-b) ya da fistüller, MS mukozasının perforasyonu ve enflamasyonu ile sonuçlanan cerrahi prosedürlerdir (Whyte ve Boeddinghaus, 2019).



Resim 3: a. Sagittal kesit KIBT görüntüsünde sol maksiller ikinci molar dişin mesial kökünde yer alan apikal periodontitis (Kalın beyaz ok) nedeni ile meydana gelen sol MS'de mukoza kalınlaşması (Beyaz ok), b. Koronal kesit KIBT görüntüsünde sağ MS tabanındaki perforasyon (Beyaz ok) nedeni ile meydana gelen mukoza kalınlaşması

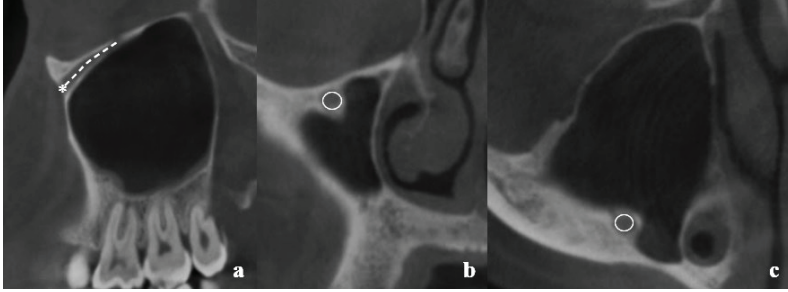
MS kemik yapısı

MS'ler, maksillanın gövdesine bilateral olarak yerleşmiş, üçgen piramit şeklinde kavitelerdir. Piramide benzeyen şeklinin apeksi zigomatik çıkıntı içerisine uzanır, medialde bulunan tabanını ise nasal kavitenin lateral duvarı oluşturur (Resim 4) (Whyte ve Boeddinghaus, 2019). Her bir MS'de inferiora, yani alveolar prosese doğru uzanan alveolar girinti; laterala doğru, zigomatik kemiğe uzanan zigomatik girinti; nasal kavite tabanı ile oral kavite tavanı arasında yer alan ve sert damağa doğru uzanan palatin girinti (alveolar girintinin bir uzantısı) ve superiora doğru uzanan ve maksillanın orbital yüzey ile sınırlanan infraorbital girinti gibi birçok girinti bulunmaktadır (Som vd., 2011; Whyte ve Boeddinghaus, 2019). MS, geniş olan superior, anterior, lateral ve medial duvarlar ile daha dar olan posterior ve inferior duvarlar tarafından çevrelenmektedir (Whyte ve Boeddinghaus, 2019).



Resim 4: Üç boyutlu KIBT görüntüsünde MS'nin piramide benzeyen şekli ve konumu

İnce bir kemik lamelden yapılmış kırılğan bir yapıya sahip superior duvarı, orbita tabanının büyük bir çoğunluğunu oluşturmakla birlikte orbita ile MS'yi birbirinden ayırmaktadır. Bu duvarın orta üçlüsünde maksiller arter ve sinirlerin dalı olan infraorbital arter ve sinirlerin geçtiği infraorbital kanal bulunmaktadır. Bu kanal, anteriora ve hafifçe mediale doğru, daha sonra da inferiora doğru inferior orbital marjine ilerler, infraorbital foramende sonlanır. İnfraorbital kanal, MS'nin anterosuperior yönüne doğru çıkıntı yapabilir ve ince bir septum ile sinüs duvarına bağlanabilir (Resim 5) (Nguyen vd., 2016; Som vd., 2011; Whyte ve Boeddinghaus, 2019).

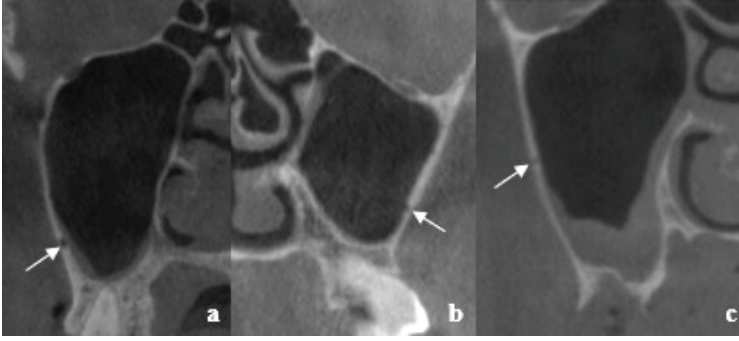


Resim 5: a. Sagittal kesit KIBT görüntüsünde infraorbital kanal (Kesikli çizgiler) ve infraorbital foramen (Beyaz yıldız), b. Koronal kesit KIBT görüntüsünde infraorbital kanal (Beyaz daire), c. Aksiyal kesit KIBT görüntüsünde infraorbital kanal (Beyaz daire)

Caldwell-Luc operasyonu açısından büyük bir öneme sahip olan anterior duvarı, orbitanın tabanından öne doğru hafif bir içbükeylik ve daha sonra inferolateral yönde fokal bir dışbükeylik ile maksiller kanin dişin apeksine kadar uzanan ince kompakt bir kemiktir. Bu bölgede önemli bir anatomik nokta olan ASAA kanalı (Canaliculus sinuosus), infraorbital kanalın lateralinden başlayarak anteriora, inferiora ve de hafifçe mediale doğru uzanır (Whyte ve Boeddinghaus, 2019).

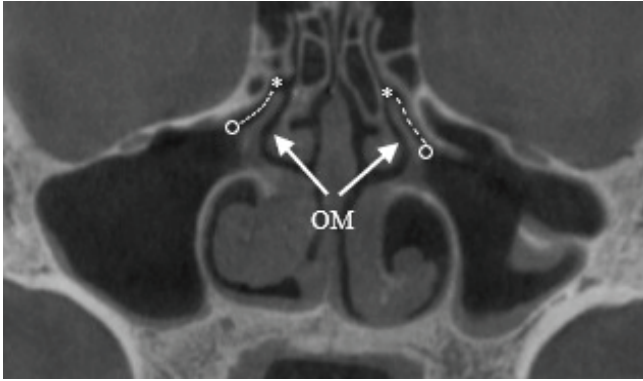
MS'nin posterior duvarı, sinüsü infratemporal fossadan ayıran pterigomaksiller fossa ile komşudur ve dolayısıyla bu fossa içindeki maksiller arter ve venin birçok dalı ve trigeminal sinirin maksiller bölümünün birkaç dalı ile yakın ilişkilidir (Som vd., 2011; Whyte ve Boeddinghaus, 2019).

MS'nin lateral duvarı, posterolateral olarak infratemporal fossaya bakar ve ince bir kemiktir. Posterior maksilla ve zigomatik çıkıntı tarafından sınırlandırılmaktadır. Maksiller sinüs greftleme operasyonları için tercih edilen bu duvarda önemli bir anatomik yapı olan PSAA kanalı yer almaktadır (Som vd., 2011; Whyte ve Boeddinghaus, 2019). Bu kanal sinüs içinde Schneiderian membrane altında (intrasinusal), kemik içinde lateral duvar üzerinde (intraosseöz) ya da yüzeysel olarak lateral sinüs duvarının dış korteksinde yer alabilmektedir (Resim 6) (Danesh-Sani vd., 2017).



Resim 6: Koronal kesit KIBT görüntülerinde PSAA kanalları (Beyaz oklar); a: İntraosseöz tip, b. İntrasinusal tip, c. Yüzeysel tip

MS'nin medial duvarı ise aynı zamanda nasal kavitenin lateral duvarını oluşturmaktadır. MS'nin primer ostiumu, medial duvarın superiorunda ya da orbita tabanının hemen inferiorunda yer almaktadır (Whyte ve Boeddinghaus, 2019). Ostium, MS medial duvarı ile orbita tabanının birleştiği yerde bulunan doğal bir açıklıktır (Prasanna ve Mamatha, 2010). MS, superomedialinde bulunan bu ostium sayesinde etmoid infundibulumun posterioruna, oradan hiatus semilunaris aracılığı ile de orta meatusa açılarak nasal kaviteye drene olur (Resim 7) (Hung vd., 2020; Kumar vd., 2001; Sarna vd., 2002).



Resim 7: Koronal kesit KIBT görüntüsünde bilateral MS primer ostiumları (Beyaz daireler) (Kesikli çizgiler: Etmoid infundibulum, beyaz yıldızlar: Hiatus semilunaris, OM: Orta meatus)

MS'nin tabanını oluşturan inferior duvar, alveolar proses tarafından sınırlandırılır ve maksiller dişlerin kökleri ile yakın ilişkilidir (Whyte ve Boeddinghaus, 2019). Bu ilişki hayat boyu devam etmektedir. MS tabanı, maksiller kemiğin processus alveolarisinin inferioruna doğru ilerleyip maksiller molar, premolar hatta kanin dişlerinin köklerine doğru uzanabilir (Ruprecht ve Lam, 2014). Genellikle kompakt bir kemik ile diş kökle-

ri, sinüs mukozasından ayrılır. Kemik tabakasının olmadığı durumlarda ise sinüs mukozası ile direkt ilişki içerisindedirler (Resim 8) (Kwak vd., 2004).



Resim 8: Sagittal kesit KIBT görüntüsünde MS içine protrüze olmuş maksiller premolar ve molar dişlerin kökleri

MS anatomik varyasyonları

Paranasal sinüsler kompleks anatomileriyle birlikte vücudumuzda anatomik varyasyonların en çok gözlemlendiği bölgelerden birisidir. İlk zamanlar sinüslerde meydana gelen bu anatomik varyasyonların herhangi bir klinik önemi olmadığı düşünülürken ileri ki yıllarda radyolojik olarak gelişen teknoloji ve klinik uygulamalarla birlikte anatomik varyasyonlarının önemi anlaşılmış ve bu konuyla ilgili çeşitli araştırmalar yapılmaya başlanmıştır. Paranasal sinüslerin anatomik varyasyonlarının osteomeatal komplekste yaptıkları obstrüksiyonların kronik enflamatuvar sinüs hastalıklarının oluşumuna zemin hazırladıkları bilinmektedir. Özellikle paranasal sinüslerin en büyüğü olan MS bu durumdan en fazla etkilenen sinüstür. MS'nin anatomik olarak maksilla ve maksiller dişler ile yakın ilişkide olması nedeni ile odontojen kaynaklı maksiller sinüzit gelişebilmesi de kaçınılmazdır. Bazen de MS'den kaynaklı herhangi bir patoloji ya da değişikliğin dental yapılara etki etmesi mümkündür. Bu yüzden zaman zaman diş hekimleri bu bölgede gelişen bir sorunun kaynağını ayırt etmede güçlük yaşamaktadırlar. Ayrıca MS'nin komşuluğundaki bölgelerde yapılacak olan cerrahi ve endodontik tedaviler öncesi, bu bölgenin anatomisinin çok iyi incelenmesi ve tedavi planlamasının buna göre oluşturulması gerekmektedir. MS, diğer paranasal sinüslere oranla daha az anatomik varyasyona sahiptir (Perschbacher, 2017; Rice ve Schaefer, 2004; Som vd., 2011).

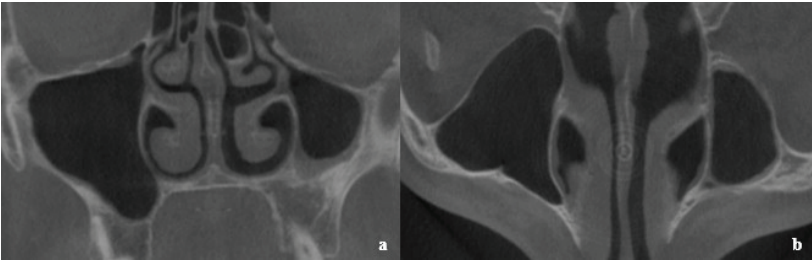
▪ Hipoplazi ve aplazi

MS hipoplazisi ya da aplazisi, MS'lerdeki veya nasal fossadaki gelişim yetersizliği sonucu meydana gelen bir durumdur (Perschbacher, 2017).

MS hipoplazisi, sinüs gelişiminin normal gelişimine göre az olmasını, aplazisi ise sinüsün hiç oluşmamasını ifade etmektedir (Alparlan, 2015). Hipoplazi ve aplazi tüm paranasal sinüslerde görülebilen bir varyasyondur. Ancak MS'ler, bu varyasyonun en az gözleendiği sinüslerdir. MS aplazisi ise, hipoplaziye göre daha nadir görülmektedir (Perschbacher, 2017).

MS hipoplazisi; primer (Gelişimsel) veya sekonder olarak (Sonradan kazanılan) meydana gelebilmektedir. Travma, geçirilmiş cerrahi operasyonlar ve radyasyona maruz kalınması, neoplazmlar, bazı sistemik hastalıklar (Talasemi, Osteopetrozis gibi), bazı sendromlar (Treacher-Collins Sendromu, Crouzon Hastalığı, Goldenhar Sendromu, Apert Sendromu gibi) ve dudak-damak yarıkları MS hipoplazisi oluşumunda sekonder olarak rol oynamaktadır (Perschbacher, 2017). Hall (1969), MS hipoplazisinin IU dönemdeki gelişimsel bir anomali olduğunu; Wasson (1933) ise yaşamın birinci yılında sinüste oluşan enfeksiyonlar sebebiyle olabileceğini ileri sürmüştür. MS aplazisinin etyolojisinde ise enfeksiyon, travma, radyasyon, gelişimsel anomaliler (Down sendromu ve Konjenital 1. Ark Sendromu gibi) yer almaktadır (Jafari-Pozye vd., 2014).

MS hipoplazisinde, sinüs morfolojik olarak normaldir; sadece boyut olarak daha küçüktür. Radyografik olarak ise sinüs daha küçük ve oval şekilli gözüktür, daha geniş bir orbita vardır. MS, nasal fossa tabanının daha yukarısında konumlanmıştır ve sinüsün medial sınırı, orbitanın medial sınırına göre daha lateralde yer almaktadır (Resim 9) (Perschbacher, 2017).



Resim 9: a. Koronal kesit, b. Aksiyal kesit KIBT görüntülerinde sol MS hipoplazisi (Tip 1)

MS hipoplazisi; geçirilmiş Caldwell Luc operasyonu, odontojenik tümör ve kistler, kronik sinüzit, Fibröz Displazi, Silent Sinüs sendromu, Gacher hastalığı gibi sinüs hacmini düşüren durumlar ile karışabilmektedir (Beale vd., 2009). Hipoplazi ve aplazi genellikle tesadüfen radyografide gözlenir. Ancak semptomatik olduğunda baş ağrısı, fasyal ağrı ve ses problemleri gözlenebilir (Jafari-Pozye vd., 2014).

Bolger ve diğerleri (1990), MS hipoplazisi ve aplazisi için şu sınıflamayı yapmışlardır:

- **Tip 1:** Hafif MS hipoplazisi ile unsinat proses normal gelişmiştir ve belirgin infundibulum mevcuttur (Resim 7).

- **Tip 2:** Bariz MS hipoplazisi ile az gelişmiş unsinat proses ve tam belirgin olmayan veya oluşmamış infundibulum mevcuttur.

- **Tip 3:** Aşırı MS hipoplazisi veya aplazisi ile çok az gelişmiş ya da hiç oluşmamış unsinat proses mevcuttur.

Sirikci ve diğerleri (2001) ise bu sınıflamaya orbital yayılımı da dahil ederek yeni bir sınıflama yapmışlardır. Bu sınıflamada Tip 2 ve Tip 3'e ipsilateral orbital genişleme eklenmiştir.

- **Antral septa ve Ekzostoz**

MS septaları ilk olarak Underwood (1910) tarafından, şekil ve boyutlarına bakılarak, sinüs tabanında veya lateral duvarında bulunan ve sinüsü iki veya daha fazla bölgeye ayıran ters dönmüş gotik ark şeklindeki kortikal kemik çıkıntıları olarak tanımlanmışlardır. Septalar, genelde yükseklikleri genişliklerinden fazla, boyut olarak 2 mm'den uzun, ince yapılı sivri, kortikal kemik tarafından oluşturulan çıkıntılardır (Whyte ve Boeddinghaus, 2019). Sinüs içinde farklı doğrultularda yerleşebilen septumlar oryantasyonlarına göre genellikle üç şekilde izlenebilmektedirler (Jang vd., 2014):

1. **Bukkopalatinal tip:** MS duvarlarını bukkopalatinal yönde birleştiren vertikal oryantasyonlu septalardır (Resim 10-a).

2. **Sagittal tip:** Posterior arka ya da dişsiz krete paralel seyreden septumlardır.

3. **Transverse tip:** MS tabanına paralel seyreden, bukkal ve palatinal duvarları horizontal olarak birleştiren septumlardır.

MS septumları, sinüsü bölgelere ayırırken “tam septum” ve “tam olmayan septum” şeklinde de değerlendirilmiştir. Tam bir septum, MS'yi birbirinden bağımsız iki ayrı bölgeye ayırırken (Resim 10-a), tam olmayan septum ise MS'yi birbirinden bağımsız bölgelere ayırmayıp sinüs tabanı, medial veya lateral sinüs duvarı ile ilişkilidir (Krennmair vd., 1997).

MS septaları ayrıca primer ve sekonder olmak üzere de ikiye ayrılmaktadır (Krennmair vd., 1997; Whyte ve Boeddinghaus, 2019). Underwood (1910) tarafından tanımlanan septalar, primer septalardır (Konjenital septa). Bu septaların yüzün gelişimi esnasında MS'nin oluşumunda görev alan kaviterin tam birleşmemesi sonucu oluşan artıklardan meydana geldiği düşünülmektedir ve diş çekimi sonrası meydana gelen rezorpsiyondan etkilenmedikleri bildirilmiştir (Özeç vd., 2008). Daha sonra Kreinmer ve diğerleri (1997) tarafından sekonder septa olarak adlandırılan yeni bir septa tanımlaması yapılmıştır. Bu septaların ise özellikle diş

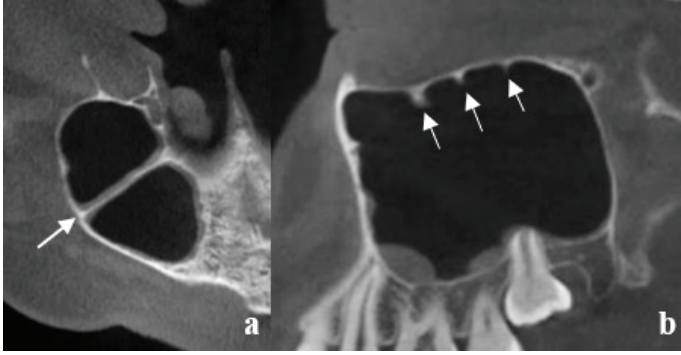
kaybı sonrası meydana gelen rezorpsiyonun farklı bölgelerde değişik miktarlarda olması nedeniyle MS'nin düzensiz pnömatisasyonu sonucu oluştuğu düşünülmektedir (Özeç vd., 2008). Sekonder septalar, sinüs tabanında yer alırlar ve primer septaya göre daha kısıdırlar. Primer ve sekonder septa ayrımı radyografik olarak yapılamazken, dişli bölgenin apikalindeki septa primer, dişsiz bölgenin apikalindeki septa ise sekonder septa olarak adlandırılmaktadır (Krennmair vd., 1997; Özeç vd., 2008; Whyte ve Boeddinghaus, 2019).

İlk zamanlarda septaların önemsiz bir anatomik varyasyon olduğu düşünülmüştür fakat sinüs ogmentasyon işlemleri sırasında karşılaşılan zorluklar bu varyasyonların önemini ortaya koymuştur. Yapılan çalışmalarda septum varlığında membranın incelendiği bildirilmiştir (Çakur vd., 2013; Whyte ve Boeddinghaus, 2019). Yapılacak cerrahi işlemlerde sinüs septalarının dikkate alınmaması sonucu sinüs membranının perfore olması, sinüzit ve enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Sinüs lifting işleminde, eğer septanın boyutu 3 mm'den az ise yapılacak osteotominin sinüs tabanının en az 3 mm üzerinden yapılması önerilir. Eğer septanın boyutu 3 mm'den fazla ise septanın önünden ve arkasından yapılacak vertikal insizyonlar ile iki ayrı pencere oluşturularak yapılması gerektiği bildirilmiştir (Garg 2004; Tidwell vd., 1992).

Khalighi Sigaroudi. ve diğerleri (2017), Al-Faraje (2011) tarafından yapılan ve MS septalarını morfolojilerine göre 6 kategoriye ayırdıkları sınıflamayı modifiye ederek sinüs membranı perforasyon riskini değerlendirmişlerdir. Modifiye edilmiş bu sınıflamaya göre septa tipleri ve perforasyon riski değerlendirmesi şu şekilde yapılmıştır:

- **Tip 1:** Tek, kısa, vertikal basal septa mevcuttur (Düşük risklidir-0).
- **Tip 2:** İki veya daha fazla, kısa, vertikal basal septa mevcuttur (Düşük risklidir-0).
- **Tip 3:** MS tabanı ile sınırlı olmayan, tek, uzun, vertikal septa mevcuttur (Dikkate alınmadığında orta risklidir-1).
- **Tip 4:** MS tabanı ile sınırlı olmayan, iki veya daha fazla, uzun, vertikal septa mevcuttur. (Yüksek risklidir ve MS cerrahisi için göreceli kontraendikasyon bulunmaktadır-2).
- **Tip 5:** Parsiyel, horizontal septa mevcuttur. (Düşük risklidir-0).
- **Tip 6:** MS'yi ayrı anatomik kavitelere ayıran, tam vertikal septa mevcuttur. (Düşük risklidir-0).
- **Tip 7-Division 1:** MS'yi tamamen bölen ve inferiorda bulunan horizontal septa mevcuttur (Dikkate alınmadığında orta risklidir-1).

- **Tip 7-Division 2:** MS'yi tamamen bölen ve superiorda bulunan horizontal septa mevcuttur (Düşük risklidir-0).



Resim 10: a. Aksiyal kesit KIBT görüntüsünde bukkopalatinal tip, MS'yi iki bölüme ayıran, tam septa (Beyaz ok), b. Sagittal kesit KIBT görüntüsünde MS superior duvarında ekzostozlar (Beyaz oklar)

Qian ve diğerleri (2016) ise MS septalarını bölgelerine göre anterior (mesialden ikinci premoların distaline kadar), medial (ikinci premoların distalinden ikinci moların distaline) ve posterior (ikinci moların distalinden posterior maksilla duvarına kadar) olarak üçe ayırmıştır.

Ekzostozlar ise antral septaya benzemekle birlikte daha yuvarlak ve genellikle 2 mm'den daha küçük boyutlardaki kemik yapılarını tanımlamak için kullanılmaktadır. Bir diğer önemli ayırıcı özellikleri ise ekzostozların antral duvara tabanları ile tutunmalarıdır (Resim 10-b) (Lana vd., 2012; Naitoh vd., 2009).

Naitoh ve diğerleri (2009), kuru kafalar üzerinde KIBT ile yaptıkları çalışmada ekzostoz/septomları, transverse palatin sutur ile ilişkilerine göre antero-posterior yönde, anterior maksiller sinüs bölgesi, transverse palatin sutur bölgesi (Transverse palatin suturdan 3 mm anterior ve posterior bölge) ve posterior maksiller sinüs bölgesi olmak üzere üç bölgede sınıflandırmışlardır.

▪ **Pnömatizasyon**

Tüm paranasal sinüslerin büyüme gelişim döneminde meydana gelen, sinüslerin içlerinin hava ile dolarak hacminin artmasıyla sonuçlanan fizyolojik sürece “pnömatizasyon” denir. IU hayatın 10. haftasında gelişimine başlayan MS'nin pnömatizasyonu, 1 yaşından sonra alveolar krete doğru olmaktadır. 12-13 yaşlarında ise nasal kavite tabanına ulaşan MS tabanı, üçüncü molar dişin erüpsiyonundan sonra normal şartlarda MS pnömatizasyonu sona erer ve nasal kavitenin 5 mm altına kadar gelişim gösterebilmektedir. Ancak maksilla posterior bölgede meydana gelen diş kayıplarıyla pnömatizasyon tekrar başlar. Diş çekiminden sonra meydana

gelen bu pnömatizasyonun miktarını şu durumlar etkileyebilir (Sharan ve Madjar, 2008):

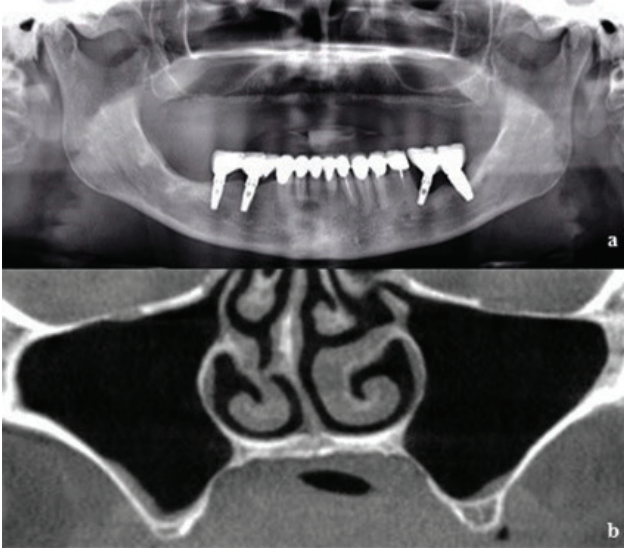
Diş köklerinin sinüs kavitesi içinde olması: Bu durumda kökler ile sinüs kavitesi ince bir kortikal kemik ile birbirinden ayrılır. Diş çekimi esnasında bu kemik kırılabilir. Bunun sonucu olarak MS, boş olan kemik soketine doğru pnömatize olabilir.

Molar diş çekimi: Premolar diş çekiminden ziyade molar diş çekimlerinden sonra daha fazla pnömatizasyon görülür. Bunun sebebi olarak da molar diş çekimindeki defektin daha geniş olması ve iyileşmesinin uzun sürmesi sonucu pnömatizasyona izin vermesi olarak düşünülmektedir.

Yapılan histolojik çalışmalar pnömatizasyon sürecinin sinüsün kortikal duvarındaki osteoklastik aktivite sonucu meydana geldiğini ortaya koymuştur. Bu süreci etkileyen faktörler arasında kalıtım vardır. Bunun yanı sıra MS müköz membranı, kraniyofasiyal konfigürasyon, kemik dansitesi, büyüme hormonları, sinüs basıncı ve sinüs operasyonlarının da bu süreç üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir (Sharan ve Madjar, 2008). MS’de pnömatizasyon; zigomatik kemiğin içine doğru olan pnömatizasyon, maksiller sinüs tavanı boyunca öne doğru oluşan infraorbital pnömatizasyon, inferiomedial yönde orta hata doğru sert damakta oluşan pnömatizasyon ve premolar ve molar dişler arasında doğru olan alveolar pnömatizasyon olmak üzere dört şekilde gerçekleşmektedir (Earwaker, 1993). MS’nin pnömatizasyonu, genellikle diş köklerine doğru olan alveolar pnömatizasyondur (Resim 11) (Sharan ve Madjar, 2008).

Kalavagunta ve Reddy (2003) ise yaptıkları çalışmada MS pnömatizasyonunu şu şekilde sınıflandırmışlardır:

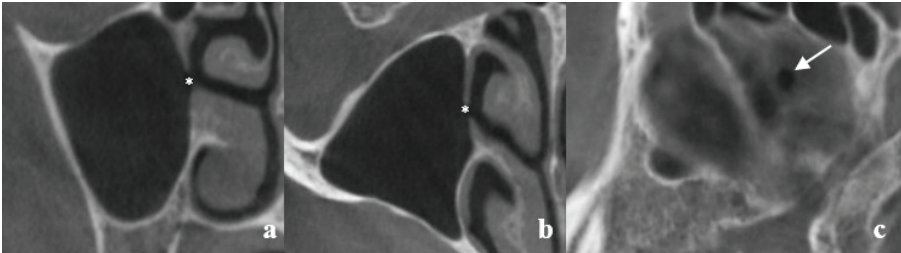
- **Tip1:** Hafif derecede MS pnömatizasyonu mevcuttur. MS’nin horizontal veya vertikal boyutu orbital boyutun %90’ından büyüktür.
- **Tip 2:** Orta derecede MS pnömatizasyonu mevcuttur. MS’nin horizontal ve vertikal boyutu orbital boyutun %90’ından büyüktür.
- **Tip 3:** İleri derecede MS pnömatizasyonu mevcuttur. Tip 2 ile benzerdir ancak buna ek olarak intermaksiller plate, sphenomaksiller plate veya frontal sinüse yayılım vardır.



Resim 11: Aynı hastaya ait; a. Panoramik radyografide, b. Koronal kesit KIBT görüntüsünde bilateral MS alveolar pnömatisasyonu

▪ Aksesuar ostium

Sağlıklı insanların %10-20'sinde, kronik maksiller sinüzitli hastaların ise %30'unda MS'lerde aksesuar ostiumlar bulunmaktadır (Joe vd., 2000; Jones, 2002). Aksesuar ostium, genellikle nasal fontanel ya da hiatus semilunaris bölgesinde bulunan, primer ostiumdan farklı ekstra bir açıklıktır (Kumar vd., 2001; Perschbacher, 2017; Singhal ve Singhal, 2014). Nasal fontanel, unsinat prosesin altında ve inferior konkanın 5-10 mm üzerinde, orta meatusta bulunur ve medialde nasal mukoza membranı, lateralde MS mukozası ve bunların arasında kalan bağ dokusu ile kaplıdır (Mahajan vd., 2017; Rice ve Schaefer, 2004). Aksesuar ostiumlar yuvarlak, oval ya da yarık şekilli olabilir, genişliği 1-10 mm arasında değişmektedir (Resim 11) (Hung vd., 2020).



Resim 12: Nasal fontanel bölgesinde bulunan, sağ MS aksesuar ostiumu (Beyaz yıldızlar); a. Koronal kesit KIBT görüntüsü, b. Aksiyal kesit KIBT görüntüsü, c. Sagittal kesit KIBT görüntüsü (Beyaz ok: Yuvarlak şekilli aksesuar ostium)

Aksesuar ostiumlar gelişimsel olarak meydana gelebildiği gibi geçirilmiş cerrahi operasyonlar sonrası da oluşabilir. Eğer aksesuar ostium gelişimsel olarak meydana geldiyse sadece nasal fossa ile MS arasında bulunan duvarda açıklık bulunur, diğer anatomik yapılar normaldir. Ancak o bölgede yapılmış herhangi bir cerrahi işlem sonrası meydana geldiyse nasal fossa ile MS arasındaki açıklığın yanı sıra diğer anatomik yapılar total ya da parsiyel olarak kaybedilebilir veya morfolojilerinde değişimler meydana gelebilir (Perschbacher, 2017).

Aksesuar ostiumlar genelde asemptomatikler ve radyolojik muayenede tesadüf eseri fark edilirler. Bazen de kronik rinosinüzit ile ilişkili olabilirler. Şahin ve diğerleri (2018), kronik rinosinüziti olan bireylerde aksesuar ostiumun görülme sıklığının daha fazla olduğunu ve kronik rinosinüzitin fontanelde perforasyona neden olarak aksesuar ostium gelişmesini kolaylaştırdığını bildirmişlerdir. Böyle bir durumun tedavi edilmesi gerekirse, ostiumlar arasındaki kemik çıkarılarak tek bir ostium elde edilir. Ayırıcı tanısında ise geçirilmiş cerrahi operasyonlar sonrası oluşmuş defektler veya MS duvarının destrükte olmasına sebebiyet veren malign lezyonlar düşünülmelidir (Perschbacher, 2017).

SONUÇ

MS'nin, anatomik olarak maksilla ve maksiller dişler ile yakın ilişkide olması nedeni ile normal anatomisi ve anatomik varyasyonlarının diş hekimleri tarafından çok iyi bilinmesi gerekmektedir. Bu yüzden özellikle posterior maksilla bölgesinde şikayeti olan bir hastada semptomların odontojen ya da MS kaynaklı olup olmadığının tespiti açısından ya da yapılacak olan endodontik veya cerrahi tedaviler öncesi ve implant planlamasında MS dikkatle değerlendirilmelidir. Bu amaçla radyografik görüntüleme yöntemlerine başvurmak gerekebilir. ALADA (As Low As Diagnostically Acceptable) prensibi de göz önünde bulundurularak uygun radyografik endikasyon konulmalıdır. Gelişen teknolojiyle birlikte düşük radyasyon dozu ile yüksek çözünürlüklü görüntü sağlanması ve üç boyutlu görüntü ihtiyacını karşılaması nedeni ile diş hekimliğinin her alanında kullanımı yaygınlaşan, ayrıca son yıllarda KBB uzmanlarının da ilgi odağı haline gelen KIBT, özellikle MS anatomisi ve varyasyonlarının detaylı incelenmesi gerektiği durumlarda tercih edilebilir. Ayrıca KIBT fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisinde, cerrahi navigasyon olarak da kullanılabilir.

KAYNAKÇA

- Al-Faraje L (2011), *Surgical complications in oral implantology: Etiology, prevention, and management*, Hanover Park, Quintessence.
- Alparslan YN (2015), Maksiller Sinüsün Anatomik Değişiklikleri ve Patolojilerinin Panoramik Radyografi ve Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi İle Değerlendirilmesi, *Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora tezi*, Ankara.
- Apuhan T, Yıldırım YS, Özasan H (2011), The developmental relation between adenoid tissue and paranasal sinus volumes in 3-dimensional computed tomography assessment, *Otolaryngol Head Neck Surg*, 144(6), 964-71.
- Asami R, Sato I, Miwa Y, Imura K, Sunohara M, Kawai T, Yosue T (2010), Understanding the formation of maxillary sinus in Japanese human fetuses using cone beam CT, *Surg Radiol Anat*, 32(8), 745-751.
- Beale TJ, Madani G, Morley SJ (2009), Imaging of the paranasal sinuses and nasal cavity: normal anatomy and clinically relevant anatomical variants, *Semin Ultrasound CT MR*, 30(1), 2-16.
- Bhushan B, Rychlik K, Schroeder JW (2016), Development of the maxillary sinus in infants and children, *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 91, 146-51.
- Bolger WE, Woodruff WW Jr, Morehead J, Parsons DS (1990), Maxillary sinus hypoplasia: classification and description of associated uncinat process hypoplasia, *Otolaryngol Head Neck Surg*, 103(5), 759-65.
- Çakur B, Sümbüllü MA, Durna D (2013), Relationship among Schneiderian membrane, Underwood's septa, and the maxillary sinus inferior border, *Clinical Implant Dentistry And Related Research*, 15(1), 83-87.
- Danesh-Sani SA, Movahed A, ElChaar ES, Chong Chan K, Amintavakoli N (2017), Radiographic Evaluation of Maxillary Sinus Lateral Wall and Posterior Superior Alveolar Artery Anatomy: A Cone-Beam Computed Tomographic Study, *Clin Implant Dent Relat Res*, 19(1), 151-160.
- Earwaker J (1993), Anatomic Variations Sinonasal CT, *Radiographics*, 13, 381-415.
- Garg AK (2004), *Bone biology, harvesting, grafting for dental implants rationale and clinical applications*, Illionis, Quintessence.
- Hall GW (1969), Embryology and abnormal anatomy of the maxillary sinus, *Northwest Medine*, 68, 1010-14.
- Hung K, Montalvao C, Yeung AWK, Li G, Bornstein MM (2020), Frequency, location, and morphology of accessory maxillary sinus ostia: a retrospective study using cone beam computed tomography (CBCT), *Surg Radiol Anat*, 42, 219-228.
- Jafari-Pozve N, Sheikhi M, Ataie-Khorasgani M, Jafari-Pozve S (2014), Aplasia and hypoplasia of the maxillary sinus: A case series, *Dent Res J (Isfahan)*, 11(5), 615-7.

- Jang SY, Chung K, Jung S, Park HJ, Oh HK, Kook MS (2014), Comparative study of the sinus septa between dentulous and edentulous patients by cone beam computed tomography, *Implant Dent*, 23(4), 477-81.
- Joe JK, Ho SY, Yanagisawa E (2000), Documentation of variations in sinonasal anatomy by intraoperative nasal endoscopy, *Laryngoscope*, 110, 229-235.
- Jones NS (2002), CT of the paranasal sinuses: a review of the correlation with clinical, surgical and histopathological findings, *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 27, 11-17.
- Kalavagunta S, Reddy KT (2003), Extensive maxillary sinus pneumatization, *Rhinology*, 41(2), 113-7.
- Kalyvas D, Kapsalas A, Paikou S, Tsiklakis K (2018), Thickness of the Schneiderian membrane and its correlation with anatomical structures and demographic parameters using CBCT tomography: a retrospective study, *International Journal of Implant Dentistry*, 4 (32).
- Khalighi Sigaroudi A, Dalili Kajan Z, Rastgar S, Neshandar Asli H (2017), Frequency of different maxillary sinus septal patterns found on cone-beam computed tomography and predicting the associated risk of sinus membrane perforation during sinus lifting, *Imaging Sci Dent*, 47(4), 261-267.
- Krennmair G, Ulm C, Lugmayr H (1997), Maxillary sinus septa: incidence, morphology and clinical implications, *J Craniomaxillofac Surg*, 25(5), 261-5.
- Krouse JH, Stachler RJ (2006), Anatomy and Physiology of the Paranasal Sinuses, Brook I içinde *Sinusitis from Microbiology to Managment* (s. 95-108), New York.
- Kumar H, Choudhry R, Kakar S (2001), Accessory maxillary ostia: topography and clinical application, *J Anat Soc India*, 50, 3-5.
- Kwak HH, Park HD, Yoon HR, Kang MK, Koh KS, Kim HJ (2004), Topographic anatomy of the inferior wall of the maxillary sinus in Koreans, *Int J Oral Maxillofac Surg*, 33(4), 382-8.
- Lana JP, Carneiro PM, Machado Vde C, de Souza PE, Manzi FR, Horta MC (2012), Anatomic variations and lesions of the maxillary sinus detected in cone beam computed tomography for dental implants, *Clin Oral Implants Res*, 23(12), 1398-403.
- Lawson W, Patel ZM, Lin FY (2008), The Development and Pathologic Processes that Influence Maxillary Sinus Pneumatization, *Anat Rec*, 291, 1554-1563.
- Lovasova K, Kachlik D, Rozpravkova M, Matuscvska M, Ferkova J, Kluchova D (2018), Three-Dimensional CAD/CAM imaging of the maxillary sinus in ageing process, *Ann Anat*, 218, 69-82.
- Mahajan A, Mahajan A, Gupta K, Verma P, Lalit M (2017), Anatomical variations of accessory maxillary sinus ostium: an endoscopic study, *Int J Anat Res*, 5, 3485-3490.
- Naitoh M, Suenaga Y, Kondo S, Gotoh K, Arijii E (2009), Assessment of maxil-

- lary sinus septa using cone-beam computed tomography: etiological consideration, *Clin Implant Dent Relat Res*,11(Suppl 1), e52-8.
- Nguyen DC, Farber SJ, Um GT, Skolnick GB, Woo AS, Patel KB, Patel P (2016), Anatomical study of the Intraosseous pathway of the infraorbital nerve, *Journal of Craniofacial Surgery*, 27, 1094-7.
- Nuñez-Castruita A, López-Serna N, GuzmánLópez S (2012), Prenatal development of the maxillary sinus: a perspective for paranasal sinus surgery, *Otolaryngol Head Neck Surg*,146(6), 997-1003.
- Özeç, I., Kılıç E., Muderris, S (2008), Maksiller sinüs septa: bilgisayarlı tomografi ve panoramik radyografi ile değerlendirilmesi, *Cumhuriyet Üniv Diş Hek Fak Derg*, 11, 82-86.
- Perschbacher SE (2017), Sinonasal Overview Koenig LJ, Tamimi DF, Petrikowski CG, Perschbacher SE içinde *Diagnostic Imaging: Oral and Maxillofacial* (s. 56-71), Elsevier.
- Prasanna LC, Mamatha H (2010), The location of maxillary sinüs ostium and its clinical application, *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 62, 335-337.
- Przystańska A, Kulczyk T, Rewekant A, Sroka A, Jończyk-Potoczna K, Lorkiewicz-Muszyńska D, KrzysztofGawriołek, AgataCzajka-Jakubowska (2018), Introducing a simple method of maxillary sinus volume assessment based on linear dimensions, *Ann Anat*, 215, 47-51.
- Qian L, Tian XM, Zeng L, Gong Y, Wei B (2016), Analysis of the morphology of maxillary sinus septa on reconstructed cone-beam computed tomography images, *J Oral Maxillofac Surg*, 74(4), 729-737.
- Rancitelli D, Borgonovo AE, Cicciù M, Re D, Rizza F, Frigo AC, Maiorana C (2015), Maxillary sinus septa and anatomic correlation with the Schneiderian membrane, *Journal of Craniofacial Surgery*, 26(4), 1394-1398.
- Rice DH, Schaefer SD (2004), Anatomy of the Paranasal Sinuses, Rice DH, Schaefer SD içinde *Endoscopic Paranasal Sinus Surgery* (s. 1-72), Lippincott Williams& Wilkins.
- Ruprecht A, Lam EWN (2014), Paranasal Sinus Diseases, White SC, Pharoah MJ içinde *Oral Radiology Principles and Interpretation* (s. 472-91), Canada: Mosby Elsevier.
- Sahin C, Ozcan M, Unal A (2015), Relationship between development of accessory maxillary sinus and chronic sinusitis, *Med J DY Patil Univ*, 8, 606-8.
- Sarna A, Hayman LA, Laine FJ, Taber KH (2002), Coronal imaging of the osteomeatal unit: anatomy of 24 variants, *J Comput Assist Tomogr*, 26, 153-157.
- Scuderi AJ, Harnsberger HR, Boyer RS (1993), Pneumatization of the paranasal sinuses: normal features of importance to the accurate interpretation of CT scans and MR images, *American Journal of Roentgenology*, 160, 1101-4.
- Sharan A, Madjar D (2008), Maxillary sinus pneumatization following extractions: a radiographic study, *Int J Oral Maxillofac Implants*, 23(1), 48-56.

- Singhal M, Singhal D (2014) Anatomy of accessory maxillary sinus ostium with clinical application. *Int J Med Sci Public Heal* 3:327-329.
- Sirikci A, Bayazit Y, Bayram M, Kanlikana M (2001), A new approach to the classification of maxillary sinus hypoplasia with relevant clinical implications, *Surgical and Radiologic Anatomy*, 22(5), 243-247.
- Som PM, Lawson W, Fatterparker GM, Zinreich SJ, Shugar JM (2011), Embryology, Anatomy, Physiology and Imaging of the Sinosal Cavities, Som PM, Curtin HD içinde *Head and Neck Imaging* (s. 99-14), China: Mosby Elsevier.
- Tidwell JK, Blijdorp PA, Stoelinga PJ, Brouns JB, Hinderks F (1992), Composite grafting of the maxillary sinus for placement of endosteal implants. A preliminary report of 48 patients, *Int J Oral Maxillofac Surg*, 21, 204-9.
- Underwood AS (1910), An Inquiry into the Anatomy and Pathology of the Maxillary Sinus, *J Anat Physiol*, 44(Pt 4), 354-69.
- Wasson WW (1933), Changes in the nasal accessory sinuses after birth, *Arch Otolaryngol*, 17, 197-211.
- Whyte A, Boeddinghaus R (2019), The maxillary sinus: physiology, development and imaging anatomy, *Dentomaxillofac Radiol*, 48(8).

BÖLÜM 14

POSTEROANTERİOR SEFALOMETRİK FİLMLERİN KULLANIM ALANLARI

*Hatice Kübra Eren¹, Fundagül Bilgiç Zortuk²,
Mustafa Zortuk³*

1 Dt., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye. ORCID ID: 0000-0002-8119-5131

2 Doç.Dr., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye. ORCID ID:0000-0001-9008-2297

3 Prof. Dr., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye. ORCID ID: 0000-0003-4924-608_

GİRİŞ

Sefalometri, ortodonti literatüründe “analitik geometri kullanarak kafatasının anatomik parçalarının incelenmesi ve tedavinin ölçülmesi” olarak tanımlanmaktadır (Ricketts, Bench, Hilgers, & Schulhof, 1972).

Posteroanterior filmler, Cadwell projeksiyonu veya Frontal Sefalometrik film olarak da adlandırılmaktadır (Jacobson, 1995).

Geçmişte sagittal düzlemdeki ilişkiler ortodontik tedavi planlamasına o kadar hakim olmuştu ki, klinisyenlerin çoğu posteroanterior radyografileri hiç kullanmamaktaydı (Ricketts & Grummons, 2003).

Hastalar kendilerini frontal açıdan görürler ve yüz orantılılığı; gülümseme ve yüz uyumu; dudakları destekleyen dişler; bukkal koridorlar, gülümsemede orta çizgiler; gülümseme ve okluzal düzlem seviyesi gibi tedavi sonuçlarının farkında olabilirler (Ricketts & Grummons, 2003).

Gülüş tasarımında Grummons (Grummons, 2001), yüz / diş asimetrisini ve frontal analiz anahtar faktörlerini tanımlamış ve vurgulamıştır. Basitleştirilmiş frontal analiz aşağıdakileri vurgular:

1. Maksiller diş orta hattı iskeletsel midsagittal referans (MSR) hattı ile çakışmalıdır.

2. Okluzal düzlem düz veya hemen hemen eşit olmalıdır.

3. Nötr görünmesi için çene konumu ortalanmalı veya gizlenmeli veya hastaya bu düzeltme için seçenekler sunulmalıdır. Ön boyutun bu temel yönlerinin etkili bir şekilde yönetilmesi ve hastalara iletilmesi gerekir (Grummons, 1999, Grummons, 2001).

Posteroanterior sefalometrik radyografiler, ortodontik tedavi planlamasının ayrılmaz bir parçasıdır çünkü transversal yönde iskeletsel yapıların, dişlerin ve yumuşak dokuların değerlendirilmesini sağlar (Cortella, Shofer, & Ghafari, 1997).

1990 yılında ortodontistler arasında yapılan bir anket çalışmasında, katılımcıların %13,3' ünün posteroanterior sefalometrik radyografi kayıtlarından yararlandıkları belirlenmiştir. 2008 yılında yapılan başka bir çalışmada posteroanterior sefalometrik radyografilerin kullanımının da %5.5' e kadar düştüğü görülmektedir (Gottlieb, Nelson, & Vogels, 1990) .

Ortodonti eğitimi veren kurumlarda posteroanterior sefalometrik radyografilerinin öneminin yeteri kadar vurgulanmaması veya film çekimi sırasında yaşanan zorluklar nedeniyle bu oranın çok düşük olduğu düşünülmektedir. Posteroanterior sefalometrik radyografiler kullanılırken baş pozisyonun ayarlanması, anatomik landmarkların belirlenmesi, radyografi tekniğinin zayıflığı ve hastanın ek radyasyona maruz kalması

gibi zorluklar yaşanmaktadır (Grummons & Kappeyne Van De Copello, 1987).

2.1 Posteroanterior Filmlerin Kullanım Alanları

Posteroanterior sefalometrik radyografiler sayesinde, transversal yönde maksilla ve mandibulanın pozisyonu ve genişliği, nazal kavite genişliği, dişlerin çene kemikleriyle olan açısal ve genişlik ilişkisi, sağ ve sol olmak üzere dental ve iskeletsel yapıların vertikal ilişkileri tespit edilebilmektedir. Bu radyografiler ayrıca transvers ve vertikal yüz asimetrisinin, mandibula ve maksillada bulunan dental ve iskeletsel asimetrisinin değerlendirilmesini sağlar. Aynı zamanda, gerçek veya potansiyel çapraz kapanışın değerlendirilmesi sağlamaktadır (Ricketts, 1981).

Bir posteroanterior sefalogramın detaylı muayenesi, kafatasının genel morfolojisi, şekli ve boyutu, kemik yoğunluğu, sütür morfolojisi ve olası erken sinostoz ile ilgili yararlı bilgiler sağlayabilir. Ayrıca sert ve yumuşak dokuların patolojisinin saptanmasına da katkıda bulunabilir (Athanasίου, A.E., 1997).

Posteroanterior sefalometri ile büyümenin değerlendirilmesi zordur, ancak mümkündür. Ana problemler, sonraki sefalometrik filmlerin çakıştırılabilmesi için iyi tanımlanmış, sabit yapıların olmaması, baş duruşu ve kafatası genişlemesi ile ilgili olarak standart bir şekilde ardışık film elde etmedeki zorluklarla ilgilidir (Athanasίου, A.E., 1997).

Büyümeyen hastalarda, tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi, ardışık posteroanterior sefalogramların izlerini dış periferik kafatası kemiğinin ana hatları üzerine veya yapıları spesifik tedaviden etkilenmemiş olan herhangi bir referans yatay düzlemde üst üste koyarak gerçekleştirilebilir. Sefalogramlar, baş duruşu ve büyütme açısından standart bir şekilde farklı zaman aralıklarında alınmalıdır (Athanasίου, A.E., 1997).

Posteroanterior sefalometrik filmler aracılığıyla tanımlanan kafa yapısının karşılaştırılması diğer hastalarla yapılabildiği gibi aynı etnik kökene ait norm değerleri kullanılarak da yapılabilir (Keim, Gottlieb, Nelson, & Vogels, 2009). Uysal ve Sarı'nın (Uysal & Sari, 2005) Türkiye'de yaptıkları çalışmada posteroanterior sefalometrik lineer ölçümlerinin çoğu istatistiksel olarak anlamlı cinsiyet farklılıkları göstermiştir. Türk erkekleri ve kadınları arasındaki karşılaştırmalar, JR-FFP mesafesi hariç tüm lineer enine ölçümlerde erkekler için daha yüksek değerler ölçülmüştür.

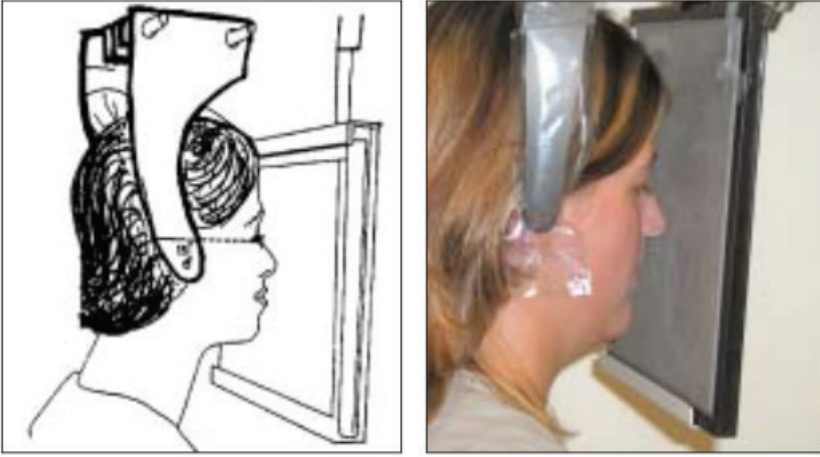
Posteroanterior Sefalometrik Radyografilerin Çekim Teknikleri

Sefalostat'ın keşfedilmesiyle birlikte baş, her seferinde aynı pozisyonunda konumlandırılmış ve filmlerde standardizasyon sağlanabilmiştir. Işın kaynağı, film ve hasta pozisyonunun tekrarlanabilirliği sayesinde ardışık

lateral radyografiler alınabilmektedir. Sefalostat'ın keşfedilmesi doğru analiz, karşılaştırma ve çakıştırma yapmaya olanak sağlanmıştır. Posteroanterior radyografilerin çekimi için, ayarlanabilir sefalostat, x-ışın kaynağı, 8x10 boyutunda radyografik film kasedi ve film kaset tutucusu gerekmektedir. Posteroanterior radyografilerin çekimi sırasında film kasedi, kaset tutucusuna dikey olarak yerleştirilmelidir (Jacobson, 1995) (Şekil 1).

Sefalometrik radyografiler çekilirken kişi, ayakta durmalı, ayarlanabilir kulak çubukları meatus akustikuslara yerleştirilmelidir. Hastanın başı, sefalostat yardımıyla pozisyonlandırılmalıdır. Eğer baş eğimlenirse tüm vertikal ölçümler değişebilmektedir (Athanasίου, A.E., 1997). Yer düzlemi ve x-ışın kaynağı, hastanın midsagittal düzlemiyle dik olmalı ve en önemlisi Frankfort horizontal düzlemi yere paralel olmalıdır. Posteroanterior radyografi çekilirken hastanın yüzü filme doğru bakmalıdır. Hastanın midsagittal düzlemi ve x ışın kaynağı arasındaki mesafe, magnifikasyonun azaltılması için 1 metre 52 cm olarak ayarlanmalıdır. Film kasedi ve hasta başının olabildiğince yakın olması, maksimum netlik ve minimum magnifikasyon sağlamaktadır.

Posteroanterior sefalometrik radyografilerin çekimi sırasında ışın kaynağından gelen merkez X-ışını, occipital bölgede başın arka kısmından girmeli ve nazal kemiğin en alt ve ön bölgesinden geçmelidir (Jacobson, 1995).



Şekil 1: Film kasedinin yerleştirilmesi

Posteroanterior Sefalometrik Filmlerin Güvenirliği

Posteroanterior sefalometrik radyografilerin güvenilirliğinin incelendiği birçok çalışmada, baş rotasyonunun hatalı ölçümlere yol açtığı belirlenmiştir. Şiddetli asimetrisi olan bireylerde, kraniyofasiyal komplekste düz bir referans çizgisi bulmak zor olduğundan analiz yapmak çok zor-

laşmaktadır. Etkili bir analiz yapabilmek için projeksiyon hataları çok iyi bilinmeli ve en aza indirilmelidir (Yoon et al., 2002).

Başın yukarı ve aşağıya doğru olan hareketlerinin dikey yöndeki ölçümleri, sağa ve sola doğru olan hareketinin ise yatay yöndeki ölçümleri etkilediği bulunmuştur (Eliasson, Welander, & Ahlqvist, 1982).

Anatomik noktaların tanımlanması, işaretlenmesi ve ölçüm hataları sefalometrik analizler kullanılırken en çok yapılan hatalardır. Fakat bilgisayar destekli sefalometrik analiz yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte, açılışlarla yapılan ölçümler ve anatomik noktalar arasındaki çizgilerin çizilmesi gibi mekanik hatalar önlenmektedir (Major, Johnson, Hesse, & Glover, 1996).

Hekimin anatomi bilgisine bağlı olarak; anatomik noktaların güvenilirliği, bölgenin anatomik yapısı, ortodontistin noktaları belirlemedeki doğruluğu, başın sefalostattaki pozisyonu, film kalitesi ve hasta-film mesafesinin standardizasyonu değişebilmektedir (El-Mangoury, Shaheen, & Mostafa, 1987).

Ülkür ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, menton, orbita üzerindeki noktalar, antegonial çentik, maksiller nokta, üst ve alt molar noktaları, maksiller ve mandibular kesici orta hat noktaları ve keser dişlerin insizal noktaları hem gözlemci içi hem de gözlemciler arası sonuçlara göre uyumlu ve klinik tanı açısından oldukça güvenilir bulunmuştur. Crista galli noktası ise orta hat noktaları arasında güvenilirliği en az olan nokta olarak tespit edilmiştir (Ülkür, Ozdemir, Germeç-Cakan, & Kaspar, 2016).

Posteroanterior Sefalometrik Fimlerde Kullanılan Anatomik Noktalar

Birçok analiz yöntemi kullanılarak posteroanterior radyografiler değerlendirilmektedir. Bu analizlerde kullanılan çeşitli anatomik noktalar aşağıda anlatılmıştır (Uzel & Enacar, 1984).

Bu noktalar dişsel ve iskeletsel olarak iki kısma ayrılmaktadır.

Çift Taraflı İskeletsel Noktalar (Uzel & Enacar, 1984) :

1. Antegonion (Ag): Antegonial notch'un alt kenar ve lateral noktası
2. Maksillare (Mx): Maksillozigomatik çıkıntının alt konturu ile maksillanın lateral konturunun kesiştiği noktadır. Bu noktayı Ricketts jugal (J) noktası olarak tanımlamıştır. Aynı zamanda lateral maksiller konkavitenin en derin noktası olarak da değerlendirilir (Ricketts, 1981).
3. Euryon (Eu): Kafa kaidesinin en dış noktası

4. Mastoid (Ma): Mastoid çıkıntının en alt noktası

5. Nazal Kavite (NC): Nazal kavitenin en lateral noktası

6. Medioorbitale (Mo): Orbitanın iç kenarında bulunan orta düzleme en yakın nokta

7. Lateroorbitale (Lo): Sfenoidin büyük kanadıyla orbitanın lateral duvarının kesişim noktası

8. Kondiler (Cd): Kondil başının en üst noktası

9. Zigomatik (ZA): Zigomatik arkın en dış noktası

10. Gonion (Go): Mandibulanın gonial açısındaki nokta

11. Zigomandibular (Zmd): Mandibular ramusun lateral konturuyla zigomatik kemiğin alt kenarının kesişim noktası

12. Maksillomandibulare (Mmd): Ramusun medial konturuyla maksillanın alt kenarının kesişim noktası

Orta Hattaki İskeletsel Noktalar:

1. Menton (Me): Mental çıkıntının alt kenarının orta noktası

2. Crista Galli (CG): Crista gallinin geometrik ortası

3. Anterior Nazal Spine (ANS): Damak ve nazal septum kesişiminin merkezi

4. Nazal Septum (NS): Nazal septumun üst görüntüsünün en yukarı noktası (Athnasiou, A.E., 1997).

Çift Taraflı Dişsel Noktalar:

1. Maksiller molar (UM) (A6): Üst birinci moların bukkal yüzeyinin orta noktası

2. Maksiller kuspit (MX3) (A3): Üst kanin dişin insizal ucu

3. Mandibular molar (LM) (B6): Alt birinci moların bukkal yüzeyinin orta noktası

4. Mandibular kuspit (MD3) (B3): Alt kanin dişin insizal ucu (Athnasiou, A.E., 1997).

Orta Hattaki Dişsel Noktalar (Ricketts, 1981):

1. Üst Kesici Noktası (IPU): Maksiller santral keserlerin orta noktası

2. Alt Kesici Noktası (IPL): Mandibular santral keserlerin orta noktası

3. Posteroanterior Sefalometri Analiz Yöntemleri

Posteroanterior filmin değerlendirilmesi, film hastaya bakıyormuş

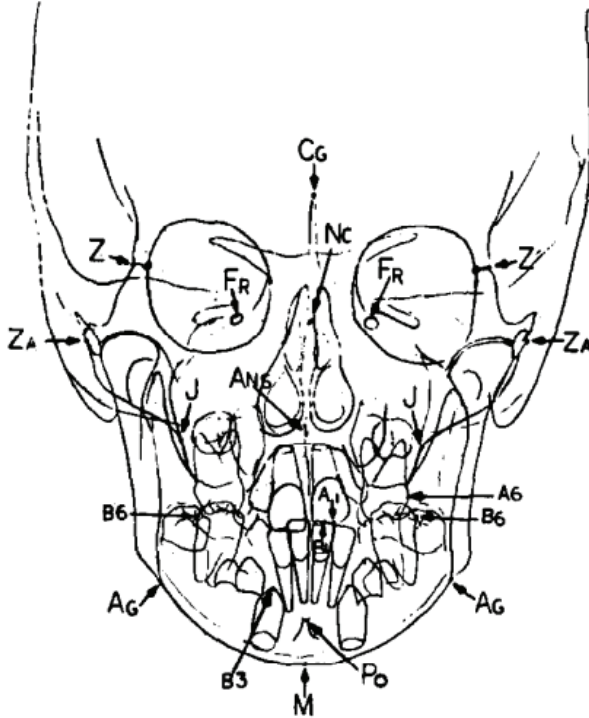
gibi muayene eden kişinin önüne yerleştirilerek yapılmalıdır (yani hastanın sağ muayene edenin solunda olmalıdır) (Athanasios, A.E., 1997).

Posteroanterior sefalometrik fimlerin analizinde birçok yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntemler kraniyofasiyal iskeleti değerlendirirken açı, genişlik ve yükseklik, oran ve hacimsel karşılaştırma yapabilmemize olanak sağlar (Ricketts, 1981).

Bazı Posteroanterior sefalometri analiz yöntemleri detaylı olarak anlatılmıştır. Bu yöntemler;

1. Ricketts Analizi
2. Sassouni Analizi
3. Grummons Analizi
4. Hewitt Analizi
5. Grayson Analizi
6. Chierici Analizi

Ricketts Analizi



Şekil 2: Ricketts analizinde kullanılan anatomik noktalar

Ricketts analizinde kullanılan anatomik noktalar (Ricketts, 1981) (Şekil 2);

A6: Üst çene birinci büyük azı dişin bukkal yüzeyinin orta noktası

AG: Antegonial çentik

B3: Alt köpek diş kesici kenar ucu

B6: Alt çene birinci büyük azı dişin bukkal yüzeyinin orta noktası

J: Jugal çıkıntı üzerinde zigomatik arkın tüber maksillayı kestiği nokta

M: Alt çene kemiğinin midsagittal düzlemde en alt noktası

NC: Nazal boşluğun en dış noktası

ZA: Zigomatik ark kökünün merkezi

ANS: Spina nazalis anterior'un tepe noktası

A1: Üst kesici dişin kesici kenarının orta noktası

B1: Alt kesici dişin kesici kenarının orta noktası

Ricketts frontal analizinde kullanılan başlıca düzlemler:

1. Okluzal düzlem: Molar dişlerin okluzyon çizgisinin değerlendirilmesini sağlar.

2. Midsagittal düzlem: Orta hat kaymaları ve asimetri için bir referans düzlemi olarak kabul edilir.

3. Z düzlemi: Horizontal referans çizgisidir

4. Frontal diş düzlemleri: Dişlerle apikal kaideler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesini sağlar.

5. Frontal yüz düzlemleri: Maksiller ve mandibular apikal kaidelerin genişliklerini değerlendirmemizi sağlar (Ricketts, 1981) .

Ricketts frontal analizinde kullanılan başlıca ölçümler:

1. İskeletsel Problemler

a. Maksiller genişlik: Frontal fasiyal düzlem ile maksillanın jugal çıkıntıları arasındaki uzaklık olarak tanımlanmıştır. Mandibulaya göre maksillanın değerlendirilmesine olanak sağlar. Maksillomandibular transversal ilişkiyi gösterir. Bu ölçüm sayesinde çapraz kapanışların iskeletsel olup olmadığını anlayabiliriz (Uzel & Enacar, 1984).

Klinik norm: $10\text{mm} \pm 1.5\text{mm}$

b. Mandibular genişlik: Antegonial noktaları arasındaki mesafedir.

Kondil veya gonial noktalarının doğru belirlenme zorluğu nedeniyle antegonion noktası kullanılmaktadır. Çünkü Antegonion noktanın olduğu bölge daha stabildir. Efektif mandibular genişliği gösteririr. Her yıl 1,25mm artar.8 yaşında 75mm iken, 13 yaşında 81,25mm ve 18 yaşında 88,50mm olarak ölçülmektedir (Uzel & Enacar, 1984).

Klinik norm: 3 yaş = $68,25\text{mm} \pm 3\text{mm}$

c. Simetri: Mandibular ve maksiller orta hatların değerlendirilmesini sağlar. İskeletsel orta hat simetrisi pogonion noktaları ve anterior nasal spine noktasının midsagittal düzlemlerle olan ilişkisiyle değerlendirilir. Midsagittal düzlem, crista galli, nazal septum üst noktası ve zigomatik arkların merkez noktalarından geçen doğruya dik çizilerek hesaplanır. Simetride değişim olmaz, asimetri ile artar (Uzel & Enacar, 1984).

Klinik norm: $0\text{mm} \pm 2\text{mm}$

d. Maksillo-Mandibular orta çizgi: ANS-Menton düzlemi ile zigomatiko frontal çıkıntıya dik olan düzlem arasında kalan açı ile değerlendirilir. Fonksiyonel ve iskeletsel orta hat kaymasını ayırt edebilmemizi sağlar. (Uzel & Enacar, 1984).

Klinik norm: $0^\circ \pm 2^\circ$

2. Dişsel Problemler

a. İntermolar genişlik: Mandibular birinci daimi molarların bukkal yüzeyleri arasındaki uzaklığın ölçümüdür. Mandibular molar ve kanin genişliklerinde klinik normlar belirlenmiştir çünkü Ricketts alt molarların iskeletle ilişkisinin öncelikli olduğunu belirtmiştir. Birinci daimi molarların ark genişliğinin göstergesidir. Genellikle değişim olmaz fakat mezial yöndeki diş hareketine bağlı olarak hafif daralabilir (Uzel & Enacar, 1984).

Klinik norm: $56\text{mm} \pm 2\text{mm}$

b. İnterkanin genişlik: Mandibular kaninlerin tepe noktası arasındaki uzaklıktır. Mandibular kaninlerdeki ark genişliğinin göstergesidir. 13 yaşında $26\text{mm} \pm 1,5\text{mm}$ olması beklenirken, 3 yaşında 25mmdir (Athanasiou, A.E., 1997).

c. Dental simetri: Dental orta hat, mandibular ve maksiller santral keser dişlerin kökleri arasındaki noktalardan tespit edilmekte ve dişsel orta hat değerlendirilmesini sağlamaktadır. İdeal bir hastada santral sagittal düzlemin tüm orta hat noktalarından geçmesi beklenmektedir (Athanasiou, A.E., 1997).

Klinik norm: $0\text{mm} \pm 1,5\text{mm}$

d. Üst ve alt molar ilişkisi: Bukkal overjetin mandibular ve maksil-

ler birinci molarların en çıkıntılı bukkal noktalarından ölçümüdür. Molar dişlerdeki çapraş kapanışı değerlendirmemizi sağlar. Üst molar dişlerde ölçülen değerler göre $1\text{mm} \pm 1\text{mm}$ fazla olması beklenmektedir (Athanasίου, A.E., 1997).

3. Diş - İskelet İlişkileri

a. Moların çenelerle ilişkileri: Frontal çene düzlemiyle mandibular molar dişlerin bukkal yüzeyi arasındaki uzaklıktır. Çeneler ile ark genişliğinin uyumunu gösterir. Her yıl 0,8mm artar. 6 yaşında 5mm iken, 13 yaşında 10mm ve 18 yaşında 14,2mm olarak ölçülmüştür (Athanasίου, A.E., 1997).

Klinik norm: 8 yaş = $6\text{mm} \pm 2\text{mm}$

b. Diş - çene orta çizgisi uyumu: Çeneler arası orta çizgi ve mandibular keser dişlerin orta çizgisi arasındaki uzaklıktır. Dişsel orta hat çizgisinin kaymasından, mandibular kaymadan mı kaynaklandığını değerlendirebilmemizi sağlar (Athanasίου, A.E., 1997).

Klinik norm: $0\text{mm} \pm 1\text{mm}$

c. Okluzal düzlem eğimi: Okluzal düzlemin sağ ve sol molar dişler hizasında zigomatiko frontal sütürlerden geçen düzleme olan uzaklıklarının farkıdır. Gerçek iskeletsel asimetrielerin teşhisinde kullanılmaktadır (Athanasίου, A.E., 1997).

Klinik norm: $0\text{mm} \pm 2\text{mm}$

4. Kafa-Yüz İlişkileri

a. Postürel simetri: Antegonial protüberans, zigomatik ark ve her iki taraftaki zigomatiko frontal sütür arasında yer alan açıların farkıdır. Başın hatalı konumlandırılmasından etkilenir ve asimetrielerin nedenini anlamamızı sağlar (Athanasίου, A.E., 1997).

a. Nazal genişlik: Efektif nazal genişliği gösterir ve nazal kavitenin en geniş noktaları arasındaki mesafedir. Her geçen yıl 0,5mm artması beklenmektedir. 3 yaşında 22mm iken, 18 yaşında 29,5mm olarak ölçülmektedir (Athanasίου, A.E., 1997).

Klinik norm: 8 yaş = $24,5 \pm 2\text{mm}$

b. Burun oranları: Sağ ve sol zigomatik noktalardan geçen ZZ düzlemine anterior nasal spinadan geçen paralel ve bu iki paralel doğruya NC ve CN noktalarından çizilen dikmelerin oluşturduğu dikdörtgenin köşegenleri arasındaki açı ile belirlenir. Burun yüksekliğine bağlı olarak burun genişliği değerlendirilir. Her yıl yaşla birlikte 15° azalır (Uzel & Enacar, 1984).

Klinik norm: 8,5 yaş = $59^\circ \pm 4,5^\circ$

c. Maksiller oranlar: Sağ ve sol Jugal noktaların birleştirilmesi ve bu noktalardan ZZ düzlemine dikmeler indirilmesiyle oluşturulan dikdörtgenin köşeleri arasındaki açı ile belirlenir. Maksillanın rölatif genişliğini verir. 8,5 yaşında $103^{\circ} \pm 5^{\circ}$ olması beklenmektedir (Uzel & Enacar, 1984).

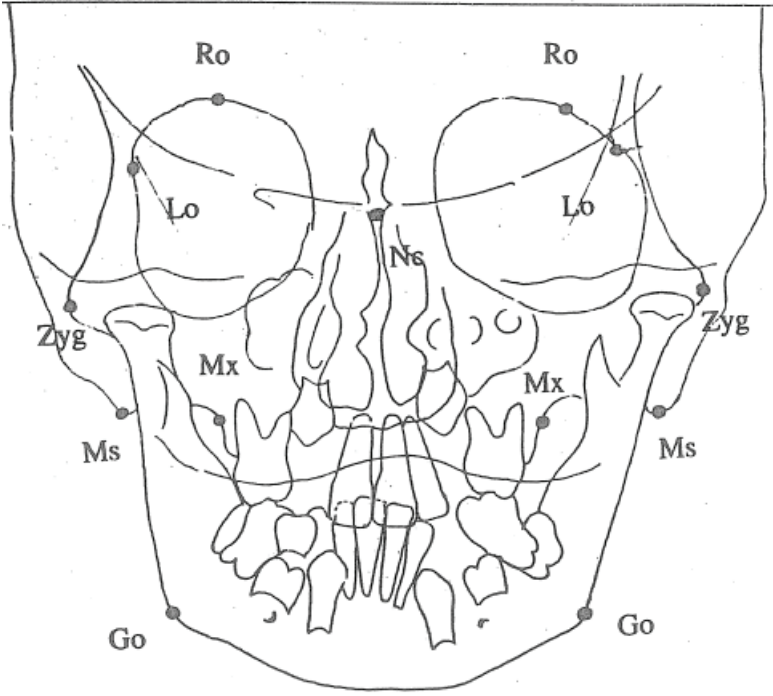
d. Mandibüler oranlar: Antegonial noktaların birleştirilmesi ve bu noktalardan ZZ düzlemine dikmeler indirilmesiyle oluşturulan dikdörtgenin köşeleri arasındaki açı ile tespit edilir ve mandibulanın rölatif genişliğini verir. Her yıl yaşla 4° azalır(Uzel & Enacar, 1984).

Klinik norm: 9 yaş = $89^{\circ} \pm 4$

e. Yüz oranları: Menton noktasından ZZ düzlemine bir paralel çizilerek ve bu paralele ZA ve AZ noktalarından dikmeler indirilerek oluşturulan dikdörtgenin köşeleri arasındaki açı ile belirlenir. Yüzün yüksekliğine bağlı olarak genişliğini verir. Her yıl yaşla $0,2^{\circ}$ azalır. 8,5 yaşında $97,5^{\circ} \pm 3^{\circ}$ olması beklenmektedir (Uzel & Enacar, 1984).

3.2 Sassouni Analizi

Bu analiz kullanılırken ilk olarak, orbita konturunun orbita çizgisi ile kesişim noktaları birleştirilir ve daha sonra bu düzleme nazal boşluğun en dış noktasından çizilen dikme ile orta fasiyal düzlem oluşturulmuş olur. Bizigomatik, bigonial, bimaksiller ve bimastoid çizgiler, analizde kullanılan çift noktaların birleştirilmesiyle elde edilir. Orbita tavanının en üst noktalarının birleştirilmesiyle oluşan düzleme supra orbital düzlem denir. İdeal bir yüz yapısına sahip bir kişide tüm bu düzlemlerin paralel veya paralele yakın olması beklenir. Bu analiz sayesinde nazal boşluğun en dış noktasından çizilen dikmeye göre bir kraniyofasiyal asimetrinin varlığı ve yüzün hangi tarafta bulunduğu değerlendirilebilir. Sassouni, bu analizinde farklı etnik özellikler taşıyan ve farklı yaşlardaki kişiler için standart çizimler yapmıştır (Uzel & Enacar, 1984) .



Şekil 3: Sassouni analizinde kullanılan sefalometrik noktalar

Sassouni analizinde kullanılan sefalometrik noktalar (Athanasiou, A.E., 1997) (Şekil 3);

Lo: Orbita konturunun orbita çizgisi ile kesişim noktası

Ro: Orbita tavanının en üst noktası

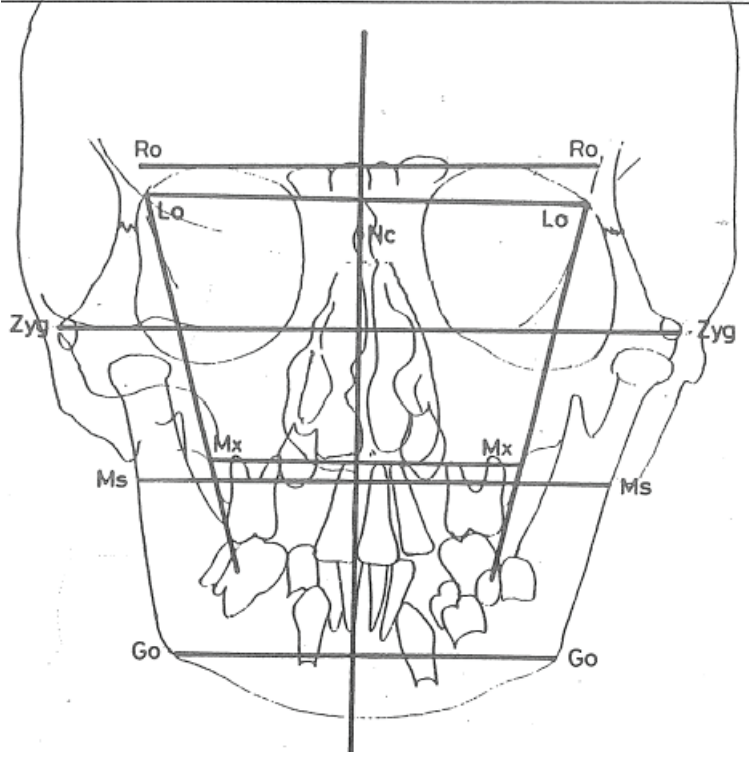
Ns: Crista Gallini kadesini oluşturan nokta

Mx: Üst çenenin en dış bölümündeki iç bükeyliğin en derin noktası

Ms: Mastoid kemiğin en alt noktası

Zyg: Zigomatik arkın en üst ve lateral noktası

Go: Gonion noktası



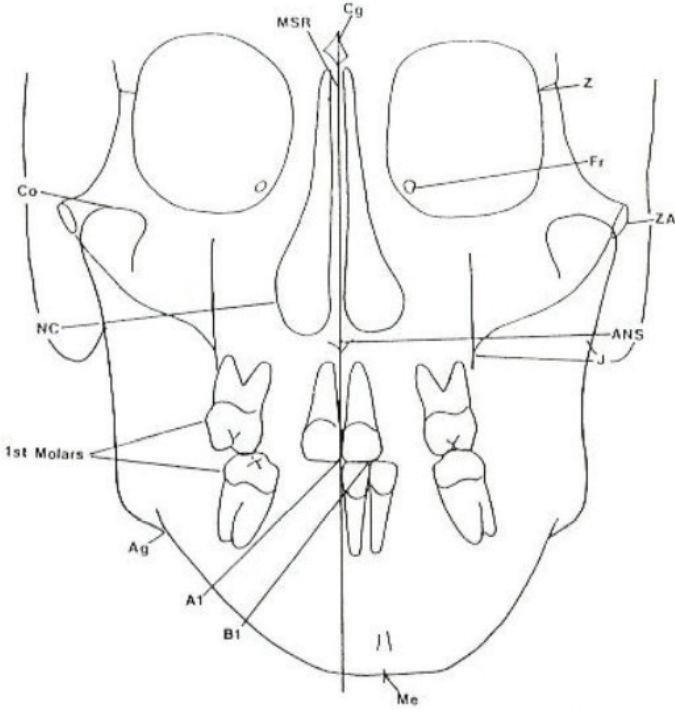
Şekil 4: Diagramda yer alan ölçümler

Diagramda yer alan ölçümler (Athanasίου, A.E., 1997). (Şekil 4) :

1. Bigonial mesafe: 105.5 mm ortalama olması beklenen değerdir.
2. Bimaksiller mesafe: 66 mm ortalama olması beklenen değerdir.
3. Bizigomatik mesafe: 141 mm ortalama olması beklenen değerdir.
4. Lo-Lo arası mesafe: 96 mm ortalama olması beklenen değerdir.

Grummons Analizi

Bu analiz, sayısal ve oransal değerler içeren bir posteroanterior sefalometrik analiz yöntemidir ve standart veriler içermez. Yüz asimetrisinin miktarı ve yeriyle ilgili klinik bilgiler sağlamaktadır. Bu analiz yöntemiyle elde ettiğimiz bilgileri, lateral sefalometrik verileriyle birleştirip yüzün üç boyutlu değerlendirmesini yapabiliriz. Bu yöntemde asimetriyi belirlemede güvenilirliği arttırmak için ek noktalar kullanılmıştır. Frontal vertikal oranlar, Cg-Me doğrusu kullanılarak dental ve iskeletsel anatomik noktaların oranları kullanılarak hesaplanabilmektedir (Grummons, D.C., & Kappeyne Van De Copello, M. A.,1987).



Şekil 5: Grummons analizinde kullanılan sefalometrik noktalar

Grummons analizinde kullanılan sefalometrik noktalar (Athanasίου, A.E., 1997) (Şekil 5) ;

Ag: Antegonial çıkıntının lateral ve alt noktası

Cg: Crista Gallini tepe noktası

ANS: Nazal septum ve damağın kesişim merkezi

Co: Kondil başının en üst noktası

Fr: Foramen rotundum

J: Maksiller konkavitenin en derin noktası

Me: Mental çıkıntının alt kenarının orta noktası

Nc: Nazal kavitenin en lateral noktası

Z: Zigomatiko frontal suturen orbita ile kesişme noktası

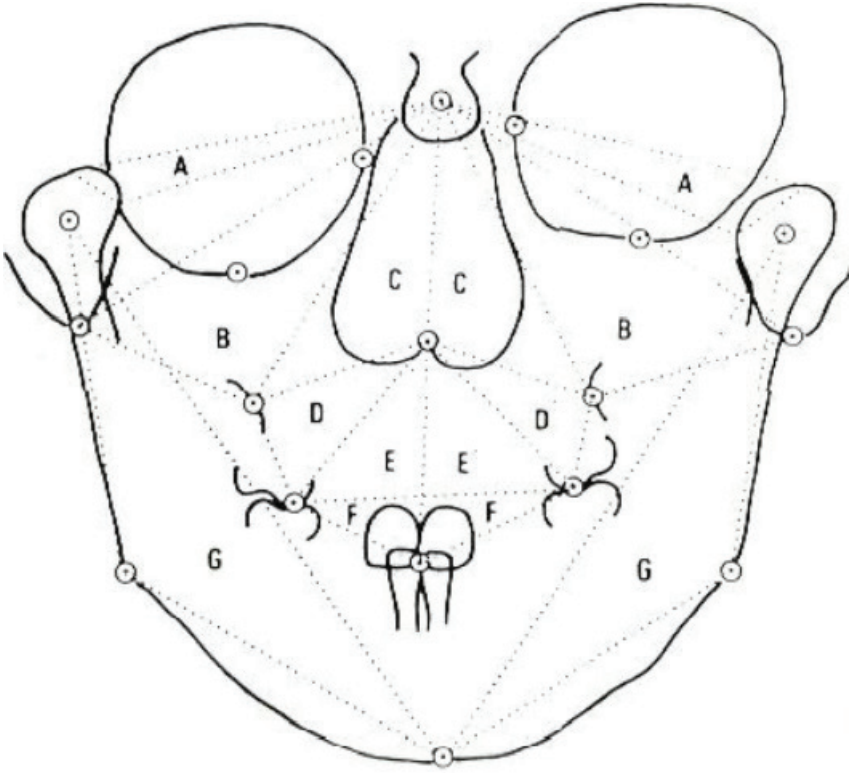
ZA: Zigomatik arkın en dış noktası

A1: Üst santral keserin kesici kenarı

B1: Alt santral keserin kesici kenarı

Hewitt Analizi

Kraniyofasiyal kompleksin sağ, sol ve farklı bölgelerdeki üçgenlere ayrılmasıyla oluşturulan bir analiz yöntemidir ve yüzün triangulasyonu olarak tanımlanmıştır. (Athanasiou, A.E., 1997) (Şekil 6). Bu analiz yönteminde farklı alanlar, üçgenler ve açılar sağ ve sol olarak birbirleriyle karşılaştırılmaktadır (Hewitt, 1975).

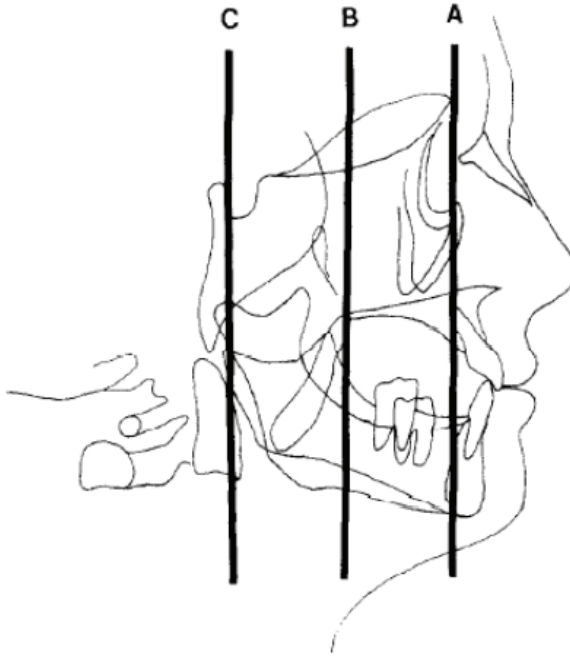


Şekil 6: Hewitt analizinde kullanılan üçgenler

- A. Kranial taban bölgesi
- B. Lateral maksiller bölge
- C. Üst maksiller bölge
- D. Orta maksiller bölge
- E. Alt maksiller bölge
- F. Dental bölge
- G. Mandibular bölge

Grayson Analizi

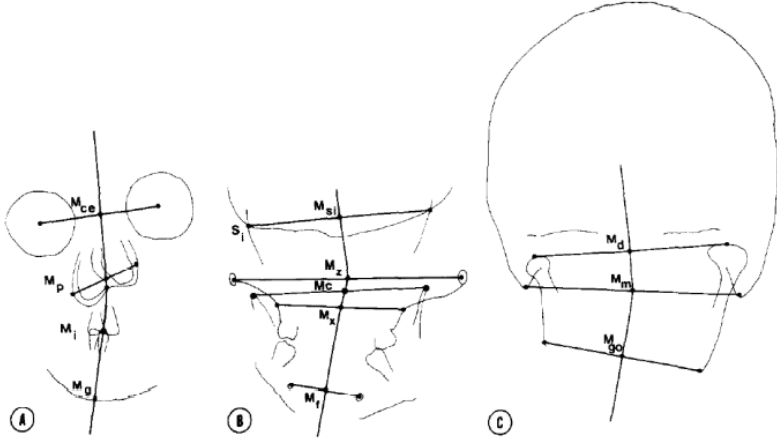
Grayson ve ark (Grayson, McCarthy, & Bookstein, 1983) tarafından geliştirilen bu yöntemde belirlenen anatomik noktalar, kafa kaidesinde seçilen farklı derinliklerdeki frontal düzlemlerde işaretlenmekte ve daha sonra iskeletsel orta hatlar çizilmektedir. Bu analiz yönteminde kraniyofasiyal kompleks lateral görüntü üzerinde 3 farklı düzlemde çizildiği için orta noktalar ve orta hatların üçüncü boyutta görüntülenebilmesine yardımcı olur. Yöntem kullanılırken aynı posteroanterior radyografi 3 farklı asetat kağıdı üzerinde çizim yapılmaktadır.



Şekil 7: Grayson analizindeki düzlemlerin lateral görüntüsü

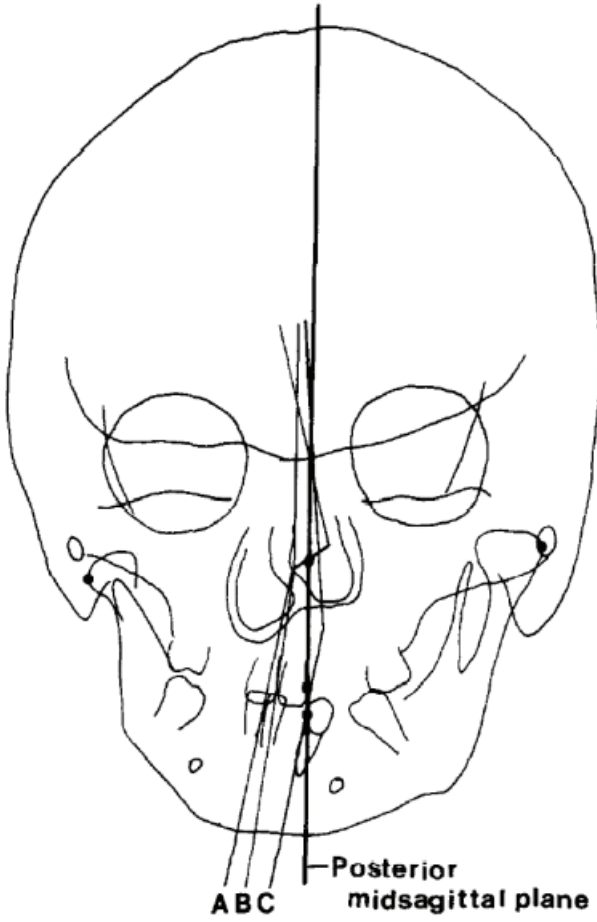
Anatomik noktalar, lateral görüntü üzerinde 3 farklı düzlemde çizilir (Athanasίου, A.E., 1997) (Şekil 7). İlk düzlem çizilirken orbita kenarları, apertura piriformis, maksiller ve mandibular keserler ve simfiz orta noktası gibi kraniyofasiyal kompleksin en üst görüntüsünün anatomisi asetat kağıdına çizilir. İkinci düzlemde zigomatik arkın en lateral kenarı, sfeniod kemiğin büyük ve küçük kanatları, koronoid çıkıntı, mandibula korpusu, maksiller ve mandibular birinci daimi molar dişler ve mental foremen gibi anatomik noktalar asetat kağıdı üzerine işaretlenir. Bu yapılar derin koronal düzlemde veya yakınında bulunmaktadır. Üçüncü düzlemde ise kon-

dil, temporal kemiğin petrous kısmının üst yüzeyi ve parietal kemik, ramusun dış kenarı ve mastoid çıkıntı işaretlenir (Athanasίου, A.E., 1997).



Şekil 8: Her 3 çizim için orta noktaların belirlenmesi

Üç düzlemde yapılan işaretlemeler tamamlandıktan sonra, her çizim için midsagittal düzlemde orta doğrular belirlenir (Athanasίου, A.E., 1997) (Şekil 8). İlk çizim için bu noktalar; orbitalar arası orta nokta (Mce), gnathion bölgesinde (Mg) noktası, maksiller ve mandibular keserler arası orta nokta (Mi) ve apertura piriformisler arası orta nokta (Mp) olarak çizilir ve yapıların asimetri derecesi bu orta noktaların oluşturduğu doğrular arasındaki açılarla ölçülebilir. İkinci çizim için sfenoidler arası orta nokta (Msi), koronoid çıkıntılar arası orta nokta (Mc), zigomatik arkaların merkezleri arası orta nokta (Mz), maksiller orta nokta (Mx) ve mental foramen orta nokta (Mf) gibi anatomik noktalar belirlenir. Mastoid çıkıntılar arası nokta (Mm), kondil başları arası nokta (Md), ve gonion noktaları arası (Mgo) anatomik noktalar üçüncü çizimde işaretlenir (Grayson, McCarthy, & Bookstein, 1983).



Şekil 9: Üç çizimin çakıştırılması

Kraniyofasiyal iskeletin asimetrisi, bu üç çizimin çakıştırılmasıyla elde edilebilir (Athanasίου, A.E., 1997) (Şekil 9). Kafa kaidesindeki asimetrikler, en arka ve derin anatomik yapılarda daha az gözlemlenir. Grayson analizi, posteroanterior sefalometri de sagittal düzlemin değerlendirilmesine olanak sağlar (Athanasίου, A.E., 1997) .

Chierici Metodu:

Chierici metodu, üst yüzün asimetrisinin değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. Bu yöntemde her iki tarafta zigomatiko frontal suturleri birleştiren bir doğru oluşturulur ve bu doğruya dik ve crista galli kökünden geçen x doğrusu çizilir. Daha sonra x doğrusuna göre sağ ve sol tarafta bulunan yapıların asimetri miktarı belirlenmektedir (Chierici, 1983).

TARTIŞMA

Posteroanterior sefalometrik radyografide kullanılan anatomik noktalar, tekrarlanabilmeli ve güvenilir olmalıdır. Fakat buna rağmen posteroanterior sefalometrik landmark noktalarının güvenilirliği ile ilgili detaylı bir çalışma literatürde bulunmamaktadır (Leonardi, Annunziata, & Caltabiano, 2008)

2005 yılında yapılan bir çalışmada, başın 14 derece rotasyonunun, posteroanterior sefalometrik filmlerde elde edilen horizontal ölçümlerde %34.9 hata payına sebep olduğu belirlenmiştir. Buna rağmen açısal ölçümlerin başın rotasyonunun değişmesinden daha az etkilendiği tespit edilmiştir (Malkoc, Sari, Usumez, & Koyuturk, 2005).

Her geçen gün geliştirilen bilgisayar yazılımları sayesinde çizim sırasında yapılan hatalar, ölçme ve hesaplama sırasında oluşabilecek mekanik hatalar en aza indirilmiştir (Liu, Chen, & Cheng, 2000)

Sefalometrik analiz programı ve konvansiyonel yöntemle yapılan ölçümlerin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, ölçümlerin doğruluk ve tekrarlanabilirliği açısından yüksek uyum tespit edilmiştir (Sayinsu, Isik, Trakyali, & Arun, 2007).

SONUÇ

Hastalar genellikle diş yapıları nedeniyle değil, genel yüz ve estetik sonuçlarından memnun olmadıkları için yeniden tedavi olmak isterler. Bir hastanın dişleri düz ve oklüzyonun işlevsel olmasına rağmen gülümseme çizgisi eğimliyse veya maksiller kesici dişler yüz orta hattıyla uyumlu değilse, hasta muhtemelen sonuçtan memnun olmayacaktır (Ricketts & Grummons, 2003).

Posteroanterior sefalometrik radyografiler kraniyofasiyal bölgenin dental, iskeletsel ve yumuşak doku morfolojisi ve asimetrisini değerlendirmemizi sağlayan bu en büyük yardımcımızdır (Cortella, Shofer, & Ghafari, 1997).

Posteroanterior sefalometrik filmler, lateral sefalometrik filmlerle beraber kullanıldığında ortodontistlerin iskeletsel ve dentoalveoler yapıları kapsamlı bir şekilde değerlendirebilmesini sağlamaktadır (Athanasίου, A.E., 1997).

KAYNAKÇA

- Athanasiou , AE. (1997). *Orthodontic cephalometry* (2nd ed.). St Louis: Mosby.
- Chierici, G. (1983). Radiologic assessment of facial asymmetry *Treatment of hemifacial microsomia* (pp. 57-87): Alan R. Liss, New York.
- Cortella, S., Shofer, F. S., & Ghafari, J. (1997). Transverse development of the jaws: norms for the posteroanterior cephalometric analysis. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*, 112(5), 519-522.
- El-Mangoury, N. H., Shaheen, S. I., & Mostafa, Y. A. (1987). Landmark identification in computerized posteroanterior cephalometrics. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*, 91(1), 57-61.
- Eliasson, S., Welander, U., & Ahlqvist, J. (1982). The Cephalometric Projection Part I: General Considerations. *Dentomaxillofac Radiol*, 11, 117-122.
- Gottlieb, E. L., Nelson, A. H., & Vogels, D. S. (1990). Study of orthodontic diagnosis and treatment procedures: part 1, results and trends. *J Clin Orthod*, 42, 145-156.
- Grayson, B. H., McCarthy, J. G., & Bookstein, F. (1983). Analysis of craniofacial asymmetry by multiplane cephalometry. *American Journal of Orthodontics*, 84(3), 217-224.
- Grummons, D. (1999). Maxillary asymmetry and frontal analysis by duane grummons. *Clinical impressions*, 3, 2-5.
- Grummons, D. (2001). Nonextraction Emphasis: Space Gaining Efficiencies, Part II. *World Journal of Orthodontics*, 2(2).
- Grummons, D. C., & Kappeyne Van De Copello, M. A. (1987). A frontal asymmetry analysis. *J Clin Orthod*, 21, 448-465.
- Hewitt, A. (1975). A radiographic study of facial asymmetry. *British journal of orthodontics*, 2(1), 37-40.
- Jacobson, A. (1995). *Radiographic Cephalometry from Basics to Videoimaging* Quintessence Publishing Co. Inc., Alabama, 1.
- Keim, R. G., Gottlieb, E. L., Nelson, A. H., & VOGELS III, D. S. (2009). 2008 JCO Study of Orthodontic Diagnosis and Treatment Procedures.
- Leonardi, R., Annunziata, A., & Caltabiano, M. (2008). Landmark identification error in posteroanterior cephalometric radiography: A systematic review. *The Angle Orthodontist*, 78(4), 761-765.
- Liu, J. K., Chen, Y. T., & Cheng, K. S. (2000). Accuracy of computerized automatic identification of cephalometric landmarks. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*, 118, 535-540.
- Major, P. W., Johnson, D. E., Hesse, K. L., & Glover, K. E. (1996). Effect of head orientation on posterior anterior cephalometric landmark identification. *The Angle Orthodontist*, 66(1), 51-60.

- Malkoc, S., Sari, Z., Usumez, S., & Koyuturk, A. E. (2005). The effect of head rotation on cephalometric radiographs. *The European Journal of Orthodontics*, 27(3), 315-321.
- Ricketts, R. M. (1981). Perspectives in the clinical application of cephalometrics: the first fifty years. *The Angle Orthodontist*, 51(2), 115-150.
- Ricketts, R. M., Bench, R. W., Hilgers, J. J., & Schulhof, R. (1972). An overview of computerized cephalometrics. *American Journal of Orthodontics*, 61(1), 1-28.
- Ricketts, R. M., & Grummons, D. (2003). Frontal Cephalometrics: Practical Applications, Part I. *World Journal of Orthodontics*, 4(4).
- Sayinsu, K., Isik, F., Trakyalı, G., & Arun, T. (2007). An evaluation of the errors in cephalometric measurements on scanned cephalometric images and conventional tracings. *The European Journal of Orthodontics*, 29(1), 105-108.
- Ulkur, F., Ozdemir, F., Germeç-Cakan, D., & Kaspar, E. C. (2016). Landmark errors on posteroanterior cephalograms. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*, 150(2), 324-331.
- Uysal, T., & Sari, Z. (2005). Posteroanterior cephalometric norms in Turkish adults. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*, 127(3), 324-332.
- Uzel, İ., & Enacar, A. (1984). *Ortodontide Sefalometri* (1 ed.). Ankara: Yargıçoğlu Matbaası.
- Yoon, Y.-J., Kim, D.-H., Yu, P.-S., Kim, H.-J., Choi, E.-H., & Kim, K.-W. (2002). Effect of head rotation on posteroanterior cephalometric radiographs. *The Angle Orthodontist*, 72(1), 36-42.



BÖLÜM 15

GENEL ANESTEZİ SIRASINDA KAZARA FARKINDALIK

İrem ATEŞ¹

Günümüzde tıp bilimindeki ilerlemelerle beraber anestezi alanında da büyük gelişmeler kaydedilmiştir ve artık modern anestezi teknikleri ile hastalar çok daha güvenli, konforlu bir şekilde ameliyat olabilmektedirler. Etkili ve derin bir anestezi ile hem ameliyat sırasında hastanın ağrı duyması engellenir hem de ameliyatı yapan cerraha rahat çalışabileceği bir ortam sağlanmış olur.

Seçilecek anestezi yönteminde yapılacak cerrahinin türü, cerrahi girişimin yeri ve süresi, hastanın genel durumu, yaşı, komorbiditesi, postoperatif analjezi için yapılan planlamalar önemlidir. Anestezistin ve cerrahin tecrübesi ile beraber teknik olanakları da anestezi yöntemi seçimini belirler. Hastanın tercihleri yine dikkate alınması gerken bir unsurdur. Belirlenecek anestezi yöntemi hem hastanın durumuna uygun olmalı hem de cerrahi işlemin en iyi şekilde yapılabilmesine olanak sağlamalıdır.

Anestezi yöntemleri; genel anestezi, rejyonel anestezi ve lokal anestezidir. Rejyonel anestezi; nöroaksiyel (spinal, epidural veya kombine spinal-epidural) ve sinir bloğu anestezisinden oluşmaktadır. Regional anestezi ile sadece ameliyat yapılacak bölgenin uyuşturulması hedeflenmektedir. Hasta uyanıktır, operasyon anında bilinci açıktır ve ağrı hissetmez. Spinal anestezi ile subaraknoid boşluğa, epidural anestezi ile de epidural boşluğa lokal anestezik ilaç enjekte edilir. Periferik sinir blokları, özellikle üst veya alt ekstremitedeki cerrahi için yaygın olarak kullanılmaktadır. Sinir stimülatörü veya ultrasound rehberliğinde özel iğne veya kateterler ile işlem gerçekleştirilir. Lokal anestezi daha küçük bir bölgenin uyuşturulduğu kısa cerrahi operasyonlarda tercih edilmektedir (1).

Genel anestezi (GA), hastaların herhangi bir cerrahi işlem için uyu-tulması, operasyonun sonunda da uyandırılmasıdır. GA; hastanın vital fonksiyonları stabil tutularak, bilinç ve refleks motor aktivitenin geçici olarak ortadan kalkması ile karakterizedir. Bu durum, genel anestezi için kullanılan ajanların santral sinir sisteminde yarattığı jeneralize inhibisyon sonucu gerçekleşmektedir. Kortikal merkezlerden başlayıp bazal gangliyonlar, serebellum ve medulla spinalis sırasını izleyen bir depresyon meydana gelmektedir. Amnezi, bilinç kaybı ve reflekslerin baskılanması ve kas gevşemesi ile beraber analjezi genel GA'nın önemli komponentlerindedir (2).

Anestezi öncesi alınan anamnez, fizik muayene ve tetkiklerle operasyon için her hastada ameliyat riski belirlenir. Ameliyat ve hastanın güvenliği için riski arttıran faktörler ortadan kaldırılmaya çalışılır. Amerikan Anestezistler Derneği (ASA) fiziksel durum sınıflandırma sistemi, hastaya spesifik olarak perioperatif morbidite ve mortalite riskinin sınıflandırılmasında etkili olduğu kanıtlanmış bir sistemdir. İleri yaş, ek hastalıklar, cinsiyet, sigara, şişmanlık, tekrarlayan enfeksiyonlar, kan elektrolit

bozuklukları, yakında geçirilmiş travma, mallampati skoru, tekrarlayan cerrahi işlemler, cerrahi ve anestezi riskini arttıran önemli faktörlerdendir. GA indüksiyonu intravenöz (iv) ve/veya inhalasyon ajanları ile gerçekleştirilir. Sadece iv ilaçlarla ya da inhalasyon anestezi ilaçlarla veya her ikisinin birlikte uygulanmasıyla GA sağlanır. Sedatif hipnotik (propofol, etomidat, ketamin, tiopental v.s) beraberinde bir opioid ve/veya bir benzodiazepin uygulanması tipiktir ve ayrıca endotrakeal entübasyon planlanıyorsa bir nöromusküler bloke edici ajan (NMBA) beraberinde kullanılmaktadır. Iv ajanlarla ilk bilinç kaybı sağlandıktan sonra GA indüksiyonunun ve idamesinin bir bileşeni olarak bir inhalasyon ajanı eklenir. Standart olarak nabız, elektrokardiyografi, noninvaziv kan basıncı, end tidal karbondioksit değeri, vücut sıcaklığı ve oksijen saturasyonu operasyon boyunca izlenmelidir.

GA başarısının önemli göstergelerinden biri hastalarda hipnoz/bilinçsizlik ve amnezinin yeterince sağlanmasıdır. GA'nın nadir görülen ancak görüldüğünde sonuçları yıkıcı olabilen ciddi bir komplikasyonu operasyon esnasında kasıtsız veya kazara bilincin geri dönüşü yani farkındalıktır. Cerrahi sırasında uyanıklık, farkındalık tanımlamaları, 1945 yılında Lancet dergisinde ilk kez klinik bir sorun olarak gündeme gelmiştir (3). Anestezi literatüründe, genel anestezi sırasında kasıtsız ve kazara bilincin açık olması, uzun yıllardır 'farkındalık' olarak adlandırılrsa da, son yıllarda 'genel anestezi sırasında kazara farkında olma' (AAGA) terimi popüler hale gelmiştir ve hakkında çok sayıda çalışma yapılmıştır (4).

AAGA'nın GA'nin nadir görülen bir komplikasyonu olduğu düşünülmektedir. Anestezi sırasındaki farkındalığın yetişkinlerde insidansı yaklaşık %0,1 - %0,2 iken çocuklarda %0.2 - %1.2 olduğu tahmin edilmektedir (5). AAGA'nın tanımlanması ve tanınması zor olduğundan insidansı çok net değildir. Kazara farkındalık yaşayan ve daha sonra deneyimlerinin ayrıntılarını hatırlayabilen hastalar ile insidans yaklaşık olarak tahmin edilmektedir.

AAG'nın, intraoperatif dönemde klinik belirtileri de açık değildir. AAGA'nın intraoperatif dönemdeki terleme ve sempatik aktivasyon gibi belirtileri her zaman görülmeyebilir ve görüldüğünde de spesifik değildir. İntraoperatif farkındalığı olan hastaların en sık hatırladığı şey, ses ve ekipman gürültüsüdür. Hastalar kendilerini genellikle çaresiz, panik ve endişeli hissettiklerini belirtmişlerdir. Bazıları trakeal entübasyon nedeniyle boğulma hissi ve nefes alamama nedeniyle yoğun kaygı yaşadıklarını dile getirmişlerdir. Ağrı, basınç, kalıcı felç ya da ölme hissi tarifleyenler de mevcuttur.

Hastaların bazılarında, GA sırasında kazara farkındalık yaşadıktan sonra tedavi gerektirebilen psikolojik sekeller ortaya çıkabilmektedir. Bu

olayın sonucunun ne olduğuna dair net bir kanıt yoktur ancak erken dönemde ameliyat sonrası memnuniyetsizlik, kabus, anksiyete, sinirlilik, uyku bozuklukları, gelecekteki anestezi korkma ve travma sonrası stres bozukluğu (PTSD) gibi psikolojik rahatsızlıklar görülebilmektedir. En sık geç dönem psikolojik belirtileri; bozulmuş yaşam kalitesi, sosyal ilişkiler, iş performansı, ve gerekli tıbbi bakımdan kaçınma eğilimidir. Hastaların çoğunlukla en kötü tıbbi deneyimleri olduğunu belirttikleri bu durum, intihara bile yol açabilen ciddi depresyona sebep olabilmektedir (6,7,8).

AAGA'nın sebebi de çok net olmamakla birlikte yapılan cerrahi işlem, anestezi ve hasta ile ilişkili faktörler suçlanmaktadır. Yapılan cerrahi işlemin türü AAGA riskini arttırmaktadır. Sezaryen, kardiyak cerrahi, acil travma cerrahileri, pediatrik cerrahi, bronkoskopik ve endoskopik gibi girişimler bunlardan bazılarıdır. Kalp cerrahisinde AAGA gelişme ihtimali % 1.5 civarındayken sezaryen ameliyatlarında bu oranın % 0.4 olduğu tahmin edilmektedir (9). Yine kardiyak arrest sonrası resüsitasyon yapılan hastalardaki farkındalık %2 gibi yüksek oranlarda görülebilmektedir (10). Travma veya acil cerrahilerinde, anestezi indüksiyonu ile cerrahi insizyon arasındaki zaman aralığı kısadır, hızlı sıralı indüksiyon ve entübasyon (RSII) ihtiyacı olabilir ve yeterli anestezi derinliği sağlanamayabilir. Sezaryende yenidoğanı anestezi ilaçlara maruz bırakmamak için anestezi indüksiyonu ile cerrahi insizyon arasındaki zaman aralığı genellikle kısa tutulur. Obezite cerrahisinde de zor havayolu nedeniyle RSII uygulanabilir (11). Kalp cerrahisi sırasında anestezi ajanlarının farmakokinetiği ve farmakodinamiği değişebilir, bu da beklenenden daha hafif anestezi derinliğine ve AAGA riskinin artmasına neden olabilir (12).

Anestezi ile ilgili en önemli risk faktörü yukarıda da belirtildiği gibi operasyon esnasında yeterli anestezi derinliğinin sağlanamamasıdır. GA'nın indüksiyon aşamasında ve operasyon boyunca anestezi derinliğinin sağlanması bunun devamlılığı anestezi uzmanının önemli görevlerindedir (13). RSII yöntemi, anestezi ilaç dozlarının indüksiyon ve idamede yetersizliği, total intravenöz anestezi (TIVA), nitröz oksit, opioid anestezi, hipnotiklerden önce NMBA uygulanması anesteziye ilişkin risk faktörlerinden bazılarıdır (14). İnhalasyon anesteziplerinin yetersiz dozları da yine AAGA ile ilişkili olmakla birlikte TIVA, AAGA için daha riskli görünmektedir (15). TIVA tekniğinin kullanımıyla artan risk, muhtemelen, iv anestezi ajanlarının kan konsantrasyonlarının yeterliliğini gösterecek monitörlerin bulunmamasından kaynaklanmaktadır. TIVA'da hedef kontrollü infüzyon cihazlarının kullanımı, dozun yanlış hesaplama riskini azaltabilir. İnhalasyon anestezipleri uygulandığında end-tidal anestezi konsantrasyonu (ETAC)'ın takibi AAGA riskini azaltabilir çünkü bu, bir inhalasyon ajanının konsantrasyonunun istenen minimum alveolar kon-

santrasyon (MAC) değerine yakın olup olmadığının değerlendirilmesine olanak sağlar. MAC, hastaların % 50'sinin zararlı bir uyarana hareketle yanıt veremediği ekshale edilen inhalasyon ajanı konsantrasyon değeridir (16).

Anestezi makinesinin arızası veya yanlış kullanımı, iv kateterinin yanlışlıkla subkutan yerleştirilmesi, TIVA uygulaması sırasında iv infüzyon pompalarının arızalanması, yanlış kullanılması veya iv kateterinden ayrılması, inhalasyon anesteziğinin uygulanması sırasında vaporizatörü açmayı unutmak, gibi teknik sorunlar ve ihmaller olabilmektedir. Bunlar da yine AAGA riskini arttıran anestezi ile ilişkili faktörlerdir.

AAGA için en önemli risk faktörünün NMBA'nın kullanımı olduğu düşünülmektedir. NMBA'lar, postsinaptik kolinerjik reseptörlere bağlanırlar ve asetilkolinin Na⁺ kanallarını aktive etmesini engellerler ve böylece kas hücre membranlarında depolarizasyonu dolayısı ile kasın kontrakte olmasını önlerler. Nikotik reseptör için asetilkolin ile yarışmaya girdiklerinden bu ilaçlara, kompetitif blokerler adı verilmektedir. GA'de, NMBA'lar bir depolarizan kas gevşetici ajan olan süksinilkolinden daha az komplikasyona yol açmaktadırlar. Hipotansiyon, kardiyak aritmi gibi kardiyovasküler komplikasyonlar süksinilkolinden daha az görülür (17). Bu nedenle anestezi uygulamalarında NMBA'lar sıklıkla tercih edilmektedirler. AAGA insidansı NMBA kullanıldığında 1/8000 civarlarındayken NMBA kullanılmadığında 1/136.000 olduğu düşünülmektedir (18). Özellikle NMBA verilen hastalar zararlı uyarılara yanıt olarak hareket edemeyip kendilerini felçli gibi hissettiklerinden farkındalık oluştuğunda daha ciddi psikolojik rahatsızlıklar baş göstermektedir. PTSD, cerrahi ve anesteziye karşı kalıcı isteksizlik NMBA kullanılan hastalarda çok daha belirgin ortaya çıkmaktadır.

Premedikasyon eksikliğinin, AAGA'ya yol açabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Preoperatif dönemde hastanın cerrahi öncesi olası endişelerini azaltmak, korkularını giderip sakinleştirmek, anestezi ajanlarının potansiyel yan etkilerini ve intraoperatif ilaç gereksinimlerini azaltmak için uygulanan farmakolojik yöntemler anestezi premedikasyon olarak tanımlanmaktadır. Özellikle AAGA için yüksek riskli olan hastalarda amnezik ilaçlarla premedikasyon mutlaka yapılmalıdır.

ASA'nın intraoperatif farkındalık ile ilgili son bildirisinde özellikle yüksek risk gruplarında anestezi derinliğinin anestezinin indüksiyon ve idame aşamalarında sağlanmasında monitörizasyonun önemine dikkat çekilmiştir (19). Son yıllarda özellikle elektroensefalogram (EEG) ve bispektral indeks (BİS) monitörizasyonlarının kullanımının yaygınlaşması ile farkındalık insidansı azalmıştır. EEG ile serebral korteksteki piramidal nöronlarının oluşturduğu elektriksel potansiyeller kaydedilmektedir. Tüm

inhalasyon anesteziikleri serebral metabolik aktiviteyi ve oksijen tüketimini azaltmaktadırlar. Ayrıca anestezi derinliği arttıkça EEG aktivitesi azalır. EEG, anestezi derinliğinin tespitinde en objektif yöntemlerden biri olarak kabul edilmektedir ancak hipoksi, iskemi, hiperkapni, hipoglisemi, hipotansiyon ve hipotermi ve anestezi ajanlar gibi pek çok faktör EEG traselerinde değişiklik meydana getirebilmektedir (20).

Şimdiye dek yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunda yeterli anestezi derinliğini sağlamak için özellikle BIS monitörizasyonu kullanılmıştır. BIS, hastanın bilinç düzeyini yansıtan bir değer elde etmek için elektroensefalografik sinyalleri işlemektedir. BIS monitörizasyonunun kullanımı anestezi ihtiyacını azaltmaya, uygun hipnotik durumun idamesini sağlamaya ve hem aşırı derin anesteziden hem de yüzeysel anesteziden kaçınmaya yardımcı olur. BIS ile 0 ve 100 arası rakamlarla uyanıklık durumu değerlendirilir (21). BIS değeri 60'ın altında tutulduğunda AAGA insidansının azaldığı gösterilmiştir. BIS ilaçların hipnotik etkilerini değerlendirmek için FDA tarafından onaylanmış ilk monitörizasyon yöntemidir (22). İzole önkol tekniği (IFT) de yaygın olarak kullanılmamakla birlikte, farkındalığı izlemek için ek bilgi sağlamak üzere geliştirilmiş başka bir izleme tekniğidir. Bu teknikte önce kola pnömotik bir turnike takılır, sistolik basıncın üzerine çıkılarak NMDA'nın ön kol kaslarına ulaşması engellenir ve hastanın kolunu hareket ettirerek cevap vermesi olanaklı hale gelmiş olur. Anestezist hastaya sorular sorar, komut verir ve hastanın uyanıklık durumu ile farkındalığı hakkında fikir sahibi olmaya çalışır (23).

AAGA'lı hastaların %11'e varan bir kısmının daha önce öyküsü olduğu ve anesteziyeye karşı muhtemelen genetik dirençleri bulunduğu düşünülmektedir (24). Hastaya bağlı AAGA riskini arttıran faktörler şöyle sıralanabilir; ASA (IV-V) risk grubu, kronik alkol, opioid ve benzodiazepin kullanımı nedeniyle anestezi ajanlara tolerans, önceki ameliyatlarda uyanıklık öyküsü, entübasyonda zorluk ihtimali (25). Örneğin obezitenin daha yüksek AAGA insidansı ile ilişkisi, entübasyondaki zorluk nedeniyle olabilir (26). Herhangi bir cerrahi prosedürde entübasyon zorluğu muhtemelen uzun süren entübasyon girişimleri sırasında anestezi derinliğinin yeterince sağlanamamasından dolayı AAGA'ya yol açmaktadır.

AAGA ile ilgili 5. Ulusal Denetim Projesi'ne (NAP5) göre NMBA başta olmak üzere anestezi tiyopental ile RSII, idamede kullanılan inhalasyon ajanlarından sevofluran, anestezi tekniklerinden ise TİVA, AAGA vakalarından sorumlu tutulmuştur. NMBA kullanılmadan önce indüksiyon ajanlarının dozların yeterince ve dikkatli bir şekilde uygulanması gerektiği vurgulanmıştır (27).

Anestezistin en önemli görevlerinden biri hastanın ağrıyı ve diğer rahatsız edici uyaranları hissedip hissetmediğini değerlendirmek ve ön-

lemektir. Farkındalık tam olarak anlaşılmasa bile, bunu önlemek veya azaltmak için intraoperatif yakın takip önemlidir. Deneyimli bir anestezi uzmanı tarafından hemodinamik değişkenler sürekli izlenmeli ve gerekli monitörizasyonlar yapılarak yeterli anestezi derinliği sağlanmalıdır. Riskli hastaların preoperatif değerlendirme ile önceden belirlenmesi, bu hastalara premedikasyon uygulanması, potent anestezik ilaçlar ile yeterli anestezi derinliğinin sağlanması, operasyon esnasında hastanın sürekli takibi ve postoperatif dönemde ziyaret gerçekleştirmek yine anestezistin sorumlulukları arasındadır. Birçok hasta, GA alma konusunda endişeli bir şekilde hastaneye gelmekte ve sonraki bir prosedür için hazırlıklar sırasında AAGA yaşadıklarını ilk kez bildirmektedir. Bu, hastalarda postoperatif kontrollerin neden yapılması gerektiğini vurgulamakta ve AAGA insidansındaki belirsizliği açıklamaktadır. Bir intraoperatif AAGA olayından şüpheleniliyorsa mümkün olan en kısa sürede adjuvan sedatifler veya analjezikler uygulanıp anestezi derinleştirilmelidir. NMBA'ların yeterli dozda verildiğinden ve operasyon sonunda blokajın tam olarak ortadan kalktığından emin olunmalıdır. Daha önce AAGA hikayesi mevcut hastalarda mümkünse daha sonraki operasyonlarında reyonel anestezi teknikleri tercih edilmelidir.

KAYNAKLAR

- 1- Pincus E. Regional Anesthesia: An Overview. *AORN J.*(2019) Se;110(3):263-272.
- 2- Morgan GE (Çeviri Editörleri: M Tulunay, Handan.C.) *Klinik Anesteziyoloji.* 4 ed. 2008:754-62 Güneş Tıp Kitapevi,İstanbul.
- 3- Stanski DR. Depth of Anesthesia Monitoring Techniques: An Overview. In *Anesthesia for the new millennium. Modern Anesthetic Clinical Pharmacology.* Kluwer Academic Publisher 1999; 85:8.
- 4- J J Pandit, J Andrade, D G Bogod, J M Hitchma (2014). 5th National Audit Project (NAP5) on accidental awareness during general anaesthesia: summary of main findings and risk factors. *Br J Anaesth.*113(4):549-59.
- 5- Lee AC (2021), Redding AT,Self-reported awareness during general anesthesia in pediatric patients: A study from Wake Up Safe. *Paediatr Anaesth.*31(6):676-685.
- 6- Ghoneim MM, Block RI, Haffarnan M, Mathews MJ.(2009). Awareness during anesthesia: risk factors, causes and sequelae: a review of reported cases in the literature. *Anesthesia and Analgesia*; 108: 527– 35.
- 7- Samuelsson P, Brudin L, Sandin RH.(2007) Late psychological symptoms after awareness among consecutively included surgical patients. *Anesthesiology*; 106: 26– 32.
- 8- Bruchas RR, Kent CD, Wilson HD, Domino KB.(2011) Anesthesia awareness: narrative review of psychological sequelae, treatment, and incidence. *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings*; 18: 257– 67.
- 9- Ghoneim, M.M, Awareness during anesthesia. *Anesthesiology*, 2000. 92(2): p. 597-602.
- 10- Parnia S, Spearpoint K, de Vos G (2014) AWARE-AWAreness during REsuscitation-a prospective study. *Resuscitation.* 85(12): 1799- 1805.
- 11- Pandit JJ, Andrade J, Bogod DG .(2014) 5th National Audit Project (NAP5) on accidental awareness during general anaesthesia: summary of main findings and risk factors. *Br J Anaesth*;
- 12- Yeoh CJ, Hwang NC.(2020) Volatile Anesthesia Versus Total Intravenous Anesthesia During Cardiopulmonary Bypass: A Narrative Review on the Technical Challenges and Considerations. *J Cardiothorac Vasc Anesth*; 34:2181.
- 13- Kayhan, Z, ed. *Klinik Anestezi.* 3 ed. 2004:723-35, Logos Yayıncılık: Ankara
- 14- Ghoneim MM, Block RI, Haffarnan M(2009). Awareness during anesthesia: risk factors, causes and sequelae: a review of reported cases in the literature. *Anesthesia Analgesia*; 108: 527-35.

- 15- Morimoto Y, Nogami Y, Harada K (2011). Awareness during anesthesia: the results of a questionnaire survey in Japan. *J Anesth*; 25:72.
- 16- Eger EI 2nd, Saidman LJ, Brandstater B.(1965) Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency. *Anesthesiology* 1965; 26:756.
- 17- Guihard B, Chollet-Xémard C, Lakhnati P, Vivien B(2019). Effect of Rocuronium vs Succinylcholine on Endotracheal Intubation Success Rate Among Patients Undergoing Out-of-Hospital Rapid Sequence Intubation. *JAMA*. 17;322(23):2303-2312.
- 18- Pandit JJ, Andrade J, Bogod DG(2014).5th National Audit Project (NAP5) on accidental awareness during general anaesthesia: summary of main findings and risk factors. *Br J Anaesth* . 113:549.
- 19- American Society of Anesthesiologists Task Force on Inoperative Awareness. Practice advisory for inoperative awareness and brain function monitoring. *Anesthesiology*. 2006;104(4): 847-864.
- 20- Liu, J, H. Singh, and P.F. White. (1997) Electroencephalographic bispectral index correlates with intraoperative recall and depth of propofol-induced sedation. *Anesth Analg*, 84(1):185 9.
- 21- Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, Finkel KJ, Searleman AC, Selvidge JA, Saager L.(2008) Anesthesia awareness and the bispectral index. *N Engl J Med*. 13;358(11):1097-108.
- 22- Ge SJ, Zhuang XL, Wang YT, Wang ZD, Li HT.(2002) Changes in the rapidly extracted auditory evoked potentials index and the bispectral index during sedation induced by propofol or midazolam under epidural block. *Br J Anaesth*.89(2):260-4
- 23- Russell, I.F, Midazolam-alfentanil: an anaesthetic?(1993). An investigation using the isolated forearm technique. *Br J Anaesth*, 70(1):42-6.
- 24- TM Cook, J Andrade, DG Bogod, (2014). 5th National Audit Project (NAP5) on accidental awareness during general anaesthesia: patient experiences, human factors, consent, and medicolegal issues. *Br J Anaesth*, 113), pp. 560-574
- 25- Aranake A, Gradwohl S, Ben-Abdallah A,(2013). Increased risk of intraoperative awareness in patients with a history of awareness. *Anesthesiology*; 119:1275.
- 26- Palmer J, Sury M, Nightingale C(2017). Underestimating the size of the problem? UK anaesthesia for patients with obesity. *Obes Res Clin Pract*; 11:703.
- 27- Pandit JJ, Andrade J, Bogod DG, Hitchman JM, Jonker WR.(2014) 5th National Audit Project (NAP5) on accidental awareness during general anaesthesia: summary of main findings and risk factors. *Br J Anaesth*. ;113(4):549-59.



BÖLÜM 16

**OVARYAN YAŞLANMADA
MİTOKONDRİNİN ROLÜ**

Ash OKAN¹

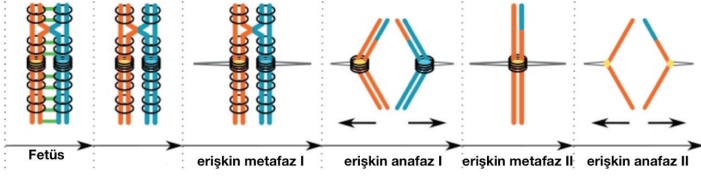
Ovaryan yaşlanma ve nedenleri

Ovaryan yaşlanma oosit rezervinin, zamanla niteliksel ve niceliksel olarak değişmesi sonucunda fertilitenin azalmasıdır (te Velde and Pearson 2002). Bu azalışın başlıca nedeni, fetal gelişim boyunca oluşan ve depolanan oositlerin yavaş yavaş ortadan yok olmasıdır. Bu azalışın diğer bir nedeni de oosit kalitesinin azalmasıdır. IVF ile transfer edilen embriyoların implantasyon yüzdesi yaş ile özellikle 36 yaşından sonra azaldığı gözlenmiştir. Oosit bağıışı çalışmalarından alınan verilere göre implantasyon oranındaki bu azalışın endometriyal kalitedeki azalıştan kaynaklı olmadığı belirtilmiştir. O zaman yaşa bağılı oosit kalitesinin azalmasına ne yol açmaktadır? Bilinen şu ki primordiyal folikül hücre bölünmesi geçirmeden 40 yılı aşkın bir süre yaşayabilme özelliğine sahiptir. Mevcut durumda primordiyal folikül ve içerdiği oositin yaş ve yaş ile ilişkili değişikliklerden nasıl etkilendiğı bilinmemektedir. Bilinen olgun oositin hem genetik hem de biyolojik olarak yaş ile etkilendiğidir. Bu bölümde ovaryan yaşlanma ile ilişkili olabileceğı bilinen mekanizmalardan kromozom anomalilerini, genel yaşlanmayı, telomeraz kısalmasını ve özellikle mitokondriyle ilişkili oosit yaşlanmasını irdeleyeceğiz (Dorland, van Kooij, and te Velde 1998).

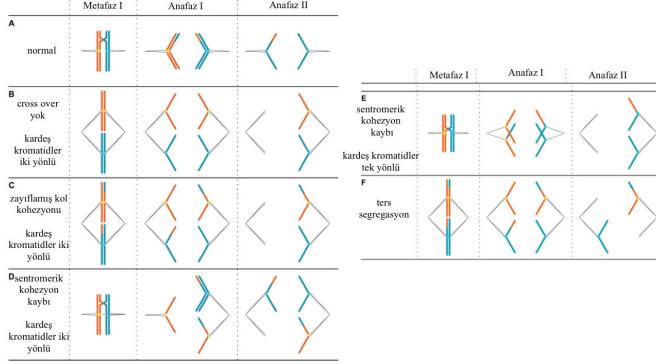
1.Kromozom anomalileri

Bu mekanizmalardan biri oositlerde yaş ile kromozomal anomalilerin artmasıdır. Bu fenomeni açıklamaya çalışan en eski hipotezlerden biri yaklaşık 30 yıl önce Henderson ve Edwards tarafından önerilmiştir (Henderson and Edwards 1968). Araştırmacılar fare oositlerinde homolog kromozomlar arasında kiazma sayısında yaşa bağılı azalma olduğunu göstermişlerdir. Kiazma oogenezin fetal parçasında oluştuğı için, Henderson ve Edward fetal gelişim boyunca erken oluşan oositlerin erken ovüle olabileceğini ya da tam tersinin olabileceğini önermişlerdir (Henderson and Edwards 1968).

Kromozom sayısındaki anormallikleri veya anöploidileri önlemek için oosit gelişimi sırasında doğru mayotik bölünme ve kromozom ayrımı sağlayan birtakım mekanizmalar vardır (Şekil 1). Kromozomların yanlış ayrılmasından kaynaklanan anöploidi (Şekil 2), konjenital anomaliler ve kısırılığa yol açabilir. Bu nedenle, kardeş kromatitlerin anafaza kadar bir arada kalması çok önemlidir. Dişi farelerde yapılan araştırmaya göre artan yaş ile birlikte oositlerdeki kromozom uyumu bozulmaktadır (Chiang, Schultz, and Lampson 2012).



Şekil 1. Fetustan erişkinliğine mayotik oosit ilerlemesi (MacLennan et al. 2015). Şematik diyagram fetal gelişim boyunca meydana gelen olayların yetişkin oositlerde mayoz I kromozom ayrılmasını nasıl etkilediğini göstermektedir. İki homolog kromozom (mavi ve turuncu), her biri iki kardeş kromatid sentromerler (açık mavi, açık turuncu), kardeş kromatid kohezyonu (siyah halkalar), sinaptonemal kompleks (yeşil hatlar), ve mayotik iğler (gri hatlar) gösterilmektedir. Fetal gelişim boyunca kurulan kardeş kromatid kohezyonu ve çapraz değişimin gerçekleşmesi, homolog kromozomlar arasında fiziksel bir bağ sağlar. Bu bağ sinaptonemal kompleks yok olduktan sonra diakinez boyunca kalır. Kiazma ve kardeş kromatid bağlılığı, yetişkin oositlerde metafaz I boyunca mayotik iğ üzerindeki iki değerlikli kromozomların ikili yönelimini kolaylaştırır. Kol kohezyonunun kaldırılması ve kiazmatanın çözülmesi anafaz I'de homolog kromozomların zıt iğ kutuplarına ayrılmasına izin verirken, sentromerik kohezyon bu aşamada kardeş kromatitleri bir arada tutmaya devam eder. Sentromerik kohezyonun kaldırılması, anafaz II'de kardeş kromatitlerin ayrılmasını sağlar. Her iki mayotik bölünme de asimetrik ve bir kromozom seti oosit içine, diğeri ise implantasyon öncesi gelişim sırasında dejenere olan küçük polar gövdelerin içine girer.



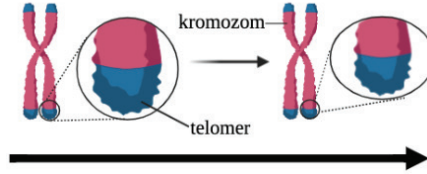
Şekil 2. Memeli oositlerinde hatalı kromozom ayrılmalarına katkıda bulunan potansiyel mekanizmalar (MacLennan et al. 2015). A şematik diyagramında normal mayotik kromozom ayrılması gösterilirken, B-E de oosit aneuploidi oluşturan bazı anormal kromozom ayrılma modelleri gösterilmektedir. B diyagramında fetal gelişim boyunca oluşan krosoverda hata gösterilmektedir. C de, kohezyon kolunun yaşa bağlı zayıflaması ile kiazmatanın yok olduğu gösterilmektedir. Her ikisi de M1 iğleri üzerinde tek değerli ikili oryantasyonları nedeniyle ve M1 boyunca kardeş kromatitlerin erken ayrılması nedeniyle hatalı ayrılmaya neden olabilmektedir. Muhtemelen E de peri-sentromerik krossover ile şiddetlenen, D de yaşa bağlı sentromerik kohezyonun zayıflaması, kardeş kromatitlerin mayoz I iği üzerinde ikili oryantasyonu ve/veya mayoz I boyunca kardeş kromatitlerin erken ayrılmasından dolayı hatalı ayrılma meydana gelebilir. Sentromerik kohezyonun zayıflaması homolog kromozomlardan sadece birini (D) ya da her ikisini de etkileyebilir (E). Mayoz I de kardeş kromatitlerin erken ayrılması ve kardeş sentromerlerin iki yönlü olarak ayrılması, Mayoz 2 de homolog kromatitler farklı hücrelere bölünürse, yine de normal haploid oositler oluşabilir (F).

3.Genel yaşlanma

Son yıllarda, genel yaşlanma ile ovaryan yaşlanma arasında olası bir ilişki belirtilmiştir. İlk olarak; Werner sendromu, down sendromu gibi hızlandırılmış yaşlanma sendromlarına sahip hastalar ya infertil ya da fertil olup erken menapoza girmektedirler (Epstein et al. 1966; Carr and Hollins 1995). İkinci olarak, erken menapoza giren kadınların menapoza geç giren kadınlardan daha az yaşadıkları belirtilmiştir (Snowdon 1990). Başka bir çalışma 45 yaşın üstünde doğuran kadınların daha uzun yaşadığını önererek az önceki çalışmayı desteklemektedir (Perls, Alpert, and Fretts 1997).

4.Telomer kısalması

Yapılan bir çalışmada hızlandırılmış ovaryan yaşlanmaya sahip kadınların lenfositlerindeki telomer uzunluğu genel yaşlanmayı ölçmek için kullanılmıştır (Slagboom, Droog, and Boomsma 1994). Telomerler kromozomların sonunda yer alır (Şekil 3). Tüm somatik hücrelerde bulunan tamamlanmamış DNA replikasyon sistemi nedeniyle bu hücrelerdeki telomerler, yaşlanma ile her bir hücre bölünmesinden sonra kısalır. Hızlı yaşlanma sendromuna sahip hastalar hem fertilitate problemleri yaşamakta hem de hücrelerinde hızlanmış telomer kısalması meydana gelmektedir (Metcalf et al. 1996). Bu yüzden hızlandırılmış telomer kısalması ile fertilitate arasında ilişki olabilir.



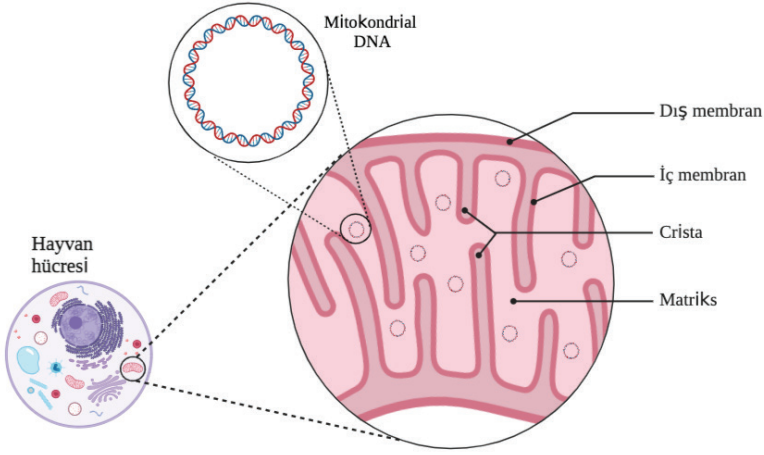
Şekil 3. Zamanla telomerler kısalır ve hücre bölünmesi durur. Hızlı yaşlanma sendromuna sahip hastalar hem fertilitate problemleri yaşamakta hem de hücrelerinde hızlanmış telomer kısalması meydana gelmektedir.

5.Mitokondri ve oosit yaşlanması

Kadınlar yaşlandıkça üreme kapasitelerinde bir azalma meydana gelir (Fitzgerald, Zimon, and Jones 1998). Yardımcı üreme programlarında ileri üreme yaşındaki kadınlarda hem implantasyon hem de gebelik oranları genç hastalara kıyasla daha az olduğu tespit edilmiştir. Bu azalışın temel nedenleri; azalan oosit sayısı ve kalitesi ve düşen hormon değerleridir. Oosit çok hücreli organizmalarda en büyük hücredir ve her bir oositte diğer organellere göre daha fazla mitokondri vardır. Mitokondri oosit maturas-

yonu, fertilizasyonu ve embriyonik gelişim için enerji sağlar (May-Panloup et al. 2007). Fertilizasyondan sonra spermin mitokondrisi hızlı bir şekilde degrade olur ve embriyonik mitokondri sadece oositten elde edilir. Oosit mitokondrisinin kalitesi embriyonun kalitesini belirler. Özellikle, oositteki kromozom ayrımındaki hatalar, mayotik ayrılmama başta olmak üzere, ileriki yaşlardaki kadınlarda daha sık görülür (Rabinowitz et al. 2012).

Mitokondri, çok özelleşmiş bir fonksiyon ve morfolojiye sahip çift membrana bağlı organellerdir. Bir mitokondriyal tübülün enine kesit görünümü dört ayrı parçayı ortaya çıkarır: bir dış zar ve iç zar arasındaki bir zarlar arası boşluk ve matris adı verilen iç zar tarafından çevrilmiş bir bölme. Matriste, mitokondriyal DNA (mtDNA), iç membrana bağlanır (Şekil 4).



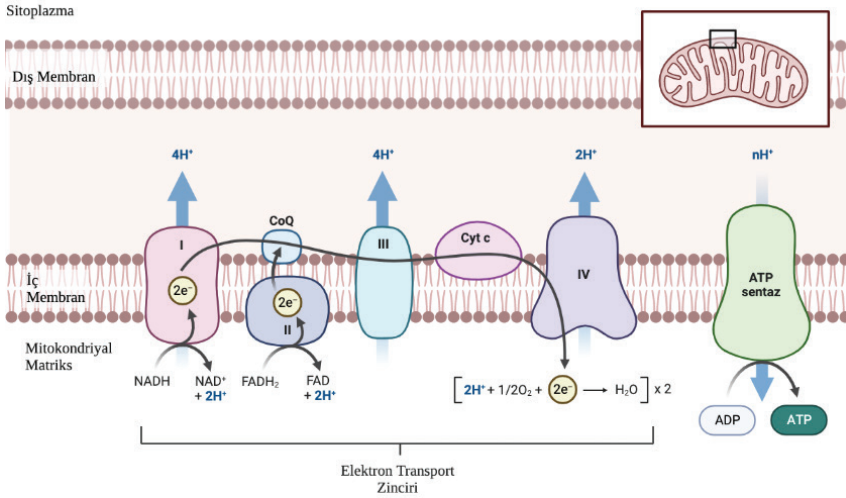
Şekil 4. Mitokondriyal tübülün enine kesit görünümü

Mitokondriyal bölünme, hücresel bölünmeye bağlı değildir, bu nedenle mtDNA bağımsız olarak çoğalır. Mitokondri, metabolizma, sinyalizasyon, programlı hücre ölümü gibi çeşitli hücre fonksiyonları için gerekli enerjiyi üretir (Kelly and Scarpulla 2004). Oosit mitokondrisi fertilizasyondan blastosist aşamasına kadar gerekli enerjiyi sağlamak için oksidatif fosforilasyon aracılığıyla ATP üretir (Dumollard, Duchon, and Carroll 2007).

5.1. Oksidatif fosforilasyon ile ATP üretimi

Oosit mitokondrisi, fertilizasyondan blastosist aşamasına doğru gerekli ATP'yi oksidatif fosforilasyon aracılığıyla sağlar (Zhang et al. 2017). Oksidatif fosforilasyon için mitokondriyal membrana gömülü olan ve multienzim c komplekslerinin (CI-CV) ve topluca elektron taşıma zinciri

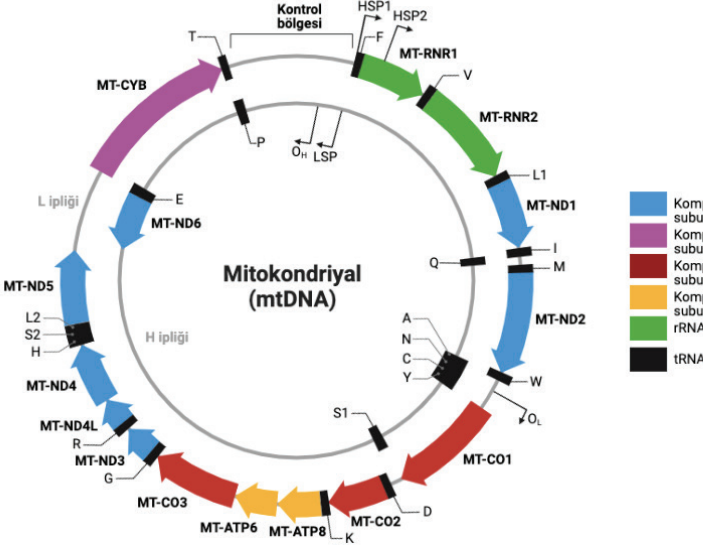
(ETC) olarak adlandırılan iki hareketli elektron taşıyıcının, koenzim Q10 (CoQ10) ve sitokrom c'nin (Cyt c) aktivitesine bağlıdır (Şekil 5). Oksidatif fosforilasyon sistemi, mitokondriyal matris ile zarlar arası boşluk arasında bir elektrokimyasal gradyan oluşturan ve daha sonra ATP sentezini besleyen iç mitokondriyal membran boyunca proton translokasyonu ile elektron akışını birleştirir (Şekil 5). Mitokondri, oksidatif fosforilasyonun potansiyel olarak toksik bir yan ürünü olan endojen reaktif oksijen türlerinin (ROS) çoğunu üretir. Bu organeller aynı zamanda mitokondriyal enerji fonksiyonu azaldığında hücre ölümünü başlatan mitokondriyal geçirgenlik geçiş gözeneklerini (mtPTP'ler) de bütünleştirir. Bu nedenle, oksidatif fosforilasyon sistemindeki verimsizlik, daha sonra hüresel işlev bozukluğuna ve apoptoza yol açabilen yüksek seviyelerde ROS üretimi ile sonuçlanabilir (Tilly and Sinclair 2013).



Şekil 5. Oksidatif fosforilasyon ile ATP üretimi

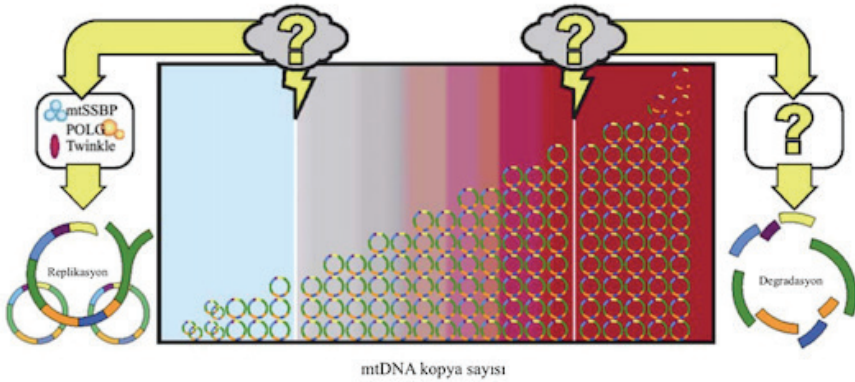
5.2. Mitokondriyal DNA (mtDNA)

Mitokondriyal genom, elektron transfer zincirinin 13 alt birimini kodlar. Bunlar, Kompleks I'in 7 alt birimini, Kompleks III'ün 1 alt birimini, Kompleks IV'ün 3 alt birimini ve ATP sentazın 2 alt birimini içerir. Mitokondriyal genom, hüresel solunum için çekirdek kompleksleri kodlar: 2 alt birim ATP sentaz, 3 alt birim Kompleks IV (sitokrom c oksidaz), 1 Kompleks III alt birim (sitokrom b) ve yedi alt birim kompleks (Şekil 6).



Şekil 6. Mitokondriyal DNA (mtDNA)

Mitokondriyal genetik, çekirdekte birkaç önemli yolla gözlenen Mendel genetik sisteminden benzersizdir. İlk olarak, mtDNA bir anne kalıtım modeli gösterir. Baba mtDNA'sı neredeyse hiçbir zaman döle aktarılmaz. İkincisi, mitokondri, hücre başına genomlarının birkaç bin kopyasına kadar poliploiddir. Ayrıca, mitokondride replikasyon ve transkripsiyon, bu işlemleri gerçekleştiren benzersiz makinelerle birleştirilir. Mitokondriyal genom ve nükleer genom, ayrı hücresel bölmelerde tutulur, ancak mitokondrinin normal işleyişini sağlamak için birlikte çalışırlar (Pon et al. 1989).



Şekil 7. mtDNA'nın kopya sayısı kontrolünün eşik hipotezi (Clay Montier, Deng, and Bai 2009)

mtDNA kopya numarası eşiklerle düzenlenir. Kopya sayısı alt eşiğe ulaştığında, bilinmeyen faktörler, mtDNA kopya numarasını yedeklemek için çoğaltmayı başlatan mtDNA çoğaltma makinesinin yukarı regülasyonunu tetikler. Kopya sayısı daha yüksek eşiğe ulaştığında, bilinmeyen faktörler, mtDNA kopya sayısını geri itmek için mtDNA bozulmasına yol açan proteinlerin yukarı regülasyonunu tetikler.

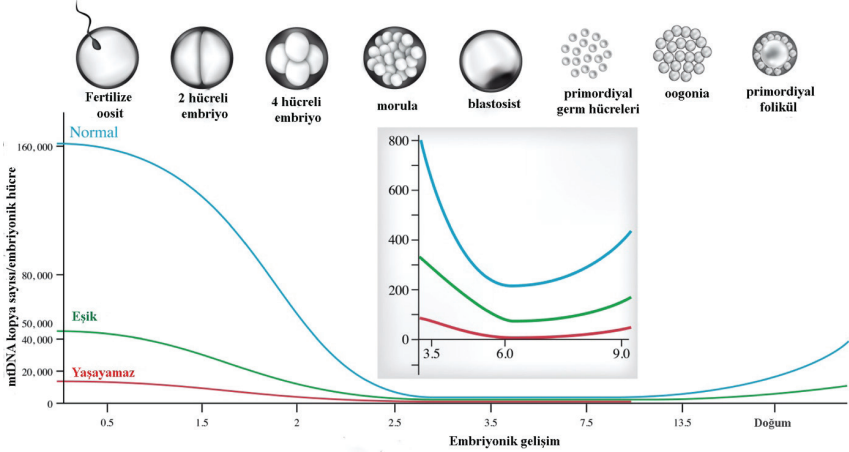
mtDNA kopya numarası rastgele olmamakla birlikte; doku tipine ve gelişim evresine özgüdür. Ancak, mtDNA kopya numarasının nasıl düzenlendiği belirsizdir. Mitokondriyal replikasyon makinesini yukarı doğru düzenleyerek replikasyon aktivasyonunu tetikleyen daha düşük bir mtDNA kopya sayısı eşiği ve mtDNA bozulmasına yol açan makineleri tetikleyen daha yüksek bir mtDNA kopya sayısı eşiği olan model önerilmektedir (Şekil 7). Birlikte, bu eşikler, mtDNA kopya numarasını orta bir aralığa doğru itmek ve her hücredeki mtDNA miktarını düzenlemek için çalışır. Bu tetikleyicilerin ne olduğunu, hatta bu süreçlerde hangi proteinlerin aktive edilmesi gerektiği henüz bilinmemektedir (Clay Montier, Deng, and Bai 2009). Bu alanların daha fazla araştırılması, mtDNA kopya numarasının kontrol mekanizmasına ışık tutacaktır.

5.3. mtDNA ve Oosit Yaşlanması

Fare oositlerindeki mtDNA içeriğinin gamet canlılığı ile ilgili olduğu ve postimplantasyon gelişimini desteklemek için oositler/embriyolar tarafından minimum sayıda kopya gerektiği bildirilmektedir (Şekil 8) (Wai et al. 2010). Oositlerde ve spermde mtDNA kopya sayısının önemini incelemek için Wai ve ark., nükleoidlerin önemli bir bileşeni olan Tfam'ın Cre rekombinaz aracılı eksizyonunu kullanarak bu mtDNA hücrelerini kısmen tükettiler. Germ hattında Cre rekombinaz eksprese edilerek elde edilen heterozigot nakavt Tfam fareleri, oositlerde ve spermde mtDNA kopya sayısını yaklaşık %60 oranında azalttı. Bununla birlikte, araştırmacılar, heterozigot nakavt Tfam fareleri vahşi tip hayvanlarla çiftleştirdiklerinde üreme performansları üzerinde hiçbir etki gözlenmedi (Wai et al. 2010). Bu, fare oositlerinin ve sperminin, gelişmeyi desteklemek için gerekenden daha fazla mtDNA kopyası içerdiğini göstermektedir.

Kadın infertilitesinin oositlerdeki düşük mtDNA düzeylerinden kaynaklanıp kaynaklanmadığını daha da netleştirmek için, düşük ve yüksek mtDNA kopya sayısına sahip blastokistler yalancı gebe kadınlara transfer edildi. Blastokistler, mtDNA içeriğini belirlemek için 8 hücreli aşamada tek bir hücreden biyopsi alınan Tfam heterozigot nakavt oositlerin (erkek germ hattı gelişimi sırasında heterozigot yapılan dişilerden) fertilizasyonu ile elde edildi. Wai et al., normal fare oositlerinde bulunan mtDNA kopya sayısının alt sınırının, geliştirme için gerekli olan kopyaların eşik sayısını tanımladığını varsayarak, sınır noktası olarak 40000–50 000 kop-

ya kullandı. Bununla uyumlu olarak, bu yazarlar, 8 hücreli embriyolardaki mtDNA kopyalarının sayısı 50 000'den az olduğunda E10.5 veya E12.5'e geliştirmenin başarısız olduğunu bulmuşlardır (Şekil 8) (Wai et al. 2010).



Şekil 8. Embriyogenez sırasında mtDNA kopya sayısının kritik eşiği. *Dişi germ hattındaki mtDNA kopya sayısının evrimi modeli, olgun oositte yaklaşık 50 000 mtDNA kopyasında ayarlanmış mtDNA için kritik bir eşiği gösterir. Eşik altı embriyolar normal olarak bölünme yoluyla ilerleyebilir, ancak implantasyondan sonra kendiliğinden iptal olur. mtDNA replikasyonunun devam ettiği aşama olan E6.0'da, gelişmekte olan embriyoların hücrelerinde mtDNA'nın eşit dağılımı varsayılarak, uygun embriyo hücrelerinin ortalama 215 kopya içermesi beklenir. Tfamfl/p;Zp3-Creβ oositleri (18 000 kopya mtDNA; kırmızı) başarılı bir şekilde döllenir ve bölünme yoluyla ilerler, ancak mitokondriyal yetersizlik nedeniyle implantasyonu takiben normal şekilde gelişmez (Wai et al. 2010).*

Bu bulgular (Wai et al. 2010), implantasyon sonrası gelişimin ilerlemesine izin vermek için oositlerde/embriyolarda minimum sayıda mtDNA kopyasının gerekli olduğu hipotezini desteklemektedir.

5.4. Koenzim Q (CoQ) ve Oosit yaşlanması

Kritik antioksidan özelliklere sahip olan CoQ, hücrel redoks kontrol eder. Ayrıca çeşitli sinyal yollarındaki değişiklikleri etkiler ve elektron taşıma zinciri için önemli olan transkripsiyonel aktiviteyi etkiler. CoQ'nun endojen sentezindeki herhangi bir azalma, solunum zinciri işlev bozukluğuna neden olur (Crane 2001).

Yaşlı hayvan modellerinde koenzim Q10 takviyesinin yumurtalık rezervinin tükenmesini geciktirmek, oositlerde mitokondriyal genlerin ifadesini yeniden sağlamak ve mitokondriyal aktiviteyi iyileştirmek için

kullanılabileceği, ancak takviyenin yumurtalık rezervi veya genç hayvanlarda kalite üzerinde hiçbir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle mitokondriyal performanstaki kusurların üreme performansındaki düşüşe eşlik ettiği ve oositler tarafından yetersiz CoQ üretiminin önemli bir rol oynadığı öne sürülmektedir (Ben-Meir et al. 2015).

5.5. Mitokondriyal Membran Potansiyeli

Protein taşınımı, ATP üretim ve lipid biyogenezi gibi birçok mitokondriyal işlev membran potansiyelinin devamlılığına bağlıdır. Hücrelerin patolojik uyarımı, mitokondriyal membran potansiyelinde bir değişikliğe ve mitokondriyal Ca^{2+} de bir artışa neden olan, voltaj kapılı K^+ kanallarının açılmasına neden olabilir (Bauer 2014).

Wilding ve ark. düşük membran potansiyeli ile blastomerler arasında kromozomların rastgele ayrılması olan kaotik mozaizm durumu arasında önemli bir korelasyon bulmuşlardır. Kaotik mozaik embriyolar, daha yavaş bir bölünme hızı sergilediği ve yaşlı hastalarda belirgin şekilde daha yaygın olduğu belirtilmiştir (Wilding et al. 2003).

5.6. Mitokondri Sayısı

İleri yaştaki kadınlardan elde edilen granuloza hücrelerinde mitokondri sayısının az olduğu bulunmuştur (Tatone et al. 2006). Yaşlı mitokondri morfolojik olarak farklıdır ve işlevsel açıdan daha aşağıdadır. Özellikle enerji gerektiren süreçlerde kritik başarısızlıklara neden olabilecek daha fazla oksidant ve daha az ATP üretmektedir (Zeng et al. 2007).

Bazı hastalıkların oosit mitokondri sayılarını ve ATP içeriğini etkilediği gösterilmiştir (Hsu et al. 2015). Endometriozisli kadınların kumulus hücrelerinin anlamlı derecede kontrol grubuna göre daha az ATP ürettiği gözlenmiştir. Buna rağmen; mtDNA miktarlarında gruplar arasında anlamlı bir farka rastlanmamıştır. Endometriozis kumulus hücrelerinde mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna yol açmış olabilir. Kumulus hücrelerinde, defektif apoptoza ve artan oksidatif strese yol açarak, fertilitiyi etkileyebilir (Hsu et al. 2015).

5.7. Mitokondriyal Dağılım ve Oosit Maturitesi

Memeli oosit maturasyon süreci boyunca, mitokondri sitoplazmada yeniden dağılıma girer. Stojkovic ve ark. olgunlaşmamış ve olgun sığır oositleri arasındaki mitokondriyal dağılımda belirgin bir fark olduğunu belirtmiştir (Stojkovic et al. 2001). Nishi ve ark. fare oositleri kullanarak, perinükleer mitokondriyal agregasyonun sitoplazmik olgunlaşmanın bir bileşeni olduğunu ve bu lokalizasyonun yokluğunun fare oositlerinin olgunlaşmasının engellenmesine yol açabileceğini önermiştir (Nishi et al. 2003).

Sonuçlar

Sitoplazmadaki en önemli organellerden biri olan mitokondri, oosit maturasyonu ve embriyonik gelişim süreci boyunca rol oynamaktadır. Mitokondriyal işlev bozukluğu ve mtDNA defektleri normal oosit gelişimini etkilemektedir. Oosit maturasyonu boyunca, düşük oosit mtDNA içeriği, düşük mitokondriyal içeriği ve organelin yetersiz biyogenezini gösterir. mtDNA miktarı, zayıf embriyo gelişime neden olabilecek zayıf oosit kalitesinin önemli bir belirticidir. mtDNA kopya sayısı eşik düzeyini etkileyen, düzenleyen ve belirleyen faktörler henüz bilinmemektedir. İleri alışmalar gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Bauer, G. 2014. 'Targeting extracellular ROS signaling of tumor cells', *Anticancer Res*, 34: 1467-82.
- Ben-Meir, A., E. Burstein, A. Borrego-Alvarez, J. Chong, E. Wong, T. Yavorska, T. Naranian, M. Chi, Y. Wang, Y. Bentov, J. Alexis, J. Meriano, H. K. Sung, D. L. Gasser, K. H. Moley, S. Hekimi, R. F. Casper, and A. Jurisicova. 2015. 'Coenzyme Q10 restores oocyte mitochondrial function and fertility during reproductive aging', *Aging Cell*, 14: 887-95.
- Carr, J., and S. Hollins. 1995. 'Menopause in women with learning disabilities', *J Intellect Disabil Res*, 39 (Pt 2): 137-9.
- Chiang, T., R. M. Schultz, and M. A. Lampson. 2012. 'Meiotic origins of maternal age-related aneuploidy', *Biol Reprod*, 86: 1-7.
- Clay Montier, L. L., J. J. Deng, and Y. Bai. 2009. 'Number matters: control of mammalian mitochondrial DNA copy number', *J Genet Genomics*, 36: 125-31.
- Crane, F. L. 2001. 'Biochemical functions of coenzyme Q10', *J Am Coll Nutr*, 20: 591-8.
- Dorland, M., R. J. van Kooij, and E. R. te Velde. 1998. 'General ageing and ovarian ageing', *Maturitas*, 30: 113-8.
- Dumollard, R., M. Duchen, and J. Carroll. 2007. 'The role of mitochondrial function in the oocyte and embryo', *Curr Top Dev Biol*, 77: 21-49.
- Epstein, C. J., G. M. Martin, A. L. Schultz, and A. G. Motulsky. 1966. 'Werner's syndrome a review of its symptomatology, natural history, pathologic features, genetics and relationship to the natural aging process', *Medicine (Baltimore)*, 45: 177-221.
- Fitzgerald, C., A. E. Zimon, and E. E. Jones. 1998. 'Aging and reproductive potential in women', *Yale J Biol Med*, 71: 367-81.
- Henderson, S. A., and R. G. Edwards. 1968. 'Chiasma frequency and maternal age in mammals', *Nature*, 218: 22-8.
- Hsu, A. L., P. M. Townsend, S. Oehninger, and F. J. Castora. 2015. 'Endometriosis may be associated with mitochondrial dysfunction in cumulus cells from subjects undergoing in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection, as reflected by decreased adenosine triphosphate production', *Fertil Steril*, 103: 347-52 e1.
- Kelly, D. P., and R. C. Scarpulla. 2004. 'Transcriptional regulatory circuits controlling mitochondrial biogenesis and function', *Genes Dev*, 18: 357-68.
- MacLennan, M., J. H. Crichton, C. J. Playfoot, and I. R. Adams. 2015. 'Oocyte development, meiosis and aneuploidy', *Semin Cell Dev Biol*, 45: 68-76.
- May-Panloup, P., M. F. Chretien, Y. Malthiery, and P. Reynier. 2007. 'Mitochond-

- rial DNA in the oocyte and the developing embryo', *Curr Top Dev Biol*, 77: 51-83.
- Metcalf, J. A., J. Parkhill, L. Campbell, M. Stacey, P. Biggs, P. J. Byrd, and A. M. Taylor. 1996. 'Accelerated telomere shortening in ataxia telangiectasia', *Nat Genet*, 13: 350-3.
- Nishi, Y., T. Takeshita, K. Sato, and T. Araki. 2003. 'Change of the mitochondrial distribution in mouse ooplasm during in vitro maturation', *J Nippon Med Sch*, 70: 408-15.
- Perls, T. T., L. Alpert, and R. C. Fretts. 1997. 'Middle-aged mothers live longer', *Nature*, 389: 133.
- Pon, L. A., D. Vestweber, M. Yang, and G. Schatz. 1989. 'Interaction between mitochondria and the nucleus', *J Cell Sci Suppl*, 11: 1-11.
- Rabinowitz, M., A. Ryan, G. Gemelos, M. Hill, J. Baner, C. Cinnioğlu, M. Banjević, D. Potter, D. A. Petrov, and Z. Demko. 2012. 'Origins and rates of aneuploidy in human blastomeres', *Fertil Steril*, 97: 395-401.
- Slagboom, P. E., S. Droog, and D. I. Boomsma. 1994. 'Genetic determination of telomere size in humans: a twin study of three age groups', *Am J Hum Genet*, 55: 876-82.
- Snowdon, D. A. 1990. 'Early natural menopause and the duration of postmenopausal life. Findings from a mathematical model of life expectancy', *J Am Geriatr Soc*, 38: 402-8.
- Stojkovic, M., S. A. Machado, P. Stojkovic, V. Zakhartchenko, P. Hutzler, P. B. Goncalves, and E. Wolf. 2001. 'Mitochondrial distribution and adenosine triphosphate content of bovine oocytes before and after in vitro maturation: correlation with morphological criteria and developmental capacity after in vitro fertilization and culture', *Biol Reprod*, 64: 904-9.
- Tatone, C., M. C. Carbone, S. Falone, P. Aimola, A. Giardinelli, D. Caserta, R. Marci, A. Pandolfi, A. M. Ragnelli, and F. Amicarelli. 2006. 'Age-dependent changes in the expression of superoxide dismutases and catalase are associated with ultrastructural modifications in human granulosa cells', *Mol Hum Reprod*, 12: 655-60.
- te Velde, E. R., and P. L. Pearson. 2002. 'The variability of female reproductive ageing', *Hum Reprod Update*, 8: 141-54.
- Tilly, J. L., and D. A. Sinclair. 2013. 'Germline energetics, aging, and female infertility', *Cell Metab*, 17: 838-50.
- Wai, T., A. Ao, X. Zhang, D. Cyr, D. Dufort, and E. A. Shoubridge. 2010. 'The role of mitochondrial DNA copy number in mammalian fertility', *Biol Reprod*, 83: 52-62.
- Wilding, M., G. De Placido, L. De Matteo, M. Marino, C. Alviggi, and B. Dale. 2003. 'Chaotic mosaicism in human preimplantation embryos is correlated with a low mitochondrial membrane potential', *Fertil Steril*, 79: 340-6.

- Zeng, H. T., Z. Ren, W. S. Yeung, Y. M. Shu, Y. W. Xu, G. L. Zhuang, and X. Y. Liang. 2007. 'Low mitochondrial DNA and ATP contents contribute to the absence of birefringent spindle imaged with PolScope in in vitro matured human oocytes', *Hum Reprod*, 22: 1681-6.
- Zhang, D., D. Keilty, Z. F. Zhang, and R. C. Chian. 2017. 'Mitochondria in oocyte aging: current understanding', *Facts Views Vis Obgyn*, 9: 29-38.



BÖLÜM 17

ENDODONTİK ŞEKİLLENDİRMEDE KULLANILAN KİNEMATİK HAREKETLER

Duygu BAHADIR¹

¹ Uzm. Dt., Kütahya Ağız ve Diş Sağlığı Hastanesi Endodonti Kliniği ,
dtduygucetin@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-2268-5528

ENDODONTİK ŞEKİLENDİRMEDE KULLANILAN KİNEMATİK HAREKETLER

Klinik Endodontide kullanılan döner sistem eğeler ve bunların sahip olduğu kinematığı anlamak, endodontik tedavi sürecinin doğru yönetimi için temel unsurlardan biridir. Endodontik tedavi uygulanacak dişin anatomisi, uygulanacak tedavi yöntemi, tedavi sonrası post-operatif ağrı, klinikte hasta başında geçirilen zaman gibi birçok etmende kullanılan ege sistemlerinin kinematığı önemli rol oynamaktadır. Endodontik motorlarca üretilen kinematığın kök kanal şekillendirme prosedürleri ve enstrüman performansının üzerinde direkt etkisi vardır. Endodontik tedavi için kullanılan pek çok ege sistemi geliştirilmiştir, klinik başarı için hangi ege sistemini kullanacağımızı seçerken aletin sahip olduğu kinematik hakkında bilgi sahibi olmak bu yüzden önemlidir. Bu kitap bölümünde endodontik şekillendirmede kullanılan kinematik hareketler konusu derlenmiştir.

GİRİŞ

Kök kanal sisteminin şekillendirilmesi, temizlenmesi ve sızdırmaz bir şekilde doldurulması kanal tedavisinin ana aşamalarıdır. Tüm bu aşamaların temel amacı kök kanal dolgusunun kanal duvarlarına adaptasyonunu sağlamak için doku artıkları ve bakteriyel biyofilmden kök duvarlarının arındırılmasıdır.(1). Başarılı bir endodontik tedaviden bahsedebilmek için birçok faktör bulunmaktadır. Yeterli enstrümantasyon, başarılı irrigasyon ve kök kanal sisteminin apikal uçtan erişilmesi zor isthmus, lateral ve aksesuar kanallara kadar dekontaminasyonu tedavinin başarısını önemli derecede etkilemektedir.(2)

Endodontik şekillendirmede, günümüzde kullanılan nikel-titanyum döner ege sistemleriyle dahi sadece ana kök kanalı şekillendirilebilmektedir. Kök kanal sisteminde enstrümanların erişemediği yüzeylerin dekontaminasyonu için etkin bir irrigasyon mutlaka gerekmektedir. (3) Kök kanallarının şekillendirilmesi irrigasyon solüsyonları için etkin bir rezervuar oluşturmaktadır. Böylece etkin bir irrigasyon aktivasyonu ile enstrümanla edilemeyen kök yüzeylerinde mikrobiyal temizlenme sağlanırken, kök kanal dolumu için kök yüzeyleri koşullandırılmış olur. (4)

Endodontide Mekanik Enstrümantasyonun Amacı

Endodontik tedavide şekillendirme mekanik enstrümantasyon ile gerçekleştirilmektedir. Şekillendirme sayesinde irrigasyon solüsyonları ve kanal içi medikamentler için yeterli boşluk oluşturulmakta böylece bakteriyel komponentler ve bunların oluşturdukları yan ürünler elimine edilebilmektedir fakat yine kök kanallarının şekillendirilmesi endodontik tedavinin en zor aşamalarından biridir.(5)

Kök kanallarının şekillendirilmesinin amaçları aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- Ana kök kanal(lar)ından vital ve nekrotik dokunun çıkarılması.
- Kanal içi medikamentasyon ve irrigasyon için yeterli alan yaratılması.
- Apikal kanal anatomisinin bütünlüğünün ve konumunun korunması.
- Kök kanal sisteminin ve kök anatomisinin iyatrojenik hasarın önlenmesi.
- Kök kanal dolgusunun kolaylaştırılması.
- Periradiküler dokularda daha fazla tahriş ve/veya enfeksiyondan kaçınma.
- Dişin uzun süreli işlevini sağlamak için sağlam kök dentininin korunması.(5)

Diş Kök Kanalında Şekillendirme Amaçlı Kullanılan İlk Enstrüman Sistemlerinin Tarihsel Gelişimi

Modern diş hekimliğinin kurucularından olan Faucard (6) dişin trenpenasyonu, kök kanallarının şekillendirilmesi ve pulpa dokusunun koterizasyonu hakkında 'Le chirurgien dentiste' adlı kitabında bahsetmiş olsa da kök kanallarının şekillendirilmesi hakkında o zamandan kalma herhangi bir literatür tespit edilememektedir. (5)

Edward Maynard, yuvarlak bir teli çentikleyerek (başlangıçta saat yayları, daha sonra piyano telleri) pulpa dokusunun çıkarılması için küçük iğneler tasarlayarak ilk endodontik el aletlerini geliştirmiş ve bu konuda itibar kazanmış kişidir.(7, 8) 1852'de Arthur, kök kanalını genişletmek için küçük eğeler kullanmıştır(8-11). 1885'te Gates Glidden frezler ve 1915'te K tipi eğeler tanıtılmıştır. Kanal eğelerinin standardizasyonu Trebitsch tarafından 1929 yılında ve yine Ingle tarafından 1958 yılında önerilmiş olmasına rağmen endodontik eğeler için uluslararası standartlar ancak 1974 yılında belirlenebilmiştir.(12)

1892 yılında döner sistemle kullanılabilen enstrümanlar literatürde ilk kez Oltramare(13) tarafından önerilmiştir. Bu literatürde ince dikdörtgen kesite sahip eğelerin kinematik sağlayabilen bir dental el aletine yerleştirilerek kullanımı bildirilmiştir. Bu eğeler kök kanalının girişine pasif olarak yerleştirildikten sonra rotasyon başlatılır. Raporda pulpa dokusunun kök kanalından kolayca çıkarıldığından bahsedilmiştir. Ayrıca eğimli kök kanallarında eğe kırıklarının önlenmesi için sadece ince eğelerin kullanılması gerektiği savunulmaktadır. 1889'da William H. Rollins ilk otomatik kanal şekillendirme cihazını geliştirmiştir. Özel tasarım kanal eğeleri 360 derece rotasyon yapabilen cihaza yerleştirilerek kullanılmaktadır. Kanal eğelerinin kırılmasının önüne geçebilmek adına rotasyonel hız 100 devir/ dakika dır. (14)

1928'de Cursor eğeleme anguldruvası (W&H, Bürmoos, Avusturya) Avusturyalı bir şirket tarafından geliştirilmiştir. Bu cihaz kombine olarak hem rotasyon hem de dikey yönde hareket sağlamaktadır. 1958 yılında dikey salınım kinematığı ile çalışan Racer (W&H, Bürmoos, Avusturya), 1964 yılında 90 derece resiprokal rotasyon kinematığı ile çalışan Giromatic (MicroMega, Besançon, Fransa) cihazlarının tanıtılmasıyla endodontik motor kullanımı Avrupa kıtasında yaygınlaşmıştır. İlerleyen dönemlerde hem dikey hem de 90 derece rotasyon hareketi kinematığına sahip Endo-lift (Sybron Endo, Orange, CA, ABD) cihazı gibi ileri düzey endodontik kinematik kaynağı cihazlar tanıtılmıştır. Tüm bu cihazlar klinisyen tarafından rotasyonel hızın ve vertikal salınım hareketinin sınırlı seviyede değiştirilebilmesine olanak tanımaktadır. Ayrıca tüm bu cihazlarda paslanmaz çelikten üretilen kanal eğeleri kullanılmaktadır.(12, 15)

1984 yılında Levy tarafından önerilen Canal Finder sisteminde (Societe Endo Technic, Münih, Almanya) kanal eğesinin kök kanalı içerisindeki dikey hareketinin genişliği, rotasyon hızına ve kanal içerisindeki eğenin karşılaştığı dirence bağlı olarak değişebilmektedir. Bu özelliği ile kısmen de olsa modifiye bir kinematığe sahip ilk endodontik kinematik kaynağıdır. Kanal eğesinin kanal içerisindeki direnci arttıkça vertikal hareket 90 derece rotasyonel harekete dönüşür. Bu sistemde kök kanal eğesinin kanal içerisindeki hareketinin belirlenmesinde ana etki kök kanalının anatomisi veya en azından kök kanalının çapıdır.(16). Bu sistem haricinde yanal salınım yapan Excalibur (W&H, Bürmoos, Avusturya) veya yukarı yönde kesme kinematığına sahip Endoplaner (Microna, Spreitenbach, İsviçre) cihazları kısmen modifiye edilmiş kinematığe sahip diğer endodontik cihazlara örnektir.(12, 15)

Richman (17) ultrasonik cihazların Endodontide kullanımını tanımlamış olsa da bu tip cihazların 1970'li yıllarda yaygın şekilde kullanılması Martin ve Cunningham'ın yaptığı çalışmalar (18) ile olmuştur. İlk ultrasonik cihaz 1980 yılında, ilk sonik cihaz ise 1984 yılında piyasaya sürülmüştür.(15) Lazer teknolojisine sahip cihazlarla kanal şekillendirme ve dezenfeksiyon işlemlerinin çalışmaları 1971 yılından beri süregelmektedir.(19) Tüm bu sistemlere ek olarak iyonoforez benzeri enstrümanlı veya elektro-fiziksel cihazlar da tanımlanmıştır.(5)

Nikel-titanyumdan alaşımdan üretilen kanal eğeleri ilk defa Walia ve ark. tarafından önerilmiş ve kanal şekillendirmesi üzerinde büyük bir etki bırakmıştır.(20) Endodontik el eğelerinin kullanımı süregelirken döner sistem nikel-titanyum eğelerin geliştirilmesi ve gelişmiş şekillendirme teknikleri ile kanal şekillendirme yöntemlerine yeni bir bakış açısı kazanmıştır.

Endodontide Mekanik Enstrümantasyonda Kullanılan Hareket Teknikleri

i. Apikalden Koronale Uygulanan Şekillendirme Yöntemleri

Bilinen ilk resmi kök kanal şekillendirme yöntemi olan “standart yöntem” Ingle tarafından tanımlanmıştır.(21) Bu yöntemde kullanılan tüm kanal eğeleri çalışma boyunda kullanılır. Böylece kanalın son şekli kullanılan son kanal eğesi tarafından belirlenir. Bu teknikte dar kanallara girilirken lubrikantlı ve ince kanal eğeleriyle kanala giriş sağlandıktan sonra saat kurma hareketi uygulanır. Çalışma boyuna kadar ulaşıldıktan sonra yine saat kurma hareketi veya çeyrek tur çevir çek hareketi ile bir boy büyük kanal eğesinin çalışma boyuna ulaşabileceği kadar genişletme yapılır. Kavramsal olarak genişletme için kullanılan son kanal eğesi kök kanalının son şeklini belirler.(22)

Apikalden koronale uygulanan bir diğer şekillendirme yöntemi 1985 yılında Roane ve Sabala tarafından önerilen “Roane Tekniği” veya daha bilinen adıyla “Balanced Force” tekniğidir.(23) Bu teknikte paslanmaz çelik veya nikel-titanyum alaşımından üretilmiş K-tipi özel eğeler (Flex-R eğeleri) kullanılır. Bu yöntem yerleştirme, kesme ve geri çekme şeklinde 3 basamaktan oluşmaktadır. Kanal eğesi saat yönünde 90 derece çevrilerek kanal içerisine yerleştirilir daha sonra saat yönünün tersine yeterli aksiyel kuvvet uygulanarak çevrilir bu aşamada dentinde kesme işlemi yapılmış olur. Bu işlem sırasında karakteristik çıt sesi duyulur. Daha sonra kanal eğesi tekrar saat yönünde çevrilerek kanaldan çıkartılır.(23) Bu tekniğin başlıca avantajları kanal eğesi tüm kanal uzunluğu boyunca kesme işlemi yapmadığı için eğe ucunun apikal kontrolü iyidir. Kesici olmayan güvenli eğe ucu nedeniyle kanal eğesinin kök kanalı içerisinde merkezlenmesi iyidir, ayrıca kanal eğesine ön eğim verilmesine gerek yoktur.

“Step-back tekniği” ilk kez 1969 yılında WH Clem tarafından önerilmiştir. Daha sonra Weine (25) tarafından geliştirilmiştir. Bu teknikte genişletme fizyolojik foremen apikalden koronale doğrudur, kanal eğesi saat yönünde çevrilerek çevresel eğeleme yapılır. Sıkışan en ince kanal eğesi ile genişletme başlatılır. Arzu edilen apikal genişlik elde edildikten sonra çalışma boyu kademeli olarak kısaltılırken kullanılan aletin kalınlığı kademeli olarak arttırılır böylece kanal genişletildikçe konik bir şekil alır.(26)

ii. Koronalden Apikale Uygulanan Genişletme Yöntemleri

“Step-down” veya “Crown-down” tekniğinde apikalden koronale genişletme yöntemlerinin aksine şekillendirme koronal kısımdan başlar. Step-back yöntemi ilk kez 1982 yılında Georig ve ark. (27) tarafından önerilmiştir. Crown-down yöntemi ise 1984 yılında Morgan ve Montgomery

(28) tarafından önerilmiştir. Bu yöntemlerde ilk önce koronal 1/3 genişletilir, kanal eğeleri kademeli olarak daha apikale ilerletilirken kullanılan eğenin kalınlığı düşürülür. Bu tekniğin amacı, kontamine dentin talaşlarının periapikalden taşmasının önlemesidir.(29)

Kısaca bahsedilen tüm bu teknikler bugün kanal şekillendirilmesinde kullanılmasına rağmen cihaz bağımlı nikel- titanyum alaşımlı kanal eğeleri için koronalden apikale şekillendirme yöntemleri tercih edilmektedir.

Endodontide Mekanik Enstrümantasyonda Kullanılan Cihaz Bağımlı Sistemlerin Hareket Kinematikleri

Cihaz bağımlı sistemlerle kullanılan endodontik eğelerle daha kolay ve daha hızlı enstrümantasyon sağlanmaktadır.(30) Cihaz bağımlı sistemler, otomatik kök kanal şekillendirilmesi, sonik ve ultrasonik sistemler, lazer sistemleri, ve enstrümantal olmayan tekniklerden oluşur.(5)

Geleneksel olarak, kök kanal şekillendirilmesi için paslanmaz çelik alaşımdan üretilen eğeler kullanılmaktaydı. Ancak, bu tip eğeler kök kanal anatomisini orijinal ekseninden uzağa taşıma eğilimindedir.(31) Nikel-titanyum alaşımdan üretilen eğelerin endodontik el aleti olarak kullanılması ilk defa Walia ve ark. tarafından önerilmiştir.(20) Metalürjideki teknolojik gelişmelerle birlikte üreticiler daha kolay, hızlı ve daha iyi şekillendirmeye olanak sağlayan, kırılmalara daha dirençli olan kanal eğeleri geliştirmişlerdir.(5)

Tüm bu teknolojik gelişmelere ek olarak endodontik motor sistemlerinde de ayarlanabilen kinematik, tork ve hız kontrolü gibi ek teknolojik özellikler kazandırılmıştır. Cihaz bağımlı sistemlerin hareket kinematiklerini 5 ana grupta sınıflandırmak mümkündür.

- i. Rotasyonel hareket (sürekli)
 - ii. Asimetrik resiprokasyonel hareket
 - iii. Dikey salınıma ek rotasyonel resiprokasyonel hareket
 - iv. Dikey vibrasyonel hareket (sürekli dikey salınım)
 - v. Rotasyonel harekete ek resiprokasyonel hareket (adaptif hareket)
- (32)

i. Rotasyonel Hareket

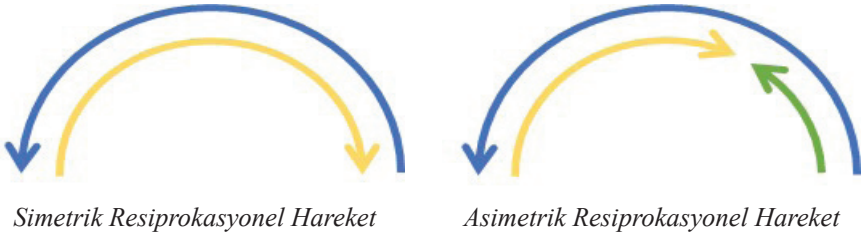
Saat yönünde veya saat yönünün tersinde tek bir yönde sürekli olarak yapılan dönme hareketidir. Günümüzde kullanılan pek çok kanal eğesinin sahip olduğu çalışma kinematiği sürekli rotasyonel harekettir. Farklı kanal eğesi tasarımları sayesinde sürekli rotasyon hareketiyle uyumlu kanal eğeleri sentrik ve eksentrik hareket gösterebilirler.(33) Kanal eğesinin

üzerinde yapılan bu tasarım ile eğenin aktif olan kısmı boyunca ilerleyen hareket dalgaları üretilebilir (eksentrik dönme hareketi). Bu durum endodontik motorların ürettiği kinematikten bağımsız kanal eğesinin tasarımı ile ilgili bir gelişmedir. Kanal eğesinin sahip olduğu merkez dışı çapraz kesit tasarımı sayesinde bu şekilde hareket sergileyebilmektedir. Eksantrik hareket tasarımına sahip kanal eğelerinden bazıları şunlardır: Revo-S (Micro- Mega, Besançon, Fransa), ProTaper Next (Dentsply Maillefer, Ballaigues, İsviçre), OneCurve (MicroMega, Besançon, Fransa) ve TRUS-hape 3D Conforming sistemi (Dentsply Maillefer, Ballaigues, İsviçre).(32)

ii. Asimetrik Resiprokasyonel Hareket

1960'larda endodontik kinematik sağlayan döner sistemlerde kullanılan eğelerin şekillendirme ve güvenli kullanım özelliklerini geliştirebilmek için karşılıklı 90 derece açılarla rotasyonel hareket kinematiğine (simetrik resiprokal hareket) sahip cihazlar üretilmiştir.(34) Bu sistemlerden, daha fazla iyatrojenik hataya ve şekillendirme başarısızlığına neden olmasından dolayı vazgeçilmiştir.(35)

Şekil 1. Simetrik ve Asimetrik Resiprokasyonel Hareket



İlerleyen dönemlerde, kullanılan döner sistem eğelerin dayanıklılık limitini arttırmak için karşılıklı rotasyonel hareketin farklı açılar ile sınırlandırılmasıyla asimetrik resiprokal hareket diye tanımlayabileceğimiz bir kinematik geliştirilmiştir.(36) (Şekil 1.) Tek bir döner sistem kanal eğesi ile birlikte asimetrik resiprokasyon kinematiğinin kullanılmasını ilk defa Yared önermiştir.(36). Balanced-forced tekniğinden temel alınan asimetrik resiprokasyon kinematiği ilk defa ProTaper F2 (Dentsply Sirona, Ballaigues, İsviçre) döner sistem eğesine 144 derece saat yönünde 72 derece saat yönünün tersine 400 devir /dakika hızda rotasyon hareketi yaptırılarak kullanılmıştır.(36) Bu sistemde kanal eğesinin 360 derecelik tam turunu tamamlayabilmesi için 5 asimetrik resiprokasyon döngüsünü tamamlaması gerekir. Bu kinematik tekniğiyle amaçlanan kanal eğesinin burkulma tipi elastik limitlerinin aşılmaması ve şekillendirme prosedürünün güvenliğinin artırılmasıdır. Ayrıca çalışma süresini kısaltmak ve maliyeti düşürmek de hedeflenmektedir.(36, 37)

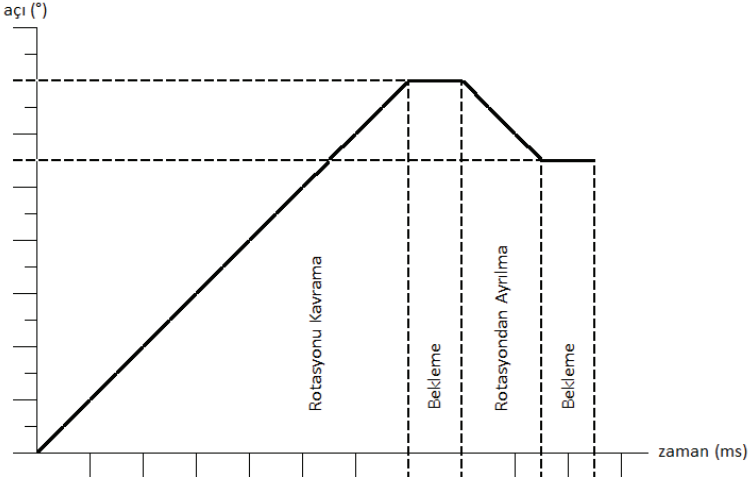
Bu yeni asimetrik hareket kinematığı, resiprokal tek eğe sistemlerinin geliştirilmesine yol açmıştır. Böylece kök kanalının tam uzunlukta şekillendirilebilmesi için yalnızca bir eğenin gerekli olduğu yeni bir teknik geliştirilmiştir.(38) Bu teknik sayesinde WaveOne (Dentsply Sirona, Ballaigues, İsviçre) ve Reciproc (VDW, Münih, Almanya) gibi tek eğeli asimetrik resiprokasyon kinematığına sahip sistemler tanıtılmıştır. Bu sistemlerin eğeleri özel tasarımları sayesinde saat yönü tersine hareket ederken dentinde kesme işlemi gerçekleştirirken, saat yönüne dönüşlerde ise herhangi bir kesme işlemi olmadığı için tork yükü oluşmamaktadır. Eğeler 150 derece saat yönünün tersine 30 derece saat yönünde dönüş yapacak şekilde çalışır. Respiroc için 300 devir/dakika Waveone için 350 devir/dakika dönüş hızı ortalaması belirlenmiştir.(39) Resiprokal kinematikte çalışan bu eğeler dışındaki tüm eğe sistemleri saat yönünde dönüşlerde dentinde kesme yapmaktadır. Bu yüzden klinisyen asimetrik resiprokasyon kinematığı ile çalışan eğeleri sürekli rotasyon kinematığıyla kullandığında veya saat yönünde dönüşte dentini kesen diğer eğe sistemlerine ait eğeleri resiprokasyon kinematığında kullanıldığında (saat yönü tersine dönüş açısı saat yönünde dönüş açısından büyüktür) kullanılan eğe hem kanal içerisinde penetrasyon sağlayamaz hem de dentinde herhangi bir kesme işlemi yapamaz.(32)

Resiprokasyon kinematığını üreten endodontik cihazlar “açık” ve “kapalı” motor sistemine sahip olmasına göre 2 grupta sınıflandırılır. Dönüş açısı ve hız değerlerinin klinisyen tarafından değiştirilemediği motorlar kapalı resiprokal endodontik motor olarak adlandırılır. Örnek olarak Silver veya Gold Reciproc Sistemi (VDW GmbH, Münih, Almanya), XS-mart Plus (Dentsply Sirona, Ballaigues, İsviçre), Elements Motor (Kavo Kerr, Orange, CA, ABD), ATR Technika (Dentsply, La Pistoia, İtalya). WaveOne (Dentsply Sirona, Ballaigues, İsviçre) ve Reciproc (VDW, Münih, Almanya) endodontik eğeleri özel kinematik hareketi kullanarak şekillendirme sağladıkları için kapalı resiprokal sistemlerinde kullanılmaktadır. Farklı bir tork ve dönüş açısına sahip endodontik cihazda bu tür eğe sistemleri kullanılamamaktadır. Açık resiprokal motor sistemlerinde ise dönüş açıları ve dönüş hızı gibi değerler klinisyen tarafından değiştirilebilmektedir. Örnek olarak iEndo Dual (Acteon, Merignac, Fransa), E-Connect S Changzhou Sifary Medical Technology Co, Çin), ATR Vision (ATR, Pistoia, İtalya), SAF proSystem (ReDent-Nova, Ra'nana, İsrail) verilebilir.(32) Klinisyen kullanacağı endodontik motoru veya eğe sistemini seçerken bu farklılığa dikkat etmelidir.

Asimetrik resiprokasyonel hareket, sabit ivmeyle çalışan sürekli rotasyon hareketinden daha kompleks özelliklere sahiptir.(40, 41) yapılan kinematik analizlerde asimetrik resiprokal analiz için 4 ayrı faz tanımlanmıştır. Bunlar (Şekil 2):

1. Rotasyonu Kavrama Süresi
2. Rotasyondan Sonraki Bekleme Süresi
3. Rotasyondan Ayrılma Süresi
4. Rotasyondan Ayrılmadan Sonra Geçen Bekleme Süresi Şeklinde-
dir.(40, 42, 43)

Şekil 2. *Asimetrik Resiprokasyonel Hareket Fazları*



Yapılan otomatik kinematik analiz çalışmasında, endodontik asimetrik resiprokal hareketin bu fazların dışında farklı kompleks ivmelenme, yavaşlama, duraksama özelliklerinin olduğu da rapor edilmiştir.(42)

Asimetrik resiprokal harekette karşılıklı açılar arasındaki fark azaldıkça, şekillendirme süresi artsa da kullanılan kanal eğesinde daha yüksek döngüsel direnç oluşmakta ve eğenin transportasyonu azalmaktadır. (44) Bu yüzden endodontik şekillendirme için önerilen her yeni kinematik sisteminin değerlerinin bilinmesi klinik açıdan önemlidir.

iii. Dikey Salınıma Ek Rotasyonel Resiprokal Hareket

Geçmiş zamanda paslanmaz çelik alaşımdan eğeler ile kullanılmak üzere üretilen, hem yukarı aşağı yönde hareket hem de çeyrek tur dönüş kinematiği üretebilen endodontik cihazlar (örn. Canal Finder System: Societe Endo Technic, Zürih, İsviçre; Endolift: SybronEndo) üretilmiştir. Bu cihazlar paslanmaz çelik eğeler ile kullanılmak üzere üretilmiş olsa da, nikel- titanyum alaşımdan üretilmiş eğelerle kullanılabilen Canal Finder sisteminin yeni versiyonu olarak EndoPulse (Societe Endo Technic, Zürih, İsviçre) sistemi geliştirilmiştir.(32) Bu kinematik hareketi üreten cihazların klinik kullanımını günümüzde çok bulunmamaktadır.

iv. Dikey Vibrasyonel Hareket (Sürekli Dikey Salınım)

2010 yılında tanıtılan Self-Adjusting File sistem (SAF) (Re-Dent-Nova) sürekli dikey salınım kinematığının ilk temsilcisidir. Endodontik şekillendirme için kullanılan endodontik eğe hafif aşındırıcılığa sahip ağ şeklinde tasarlanmıştır. Şekillendirme aletin sürekli titreşim halindeyken ileri geri rendeleme hareketi yapmasıyla sağlanır. Şekillendirme sırasında endodontik eğenin boşluklu yapısı sayesinde sürekli irrigasyon yapılabilir. (45)

v. Rotasyonel Harekete Ek Resiprokasyonel Hareket (Adaptif Hareket)

Asimetrik resiprokal hareket kinematığıyla çalışan endodontik eğelerin kesme etkinliği sürekli rotasyon kinematığı ile çalışan endodontik eğelere göre daha azdır. Bu duruma bağlı olarak kanal içinden debris kaldırma etkinliği de daha az olmaktadır, dolayısıyla eğenin yivlerinin dentin debris ile dolması eğe üzerine daha fazla torsiyonel stres ve tork iletilmesine neden olur. Bu olumsuzlukları azaltmak için literatürde yapılan bazı çalışmalarda WaveOne veya Reciproc döner eğe sistemlerinin kullanımından önce sürekli rotasyon kinematığı ile çalışan ön genişletme (glide-path) eğelerinin kullanılması önerilmiştir. Ancak bu durumda şekillendirme sistemi tek eğeli olmaktan uzaklaşmakta daha kompleks ve maliyetli hale gelmektedir. (46,47)

2013 yılında Kavo Kerr tarafından tanıtılan Elements Motor (Kavo Kerr, Orange, CA, ABD) hem sürekli rotasyonel hareketin hem de asimetrik resiprokal hareketin avantajlarını birleştiren adaptif hareket kinematığı ile çalışan endodontik cihazını tanıtmıştır. Bu kinematığı üreten ilk temsilcisidir. Üretici firmanın açıkladığına göre bu kapalı sisteme sahip endodontik cihaz kullanılan endodontik eğenin üzerinde stres yükü olmadığı (veya minimum stres altında) kesintili bir sürekli rotasyon hareketine sahiptir. Eğe 600 derece saat yönünde dönüş yaptıktan sonra durmakta (0 derece duraksama) daha sonra tekrar saat yönünde dönüşüne devam etmektedir. Eğe kök kanal dolgusuna veya dentine saplandığında eğe üzerinde artan stres nedeniyle asimetrik resiprokasyon hareketine geçiş yapmaktadır. Yüke bağlı olarak değişen bu kinematikte eğe 370 derece saat yönünde dönüş yaparak dentini keser 50 derece saat yönünün tersine dönüş yaparak hareketini tamamlar. Endodontik eğenin üzerine gelen yükteki değişikliğe bağımlı olarak adaptif hareket kinematığı belirlenmektedir. Dönüş hızı hakkında üretici firma tarafından bir açıklama yapılmamıştır. (48)

Hibrit yapıda kinematik üreten bir diğer endodontik motor Root ZX II OTR (Morita, Japonya) tarafından piyasaya sürülmüştür. Bu cihaz eğe dönüşü sırasında torkun otomatik olarak ölçüldüğü, düşük hızlı bir endo-

dentik motordur. Üretici firma, şekillendirme yapılırken eğenin üzerine gelen tork, ayar değerinden düşük ise eğenin dentini kesme yönünde dönüşünü devam ettirdiğini, ancak şekillendirme sırasında ayarlanan tork değeri aşılsa eğenin dönüşünü 90 derece tersine çevirdiğini ve ardından dentini kesme yönünde dönüşüne devam ettiğini bildirmektedir. Klinisyen ihtiyaç duyduğunda sürekli rotasyonun avantajlarından faydalanabildiği gibi yüksek tork altında asimetrik resiprokasyon hareketi aktive olmaktadır. Eğe üzerinde gelen tork yükü ayarlanan tork değerinden yüksek olmaya devam ettiği sürece cihaz asimetrik resiprokal hareket üretmeye devam etmektedir.(49)

Çeşitli araştırmacıların yaptığı araştırmalarda asimetrik resiprokasyon üreten cihazların açıklanan ve gerçel değerleri arasında farklılıklar saptanmıştır. Özellikle hareket geçişleri sırasında bekleme, istenen hıza ivmelenme ve yavaşlama fazlarında önemli farklılıklar bulunmuştur. Bu durum kullanılan endodontik eğelerin etkinliğinde önemli bir rol oynamaktadır.(40-43, 50)

Sonuç

Kök kanal tedavisinin en önemli basamaklarından biri olan şekillendirme aşamasında kullanılan eğe sistemi kadar eğe sistemiyle birlikte kullanılan kinematik de büyük önem arz etmektedir. Literatürde, kullanılan kinematığın apikalden taşan debris miktarı, kullanılan endodontik eğenin kesme etkinliği ile birlikte döngüsel ve torsiyonel yorgunluğu, kök kanal sisteminin düzleşme ve transportasyonu üzerinde direk etkisi olduğu bilinmektedir. Gelişen teknolojiler doğrultusunda akademik araştırmaların yanı sıra üretici firmaların da bu konuda çalışmaları devam etmekte olup, son kullanıcı olan klinisyenlerin ilgili gelişmeleri klinik başarıları açısından takip etmeleri tavsiye edilmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Metzger Z, Solomonov M, Kfir A. The role of mechanical instrumentation in the cleaning of root canals. *J Endod* 2013;29(1):87-109.
- 2- Friedman S. Prognosis of initial endodontic therapy. *J Endod* 2002;2(1):59-88.
- 3- Peters OA. Current challenges and concepts in the preparation of root canal systems: a review. *Endod* 2004;30(8):559-567.
- 4- Ruddle C. Endodontic disinfection-tsunami irrigation. *Saudi Endod J* 2015;5(1):1.
- 5- Hülsmann M, Peters OA, Dummer PM. Mechanical preparation of root canals: shaping goals, techniques and means. *Endod Topics* 2005;10(1):30-76.
- 6- Fauchard P. (1733) *Tractat von den Za"hnen*. Heidelberg:Reprint Hu"t-hig-Verlag, 1984.
- 7- Grossman LI. Endodontics 1776–1976: a bicentennial history against the background of general dentistry. *J Am Dent Assoc* 1976; 93: 78–87.
- 8- Bellizzi R, Cruse WP. A historic review of endodontics, 1689–1963, Part III. *J Endod* 1980; 6: 576–580.
- 9- Anthony LP, Grossman LI. A brief history of root canal therapy in the United States. *J Am Dent Assoc* 1945; 32: 43–50.
- 10- Curson I. History and endodontics. *Dent Pract* 1965; 15: 435–439.
- 11- Grossman LI. Pioneers in endodontics. *J Endod* 1987; 13: 409–415.
- 12- Hülsmann M. Zur Geschichte der Wurzelkanalaufbereitung. *Endod* 1996;5:97-112.
- 13- Plötzliche O. Exstirpation der Zahnpulpa mittels einer durch die Bohrmaschine in Rotation versetzten Nadel. *Dtsch Monatsschr Zahnheilk* 1892;32:407-409.
- 14- Milas VB. History. In: Cohen R, Burns R, eds. *Pathways of the Pulp*, 4th edn. St Louis, MO: C.V. Mosby, 1987: 619–634
- 15- Hülsmann M. Entwicklung einer Methodik zur standardisierten Überprüfung verschiedener Aufbereitungsparameter und vergleichende In-vitro-Untersuchung unterschiedlicher Systeme zur maschinellen Wurzelkanalaufbereitung. QuintessenceVerlag; 2000.
- 16- Levy G. Une nouvelle instrumentation pur realiser mecaniquement l'ensemble de la procedure endodontique: le canal finder. *Rev Franc Endod* 1984;3(2):11-18.
- 17- Richman MJ. The use of ultrasonics in root canal therapy and root resection. *J Dent Med* 1957; 12:12–18.
- 18- Martin H, Cunningham WT. Endosonics – the ultrasonic synergistic system of endodontics. *Endod Dent Traumatol* 1985; 1: 201–206.

- 19- Weichman JA, Johnson FM. Laser use in endodontics: a preliminary investigation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1971;31(3):416-420.
- 20- Walia H, Brantley WA, Gerstein H. An initial investigation of the bending and torsional properties of Nitinol root canal files. *J Endod* 1988;14(7):346-351.
- 21- Ingle JI. A standardized endodontic technique utilizing newly designed instruments and filling materials. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1961;14(1):83-91.
- 22- Hargreaves KM, Berman LH. Cleaning and Shaping the Root Canal System. Peters OA, Peters CI, Basrani B. Cohen's Pathways of the Pulp. 11th ed. St. Louis. Elsevier; 2016. p:209-279.
- 23- Roane JB, Sabala CL, Duncanson Jr MG. The "balanced force" concept for instrumentation of curved canals. *J Endod* 1985;11(5):203-211.
- 24- Ruddle C. Cleaning and shaping the root canal system. In: Cohen S, Burns R, eds. *Pathways of the Pulp*, 8th edn. St Louis, MO: Mosby, 2002: 231-292.
- 25- Weine, F. S. "Endodontic therapy 4th ed St." Louis, CV Mosby 2 1989: 221-369
- 26- Weine, Franklin S., Robert F. Kelly, and Peter J. Lio. "The effect of preparation procedures on original canal shape and on apical foramen shape." *Journal of endodontics* 1.8 (1975): 255-262.
- 27- Goerig, Albert C., Robert J. Michelich, and Howard H. Schultz. "Instrumentation of root canals in molar using the step-down technique." *Journal of Endodontics* 8.12 (1982): 550-554.
- 28- Morgan, Leslie F., and Steve Montgomery. "An evaluation of the crown-down pressureless technique." *Journal of Endodontics* 10.10 (1984): 491-498.
- 29- Ruiz-Hubard, Eduardo E., James L. Gutmann, and Martin J. Wagner. "A quantitative assessment of canal debris forced periapically during root canal instrumentation using two different techniques." *Journal of endodontics* 13.12 (1987): 554-558.
- 30- Schäfer, Edgar, Udo Schulz-Bongert, and Gabriel Tulus. "Comparison of hand stainless steel and nickel titanium rotary instrumentation: a clinical study." *Journal of endodontics* 30.6 (2004): 432-435.
- 31- Cheung, Gary SP, and Christopher SY Liu. "A retrospective study of endodontic treatment outcome between nickel-titanium rotary and stainless steel hand filing techniques." *Journal of endodontics* 35.7 (2009): 938-943.
- 32- Çapar I, Arslan H. A review of instrumentation kinematics of engine-driven nickel-titanium instruments. *Int Endod J* 2016;49(2):119-135.
- 33- Diemer F, Michetti J, Mallet J-P, Piquet R. Effect of asymmetry on the behavior of prototype rotary triple helix root canal instruments. *J Endod* 2013;39(6):829-832.

- 34- Frank, Alfred L. "An evaluation of the Giromatic endodontic handpiece." *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* 24.3 (1967): 419-421.
- 35- Weine FS, Kelly RF, Bray KE. Effect of preparation with endodontic handpieces on original canal shape. *J Endod* 1976;2(10):298-303.
- 36- Yared G. Canal preparation using only one Ni-Ti rotary instrument: preliminary observations. *Int Endod J* 2008;41(4):339-344.
- 37- Kim J-W, Ha J-H, Cheung GS-P, Versluis A, Kwak S-W, Kim H-C. Safety of the factory preset rotation angle of reciprocating instruments. *J Endod* 2014;40(10):1671-1675.
- 38- Grande, Nicola Maria, et al. "The reciprocating movement in endodontics." *Endodontic practice* (2016): 28-33.
- 39- Webber, Julian. "Shaping canals with confidence: WaveOne GOLD single-file reciprocating system." *Roots* 1.3 (2015): 34-40.
- 40- Fidler A. Kinematics of 2 reciprocating endodontic motors: the difference between actual and set values. *J Endod* 2014;40(7):990-994.
- 41- Fidler A, Orhan EO, Irmak Ö. Computer-Aided Phase Identification and Frame-To-Frame Analysis of Endodontic Asymmetric Reciprocation Rotation: A Preliminary Study. *Image Anal Stereol* 2020;39(2):91-99.
- 42- Irmak Ö, Orhan EO. Kinematic analysis of new and used reciprocating endodontic motors in 2 different modes. *Int J Artif Organs* 2018;41(1):17-22.
- 43- Orhan E, Irmak O, Ertuğrul I. Kinematics of a novel reciprocating endodontic handpiece. *Int Endod J* 2019;52(8):1235-1243.
- 44- Saber SEDM, El Sadat SMA. Effect of altering the reciprocation range on the fatigue life and the shaping ability of WaveOne nickel-titanium instruments. *J Endod* 2013;39(5):685-688.
- 45- Metzger, Zvi, et al. "The self-adjusting file (SAF). Part 1: respecting the root canal anatomy—a new concept of endodontic files and its implementation." *Journal of Endodontics* 36.4 (2010): 679-690.
- 46- Berutti E, Paolino DS, Chiandussi G, Alovisi M, Cantatore G, Castellucci A, Pasqualini D. Root canal anatomy preservation of WaveOne reciprocating files with or without glide path. *J Endod.* 2012 Jan;38(1):101-4.
- 47- Gambarini G, Glassman G. TF Adaptive: A Novel Approach to Nickel-Titanium Instrumentation. "Rotary when you want it, Reciprocation when you need it". *Oral Health Dental Journal*, May 2013, 22-30.
- 48- TF Adaptive. Erişim Adresi: http://axis.sybronendo.com/tfadaptive_confidence#tab2.
- 49- Morita Root ZX II OTR Module. Erişim adresi: <https://www.morita.com/america/en/products/endodontic-systems/apex-location-and-canal-preparation-systems/root-zx-ii-otr-module/?tab=downloads>
- 50- Orhan, Ekim Onur, Duygu Bahadır, and Ozgur Irmak. "Kinematics of "Adaptive Motion" under Constant Torque Values." *Journal of Endodontics* 48.3 (2022): 355-361.



BÖLÜM 18

TİROİD FIRTINASI

Hüsniye Başer¹

¹ Doç. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, drhusniyebaser@yahoo.com.tr
ORCID: 0000-0002-6371-2959

Giriş

Tiroid fırtınası veya tiroid krizi, günümüzde nadir görülen, tirotoksikozun en şiddetli klinik halidir. Çoğunlukla önceden var olan hipertiroidizmin alevlenmesi durumudur. Yoğun bakım koşullarında takibi ve agresif tedaviyi gerektirir. Tanıyı öngörecektir spesifik laboratuvar testleri yoktur ve bu nedenle tanı tamamen klinik özelliklere dayanmaktadır.

Tiroid fırtınası genellikle Graves hastalığı olan olgularda görülse de, nadiren toksik adenom veya toksik multinodüler guatr vakalarında ya da diğer tirotoksikoz nedenlerinde de görülebilir. Başta enfeksiyonlar olmak üzere, akut miyokard enfarktüsü, konjestif kap yetmezliği, ciddi tirotoksik iken geçirilen tiroid dışı cerrahiler, travma, antitiroid ilaçların düzensiz kullanılması veya kesilmesi, radyoaktif iyot tedavisi, iyot içeren radyokontrast ajanlar, gebelik ve doğum gibi birçok sebep tiroid fırtınası oluşumu tetikleyebilir (1) (Tablo 1). Nadiren herhangi bir tetikleyici faktör olmaksızın tedavi edilmemiş bir tirotoksikozun ilk belirtisi olabilir.

Tablo 1. Tiroid fırtınası gelişimine neden olabilecek olaylar

Enfeksiyonlar
Diğer akut medikal hastalıklar
Akut emosyonel stres
Akut psikoz
Tiroid dışı cerrahiler
Doğum
Travma
Antitiroid ilaçların kesilmesi
Metastatik diferansiye tiroid kanseri
Radyoaktif iyot tedavisi sonrası
Yüksek doz iyot alımı sonrası
Tiroidektomi sonrası
İyot içeren radyokontrast ajanlar
Nadiren tiroid fırtınasına neden olabilecek durumlar
Tiroid glandının güçlü palpasyonu
Subakut tiroidit
Tiroidin aşırı dozu (tirotoksikozis faktisia)
Aspirin intoksikasyonu
Mol hidatiform
Organofosfat intoksikasyonu
Nörotoksinler
Sitotoksik kemoterapi

Tiroid fırtınasına bağlı mortalite, çabuk tanı ve agresif tedaviler sayesinde günümüzde oldukça azalmıştır. Bu hastalarda başlıca mortalite nedenleri hipertermi, kalp yetmezliği, şok ve çoklu organ yetmezlikleridir.

Patogenez

Bir hastada komplike olmamış hipertiroididen tirotoksik fırtınaya geçişin altında yatan patofizyolojik mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Ancak tiroid fırtınası öncesinde ortaya çıkan ve tiroid fırtınasını hızlandırıyor gibi görünen bir dizi klinik durum bulunmaktadır. Radyoaktif iyot tedavisi sonrasında tiroid bezinden akut hormon salınımı veya fazla miktarda tiroid hormonu alınmasından kaynaklanan iyatrojenik tirotoksikoz, metimazol veya propiltiourasil tedavilerinin bırakılması gibi istisnai durumlar dışında tiroid hormon düzeyleri diğer tirotoksik durumlardan farklı değildir. Bu nedenle tiroid fırtınasının daha fazla tiroid hormonu sentez ve salgılanmasına bağlı olmadığı düşünülmektedir (2).

Klinik bulgular

Tiroid fırtınasının klinik bulguları arasında ateş tipiktir ve 41°C' e kadar yükselebilir. Taşikardi, titreme, bulantı ve kusma, ishal, dehidratasyon, huzursuzluk, ajitasyon, deliryum veya koma görülebilir.

Taşiaritmiler ve atriyal fibrilasyon, önceden kalp hastalığı öyküsü olmayan kişilerde bile konjestif kalp yetmezliği görülebilir. Kalp yetmezliğine bağlı konjestif hepatomegali ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluklar oluşabilir. Periferik ödem, solunum sıkıntısı olabilir. Hepatik nekroz ve sarılık görülebilir. Hipertiroidizmde artmış nabız basıncı ve sistolik hipertansiyon yaygın olmasına rağmen, ishal, kusma ve ateş nedeniyle hacim kaybının olması postural hipotansiyona yol açabilir. Çok ciddi vakalarda vasküler kollaps görülebilir. Ayrıca dehidratasyona sekonder prerenal azotemi görülebilir. Eğer hastada altta yatan bir enfeksiyon var ise klinik bulgular baskılanabilir.

Hastalarda bulantı, kusma, ishal, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma dışında karın ağrısı, akut karın yada splenomegali gibi gastrointestinal sistem bulguları görülebilir.

Tiroid fırtınası ilerledikçe, artan ajitasyon, konfüzyon, paranoid düşünce, psikoz ve koma gibi merkezi sinir sistemi işlev bozukluğu semptomları ortaya çıkabilir (3). Hastalar başlangıçta bile psikoz ile başvurabilir.

Nadiren tiroid fırtınası, aşırı zayıflık, duygusal ilgisizlik ve kafa karışıklığı hali, ateşin düşük olması ya da olmaması şeklinde seyreden apatektik form şeklinde görülebilir.

Tanı ve laboratuvar

Tiroid fırtınası tanısı, biyokimyasal hipertiroidizmi olan hastalarda şiddetli ve yaşamı tehdit eden semptomların varlığına dayanır. Hastalarda kilo kaybı, tremor, taşikardi, guatr ve proptosis gibi hipertiroidizmin belirtisi ve semptomlarının çoğu mevcuttur. Tirotoksikoz ile birlikte anormal

santral sinir sistemi bulguları, ateş, taşikardi, bulantı, kusma, ishal bulunması ve konjestif kalp yetmezliği bulgularının bulunması tanıda değerlidir.

Laboratuvarda serbest tiroksin (T4) ve mümkünse serbest triiyodotironin (T3) ölçülmelidir. T3 düzeyleri, ötiroid hasta sendromu nedeniyle, hastalığın ciddiyetine bağlı olarak düşük olabilir (4). Tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyleri baskılıdır. Tiroid fırtınası olan hastalardaki serbest T4 ve serbest T3 düzeyleri diğer tirotoksikozlu hastalardan daha yüksek değildir (2). Elektrolitler, kan üre nitrojeni, glukoz, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, plazma kortizol ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) düzeyleri ölçülmelidir. Hiponatremi, hiperkalemi ve hiperkalsemi varlığında eşlik edebilecek adrenal yetmezlik olasılığı dikkate alınmalıdır (5). İnsülin salgılanmasının katekolamin kaynaklı inhibisyonuna ve artan glikojenolize bağlı olarak hafif hiperglisemi, hemokonsantrasyon ve artmış kemik rezorpsiyonuna bağlı olarak hiperkalsemi görülebilir (3). Hipermetabolik durum nedeniyle lipoliz ve ketogenezin artması ve karaciğerde laktik asid klirensinin azalması sonucu laktik asidoz ve ketoasidoz gelişebilir. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde anormallikler, lökositoz veya lökopeni görülebilecek diğer laboratuvar bulguları arasındadır.

Tiroid fırtınasının şiddetini değerlendirmek ve tiroid fırtınası olasılığını belirlemek için çeşitli ölçekler kullanılır (6, 7) (Tablo 2 ve Tablo 3). Burch ve Wartofsky ölçeğinde, termoregülasyonda bozulma, ateş, kardiyovasküler bulgular (taşikardi, atriyal fibrilasyon, konjestif kalp yetmezliği), gastrointestinal ve hepatik disfonksiyon, santral sinir sistemi bozukluklarının varlığı veya yokluğuna göre puanlama yapılır ve >45 puan 'tiroid fırtınası', 25-44 puan 'yaklaşan tiroid fırtınası' olarak sınıflandırılır. Skor <25 puan ise tiroid fırtınası olası değildir (6). Santral sinir sistemi bulguları, ateş, taşikardi, konjestif kalp yetmezliği ve gastrointestinal belirtiler gibi benzer klinik bulguları esas alan diğer tanı yöntemlerinin tanı koyma duyarlılığı daha düşük olabilir (8).

Tablo 2. Tiroid krizi tanısında Burch- Wartofsky puanlama tablosu

Termoregülatuar bozukluk	Puan
Ateş (°C)	
37.2-37.7	5
37.8-38.3	10
38.4-38.8	15
38.9-39.3	20
39.4-39.9	25
≥40	30
Santral sinir sistemi etkileri	
Yok	0
Hafif ajitasyon	10

Deliryum, psikoz, letarji	20
Nöbet ya da koma	30
Gastrointestinal disfonksiyon	
Yok	0
Diyare, bulantı, kusma veya abdominal ağrı	10
Açıklanamayan sarılık	20
Kardiyovasküler disfonksiyon	
Taşikardi (atım /dakika)	
90-109	5
110-119	10
120-129	15
130-139	20
≥140	25
Konjestif kalp yetmezliği	
Yok	0
Hafif (ödem)	5
Orta (bazallerde ral)	10
Ciddi (pulmoner ödem)	15
Atriyal fibrilasyon	
Yok	0
Var	10
Tetikleyici olay öyküsü (cerrahi, enfeksiyon...)	
Yok	0
Var	10

Tablo 3. Japon Tiroid Birliğinin Tiroid Fırtınası Tanı Kriterleri

Tanı için ön koşul		
Yüksek serbest T3 veya serbest T4 düzeylerinin olduğu tirotoksikoz varlığı		
Semptomlar		
1.Santral sinir sistemi bulguları (huzursuzluk, deliryum, psikoz, mental bozukluk, letarji, somnolans, koma)		
2. Ateş ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)		
3. Taşikardi (≥ 130 atım/dk veya atriyal fibrilasyonda kalp hızı ≥ 130 atım/dk)		
4. Konjestif kalp yetmezliği bulguları (pulmoner ödem, ral, kardiyojenik şok veya New York Kalp Cemiyetine göre sınıf IV veya Killip Sınıflamasına göre sınıf ≥ 3 kalp yetmezliği)		
5.Gastrointestinal/ hepatik bulgular (bulantı, kusma, diyare veya total bilirubin ≥ 3 mg/dl)		
Tanı		
Tiroid fırtınası evreleri	Özelliklerin kombinasyonu	Tanı için gerekenler

TF1	İlk kombinasyon	Tirotoksikoz + en az bir santral sinir sistemi bulgusu + ateş, taşikardi, konjestif kalp yetmezliği veya gastrointestinal/ hepatik bulgular
TF2	Alternatif kombinasyon	Tirotoksikoz + ateş, gastrointestinal/ hepatik bulgular, konjestif kalp yetmezliği bulguları veya taşikardinin arasından en az üçünün kombinasyonu
TF1	İlk kombinasyon	Tirotoksikoz + ateş, taşikardi, konjestif kalp yetmezliği veya gastrointestinal/ hepatik belirtiler arasından ikisinin kombinasyonu
TF2	Alternatif kombinasyon	TF1 tanısını karşılayan ancak serum serbest T3 veya serbest T4 düzeyi bulunmayan hastalar

T3: triiodotironin, T4: tiroksin, TF: tiroid fırtınası, TF1: kesin TF, TF2: şüpheli TF

Tedavi

Tiroid fırtınası, yoğun bakım ünitesinde takip ve tedavisi gereken tıbbi acil durumdur. Tedavi için farklı etki mekanizmalarına sahip çok sayıda ilacın birlikte kullanılması gerekir. Bu amaçla adrenerjik tonus artışının neden olduğu semptom ve bulguları kontrol etmek için beta bloker tedavisi, yeni tiroid hormon sentezini azaltmak için tionamidler, tiroid bezinden hormon salınımını engellemek için iyot solüsyonu, T4'ün T3'e periferik dönüşümünü engellemek için iyotlu radyokontrast maddeler, yine periferik T4-T3 dönüşümünü azaltmak, vazomotor stabiliteyi artırmak, Graves hastalığındaki otoimmün süreci azaltmak ve muhtemelen ilişkili rölatif adrenal yetmezliği tedavi etmek için glukokortikoidler, ciddi vakalarda tiroid hormonlarının enterohepatik geri dönüşümünü azaltmak için safra asidi bağlayıcı ajanlar kullanılabilir (Tablo 4).

Tedavi sırasında enfeksiyon gibi altta yatan tetikleyici bir faktör var ise mutlaka tedavi edilmesi, kültür sonuçları çıkan kadar ampirik, geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması gerekir. Destekleyici tedavi olarak, sıvı ve elektrolit replasmanı, oksijen tedavisi, hafif sedasyon, gerekli ise beslenme desteği ve vitaminler kullanılabilir. Aspirin T4'ün plazmadaki bağlayıcı proteinlerine bağlanmasını engelleyip serbest T4 düzeylerinde artışa neden olabilir. Bu nedenle ateş kontrolünde aspirin yerine soğutma battaniyeleri veya asetaminofen tercih edilmelidir. Hasta oral yoldan tedaviyi alamayacak ise nazogastrik tüple veya intavenöz yolla tedaviler uygulanabilir (9,10).

Tionamidler

Tionamidler, uygulamadan sonraki birkaç saat içinde tiroid hormonu sentezini bloke ederler. Ancak daha önce sentezlenmiş tiroid hormonunun salınımına etki etmezler. T4'ün T3'e periferik dönüşümünü de engellediği ve bu sayede daha hızlı bir şekilde serum T3 düzeylerini düşürebildiği için öncelikle propiltiourasil (PTU) tercih edilir. Tiroid fırtınası olan hastalarda her 4 saatte bir oral 200 mg PTU veya her 4-6 saatte bir oral 20 mg metimazol başlanır. PTU başlanan hastalarda, daha az hepatotoksik olduğu için taburcu edilmeden önce metimazole geçilmelidir.

İyot tedavisi

Thionamidler ile tiroid hormon sentezi bloke edildikten sonra önceden depolanmış tiroid hormonunun dolaşıma salınmasının engellenmesi gerekir (11). Bu amaçla PTU veya metimazol başlandıktan sonra tedaviye iyodür eklenmelidir. Başlangıçta tirotoksikoz etyolojisi çoğunlukla belirsiz olduğundan toksik adenomu veya toksik multinodüler guatrı olan hastalarda iyotun yeni hormon sentezi için substrat olarak kullanılmasını önlemek amacıyla tionamidlerden en az bir saat sonra verilmelidir. Saatler içinde tiroid hormonlarının bezden salınımını önlerler. Lugol çözeltisi (potasyum iyodür-iyot) oral günde üç kez 10 damla (6.25 mg iyodür/iyot/damla) veya satüre potasyum iyodür (SSKI) 6 saatte bir 5 damla (50 mg iyodür/damla) şeklinde uygulanır (12). Hastalarda klinik olarak iyileşme sağlandıktan sonra iyot tedavisi kesilebilir.

İyotlu radyokontrast ajanlar

Önceki yıllarda hipertiroidizmi tedavi etmek için kullanılan iyotlu radyokontrast ajanlar birçok ülkede mevcut değildir. Oral kolesistografi için kullanılan iyopanoik asit ve diğer iyotlu radyokontrast ajanlar hipertiroidizmi tedavi etmek için kullanılmıştır, ancak bunların tiroid fırtınasındaki etkinlikleri hakkında çok az veri bulunmaktadır. T4'ün T3'e dönüşümünü inhibe ederler. Ayrıca tiroid hormon salınımını da bir miktar engelleyebilirler. İyot içeriklerinden dolayı bu tedavi uygulanacak ise tionamidlerden en az bir saat sonra verilmelidir.

Beta bloker tedavisi

Kalp hızının kontrolünü sağlamak için propranolol 4-6 saatte bir 60-80 mg oral tercih edilir. İntravenöz tedavi tercih edilecekse doz 10 dakikada 0,5-1 mg, ardından birkaç saatte bir 10 dakikada 1- 2 mg'dır (6, 13). İntravenöz tedaviden oral/nazogastrik tedaviye geçiş yapılırken, oral/nazogastrik tedavinin yeterli etkinliği tespit edilene kadar intravenöz tedaviye devam edilmesi gerekebilir. Alternatif olarak kısa etkili beta bloker olan esmolol yoğun bakım koşullarında 250- 500 mcg/kg yükleme dozu ardından 50-100 mcg/kg/dakika dozunda kullanılabilir (14). Reaktif hava

yolu hastalığı olan hastalarda atenolol veya metoprolol gibi kardiyoselektif beta bloker tercih edilebilir. Dekompanse kalp yetmezliği, astım veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı, şiddetli periferik vasküler hastalık gibi beta blokajına yönelik kontrendikasyonları olan hastalarda bu tedavi çok dikkatli kullanılmalıdır. Bu durumlarda diltiazem gibi kalsiyum kanal blokerleri ile hız kontrolü sağlanabilir (15). Beta adrenerjik blokajın faydaları arasında ajitasyon, konvülsiyonlar, psikotik davranış, tremor, diyare, ateş ve terlemenin azalması da yer alır.

Glukokortikoidler

Glukokortikoidler periferde T4'ün T3'e dönüşümünü azaltmak, Graves hastalarında altta yatan otoimmün süreç üzerine etki edebilmek ve eşlik edebilecek muhtemel rölatif adrenal yetmezliği tedavi etmek için tercih edilir (16). Genellikle hidrokortizon 8 saatte bir 100 mg intravenöz olarak kullanılır.

Diğer Tedaviler

Tiroid hormonları karaciğerde glukuronid ve sülfat ile konjuge edilerek metabolize olur ve konjugasyon ürünleri safra ile atılır. Safra asidi sekestranları, tiroid hormonlarının enterohepatik dolaşımına ve bağırsaktan geri emilimine engel olarak, dolaşımdaki tiroid hormon düzeylerini azaltırlar. Tionamidlerin kullanılmadığı hastalarda tercih edilebilirler. Bu amaçla günde 4 defa oral yoldan 4 g kolestiramin kullanılabilir.

Standart tedavilerinin başarılı olmadığı hastalarda plazmadan tiroid hormonlarını uzaklaştırmak amacıyla plazmaferez kullanılabilir (17). Litium, tiroid hormon salınımını akut olarak engellemek amacıyla verilebilir. Ancak renal ve nörolojik yan etkileri kullanımını sınırlar.

Tiroid fırtınasının önlenmesi için hastanın presipitan faktörler hakkında bilgilendirilmesi, antitiroid ilaçların ani kesilmemesi için hastanın eğitilmesi, elektif cerrahiler ve doğum öncesinde hastalarda ötiroidizmin sağlanması gerekir.

Tablo 4. Tiroid fırtınası tedavisinde kullanılan ilaçlar

1.Tiroid hormon üretiminin ve salınımının azaltılması
T4 ve T3 sentezinin inhibisyonu
Propiltiourasil, metimazol
T4 ve T3 salınımının inhibisyonu
Potasyum iyodür, Lugol solüsyonu
İyotlu radyokontrast ajanlar (sodyum ipodat, iyopanoik asit)
Lityum
Tiroidektomi
2. Tiroid hormonlarının periferik etkilerinin düzenlenmesi
Periferik T4 -T3 dönüşümünün inhibisyonu
Propiltiourasil
Radyokontrast ajanlar
Glukokortikoidler
Propranolol
Serumdan T4 ve T3'ün uzaklaştırılması
Kolestramin
Plazmaferez, hemodiyaliz
3. Destekleyici tedaviler
Ateş tedavisi
Asetaminofen
Eksternal soğutma
Volüm eksikliğinin ve nutrisyonun düzeltilmesi
İntravenöz sıvı ve elektrolit replasmanı
Vitaminler
Diğer destekleyici tedaviler
Oksijen tedavisi
Vazopressör ilaçlar
Konjestif kalp yetmezliğinin tedavisi
4. Tetikleyici durumun tedavisi

T4: tiroksin, T3: triiyodotironin

KAYNAKLAR

- 1- Ylli D, Klubo-Gwiedzinka J, Wartofsky L. Thyroid emergencies. *Pol Arch Intern Med* 2019; 129(7-8):526-534.
- 2- Brooks MH, Waldstein SS. Free thyroxine concentrations in thyroid storm. *Ann Intern Med.* 1980; 93(5):694–697.
- 3- Nayak B, Burmak K, Thyrotoxicosis and thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35(4):663-686.
- 4- Wartofsky L, Burman KD. Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: the euthyroid sick syndrome. *Endocr Rev* 1982; 3(2):164–217.
- 5- DeKeulenaer BL, Lahaye FJ, Schepens DR, Daelemans R, Wilmer A. Thyroid storm presenting with no fever and an absolute adrenal insufficiency. *Intens Care Med* 2002; 28(8):1192.
- 6- Burch HB, Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22(2):263-277.
- 7- Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, Wakino S, Iburi T, Tsuboi K, Kanamoto N, Otani H, Furukawa Y, Teramukai S, Akamizu T. 2016 Guidelines for the management of thyroid storm from The Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society. *Endocr J.* 2016; 63(12):1025-1064.
- 8- Angell TE; Lechner MG, Nguyen CT, Salvato VL, Nicoloff JT, LoPresti JS. Clinical features and hospital outcomes in thyroid storm: a retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(2):451-459.
- 9- Hodak SP, Huang C, Clarke D, Burman KD, Jonklaas J, Janicic-Kharic N. Intravenous methimazole in the treatment of refractory hyperthyroidism. *Thyroid.* 2006; 16(7):691-695.
- 10- Nareem N, Miner DJ, Amatruda JM. Methimazole: an alternative route of administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54:180-181.
- 11- Wartofsky L, Ransil BJ, Ingbar SH. Inhibition by iodine of the release of thyroxine from the thyroid glands of patients with thyrotoxicosis. *J Clin Invest* 1970; 49:78-86.
- 12- Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016; 26(10): 1343-1421.
- 13- Das G, Krieger M. Treatment of thyrotoxic storm with intravenous administration of propranolol. *Ann Intern Med* 1969; 70(5):985-988.
- 14- Brunette DD, Rothong C. Emergency department management of thyrotoxic crisis with esmolol. *Am J Emerg Med* 1991; 9(3):232-234.
- 15- Milner MR, Gelman KM, Philips RA, Fuster V, Davies TF, Goldman ME. Double-blind crossover trial of diltiazem versus propranolol in the mana-

- gement of thyrotoxic symptoms. *Pharmacotherapy* 1990;10(2):100-106.
- 16- Tsatsoulis A, Johnson EO, Kalogera CH, Seferiadis K, Tsolas O. The effect of thyrotoxicosis on adrenocortical reserve. *Eur J Endocrinol* 2000; 142(3):231-235.
- 17- Muller C, Perrin P, Faller B, Richter S, Chantrel F. Role of plasma exchange in the thyroid storm. *Ther Apher Dial* 2011; 15(6): 522-531.



BÖLÜM 19

ANESTEZİDE KARDİYAK KOMPLİKASYONLAR

Esra Akdaş Tekin¹

¹ Uzman Dr., Prof.Dr.Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, dr_esraktas@yahoo.com

1. KARDİYAK ARREST

1.1 Tanım

Kardiyak arrest, kalbin etkili mekanik aktivitesinin olmamasıdır.

1.2 Etiyoloji

• Kardiyovasküler hastalık (miyokardiyal enfarktüs, kardiyomiyopati, aritmi, kapak hastalığı, aort diseksiyonu)

- Ciddi hipovolemi
- Venöz dönüşün azalmasına neden olan cerrahi manevralar
- Kanama
- Hipoksemi
- Başarısız havayolu yönetimi
- Şok (anafilaksi, sepsis)
- Bradikardi
- Nörsaksiyal blokaj veya herhangi bir akut vagal refleks
- Tansiyon pnömotoraks
- Pulmoner, venöz hava veya amniyotik sıvı embolisi
- Kardiyak tamponad
- Toksinler (Kokain, amfetamin gibi)
- Anestezik ilaca bağlı komplikasyonlar (anestezik aşırı doz, ilaç hatası, vazo-dilatör bolus gibi)
- Malign hipertermi
- Asidoz
- Hipoglisemi
- Elektrolit anormallikleri
- Ciddi hipotermi
- Pulmoner hipertansiyon
- Transfüzyon reaksiyonları
- Kalp pili hatası

1.3 Hızlı Karar

- Monitöre güvenmeyin, mutlaka karotisten nabız kontrolü yapın.
- Kardiyak arrest tanısını koyun, cerrahi ekibi durdurun ve zamanını kaydedin.

- Anestezi ekibinden bir kişi ile göğüs kompresyonunu başlatın. (dakikada 100-120 kompresyon/ derinlik 5-6 cm)
- Yardım çağırın. (en yakın anestezi ekibi/mavi kod ekibi/anestezi uzmanı gibi)
- Mümkün olan en kısa sürede geri döndürülebilir ve olası nedenleri gözden geçirin (Tablo 1.)

Tablo 1. Geri döndürülebilir ve olası nedenler

6 H	6 T
Hipoksi	Tamponad
Hipovolemi	Trombozis kardiyak
Hipo/hiperkalemi	Trombozis pulmoner
Hipotermi	Toksisite
Hidrojen fazlalığı	Tansiyon pnömotoraks
Hipoglisemi	Travma

Olası nedenler
Vagal uyarı
Yanlış ilaç
Lokal anestetik toksisitesi
Asidoz
Anaflaksi
Emboli
Masif kan kaybı

1.4 Yeterli oksijeni sağla

- Taze gaz akımını artırın.
- %100 oksijen verin.
- Anesteziyi durdurun.
- Hızlıca mekanik ventilatörü ve solunum devresini kontrol edin.
- Gerekirse manuel olarak havalandırın. (ambu ile havalandır)
- Tidal volüm 500-600 ml, frekans 10 olarak uygulayın.

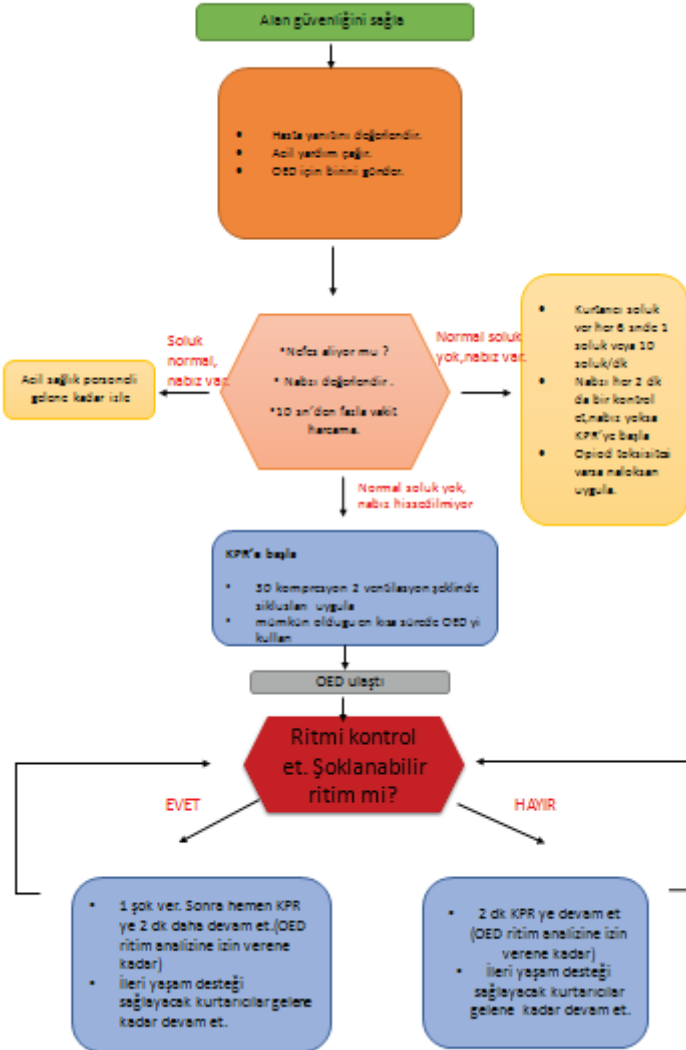
1.5 Havayolunu kontrol et

- Endotrakeal tüpü ve kafi tekrar değerlendirin.
- End tidal CO₂'i mutlaka görün. (ETCO₂ 10 mmHg'nın üzerine çıkıyorsa etkin kompresyon yapıyor.)
- Göğüs kafesini gözlemleyin, solunum seslerini dinleyin.
- Satürasyonu takip edin.

1.6 Dolaşım

- Göğüs kompresyonlarının hızını ve yeterliliğini kontrol edin.
- En kısa zamanda arteriyel tansiyon ölçümünü yapın. (diastolik basınç 20mmHg oluyorsa etkin kompresyon yapıyorsunuzdur.)
- Kompresyon yapan kişiyi değiştirmeyi unutmayın.
- Damar yolunu kontrol edin.
- Nabız kontrolü için 8 sn.den fazla vakit ayırmayın.
- ERC (European Resuscitation Council) kılavuzunu uygulayın.
- Defibrilatörü getirin.
- Resüsitasyon ilaçlarını hazırlatın.

YETİŞKİN TEMEL YAŞAM DESTEĞİ ALGORİTMASI



2. KARDİYAK ARREST ŞOKLANABİLİR RİTİMLER (VF/nVT)

2.1 Tanım:

- Arrest genellikle ölümcül ritim bozukluğu ile başlar.
- Bu ritimler sıklıkla Nabızsız ventriküler taşikardi ve Ventriküler fibrilasyondur. (Şoklanabilir ritim)
 - VF, ventrikül kasındaki karmaşık (kaotik) elektriksel aktivitedir. Bu düzensiz elektriksel aktivite ile ventrikül kası etkili bir kasılma oluşturamaz. Kanın dolaşım sistemine pompalanamaması sonucu nabız alınmaz.
- Şoklanabilir ritimlerin en etkin tedavisi defibrilasyondur.
- Defibrilasyonun başarısı, erken yapılmasına bağlıdır.
- Şoklanabilir ritim şoklanmazsa asistoliye döner.

2.1.1 Hızlı Yönetim:

- Yardım ve defibrilatör çağırın.
- Unutmayın "Her 1 dakikalık gecikme yaşam şansını % 8-12 azaltır"
- 30:2 cpr başlayın.
- Prekordiyal vuru: şahit olunmuş VF/nVT'de işe yarayabilir.
- Defibrilatör gelir gelmez açın ve talimatları izleyin.
- Bifazik defibrilatör ise 150-360 joule ile başlayın.
- Monofazik ise 360 joule ile başlayın.
- İlk şoku ilk 3 dakika içinde vermeye çalışın
- İlk şoktan sonra 2 dakika cpr yapın %100 oksijen verin.
- Entübe ise aralıksız kompresyon yapın, (entübe değilse göğüs kompresyonunu en az kesintiye uğratacak kişi ile entübasyonu sağlayın)
 - 2 dk cpr sonrası mümkün olan en kısa sürede ekg monitörünü kontrol edin.
- VF/nVT devam ediyorsa 2.şoku uygulayın ve hemen 2 dk cpr yapın.
- 3.şoktan sonra Adrenalin 1 mg IV verin.
- Adrenalini daha sonra her 3-5 dk.da bir tekrarlayın.

2.1.2 Devam Yönetimi

- 3.şoktan sonra hala VF devam ediyorsa 1mg adrenaline 300 mg amiodaron IV ekleyin.

- İnatçı VF varsa geri döndürülebilir nedenleri gözden geçirin.
- Cpr başarılı olduysa cerrahiye hızlıca tamamlatın.
- Ne kadar kısa sürerse sürsün hastaya cpr yapıldıysa mutlaka yoğunbakıma entübe bir şekilde çıkartın.
- Yoğunbakımda hipotermi tedavisini akılda tutun.

2.1.3 Risk Faktörleri

- Daha önceden geçirilmiş MI
- İskemik kalp hastalığı
- Aşırı endojen ve eksojen katekolaminler
- Hipokalemi
- Santral kataterin yerleştirilmesi sırasında kalbi zedelemesi
- VT / VF için tedavi edilebilir nedenleri arayın.
 - Torsades de Pointes (magnezyum sülfat düşün)
 - Hiperkalemi
 - Lokal anestezi toksisite
 - MI (Akut Koroner Sendrom)

3. KARDİYAK ARREST ŞOKLANAMAZ RİTİMLER (NEA ve asistol)

3.1 Tanım:

• Nabızsız elektriksel aktivitede, miyokardial kasılmalar vardır ancak bunlar kan basıncı veya nabız oluşturmak için çok zayıf kasılmalardır. Bu nedenle de kalp durması olarak tanımlanır.

• Asistol veya NEA ile kardiyak arrestin altında geri döndürülebilir nedenler bulunur ve düzeltilirse tedavi edilebilir.

3.1.1 Yönetim:

- İlk izlenen ritim NEA veya asistol ise, CPR'yi başlatın.
- 30 kompresyon 2 ventilasyon döngüsünü koruyun.
- Etkin kompresyon yapın.(100-120 hız/dak, 5-6 cm derinlikte)
- Her kompresyon sonrasında göğsün tekrar yükselmesine izin verin, göğsün üzerine devamlı baskı uygulamayın.
- Kesintileri en aza indirin ve yüksek kalitede kompresyon uygulayın.
- Hastanız entübe değilse ekipteki en tecrübeli kişi supraglottik araç

veya endotrakeal tüp ile entübe etsin.

- CPR'a ara vermeden nabızı kontrol edin veya EKG'e bakın, ritim yoksa CPR'a devam edin.

- Venöz veya intraosseöz erişim sağlar sağlamaz adrenalin 1 mg verin.

- NEA / asistolün tedavi edilebilir nedenlerini arayın.

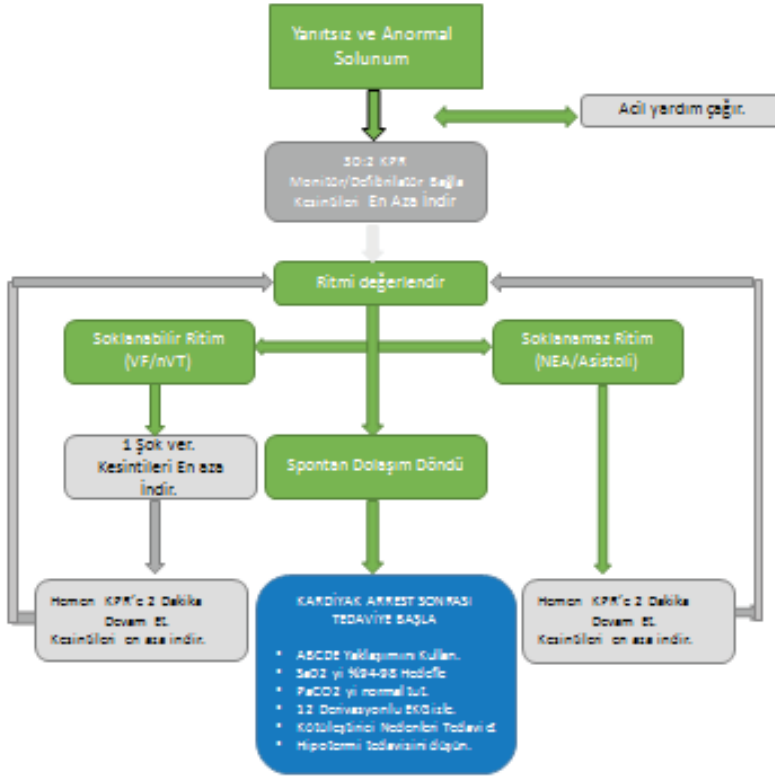
- Peroperatif kardiyak arrest olduysa; Ciddi hipovolemi olabilir. Sıvı bolusu verin, gizli kanamayı önleyin, yeterli kan verin. TEE veya TTE ile sıvı durumunu değerlendirin. Pnömoperitonu serbest bırakın. Gebelerde sol uterus deplasmanı yapın. Cerrahi retraksiyonu serbest bırakın.Yüksek PE-EP'ten kaçının.

Dört 'H'

- hipoksi riskini en aza indirin
- Hipovolemi--şiddetli kanama?
- Hiperkalemi, hipokalemi, hipokalsemi, asidemi ve
- hipotermi

- CPR kalitesini $ETCO_2$ veya diyastolik kan basıncı kullanarak izle. Eğer $ETCO_2$ 10 mmHg'nın üzerindeyse, diyastolik kan basıncı 20 mmHg'nın üzerindeyse spontan dolaşımın geri dönme ihtimalinin yüksek olduğunu gösterir.

YETİŞKİN İLERİ YAŞAM DESTEĞİ ALGORİTMASI



KPR SIRASINDA

- Yüksek kaliteli göğüs kompresyonları sağla.
- Kasınları kompresyon yap.
- Oksijen ver.
- Dalgaform karnografi kullan.
- IV ya da IO enjeksiyon sağla.
- Her 3-5 dakikada bir adrenalin uygula.
- Amiodaronu 3. soktan sonra düşün.

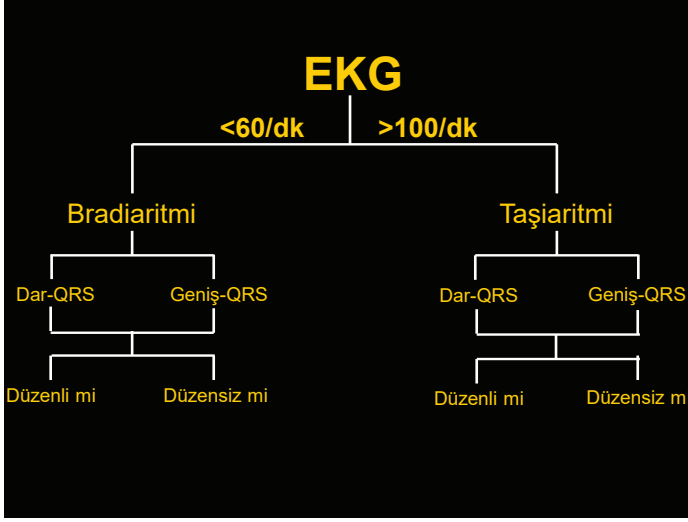
GERİ DÖNDÜRÜLEBİLİR NEDENLERİ TEDAVİ ET

- * Hipoksi
- * Hipovolemi
- * Hipo/hipokalemi
- * Hipo/hipotermi
- * Tromboz-Pulmoner veya Koroner
- * Tanıyıcı Pnömotoraks
- * Tamponat Kardiyak
- * Toksikler

DÜŞÜN

- * Ufukun Görüntüleme
- * Mekanik Kompresyon
- * Koroner Angiografi
- * ECMO

4. ARİTMİLER VE YAKLAŞIM



4.1 Bradikardi

4.1.1 Tanım

1. Bradikardi: kalp hızı <60 vuru / dakika'dır
2. Tek başına ele alınmamalıdır hemodinami ile birlikte değerlendirilmelidir.
3. tedaviyi hastaya ve duruma göre uyarlamayı unutmayın.
4. Altta yatan sebepleri düşünün.
 - Yanlış ilaç
 - Fazla doz opioid veya beta bloker
 - Lokal anestezi toksisitesi
 - Ciddi hipotermi
 - Kafa içi basıncının artması veya intratorasik basınç artışı (pnömo-peritoneum)
 - Derin anestezi altında yetersiz cerrahi uyarı
 - Operasyon sırasında periton çekilmesi, göz küresine bası veya ekstraokuler kasların gerilmesi, skrotal ligamentin aşırı çekilmesi
 - Santral blokların seviyesinin yükselmesi

4.1.2 Yönetim:

1. Herhangi bir uyarı durdurun

2. Yeterli oksijeni sağlayın, gerekirse FiO_2 'i artırın.
3. Hava yolunun güvence altında olduğundan emin olun.
4. Kan basıncını kontrol edin.
5. Anestezi derinliğini kontrol edin.
6. Altta yatan nedenleri düşünün.
7. ERC kılavuzunda belirtilen olumsuz bulguların belirtilerini arayın.

Çoğu aritride olumsuz bulgular ve semptomların varlığı uygun tedaviyi belirleyicidir. *Aşağıdaki olumsuz faktörler aritmiye bağlı anstabil olan hastayı göstermektedir.*

- Şok: solukluk, terleme, soğuk ve nemli ekstremiteler (artan sempatik aktivite), bilinç kaybı (beyin kan akımında azalma) ve hipotansiyon (örn. sistolik kan basıncı < 90 mmHg) ile karakterizedir.

- Senkop: azalmış beyin kan akımına bağlı bilinç kaybı.

- Kalp yetersizliği: aritmiler koroner arter kan akımını azaltarak miyokardiyal performansı bozarlar. Akut durumlarda pulmoner ödem (sol ventrikül yetersizliği) ve / veya artmış juguler ven basıncı ve hepatik konjesyon (sağ ventrikül yetersizliği) ile karakterizedir.

- Miyokard iskemisi: miyokardiyal oksijen tüketimi sunumu aşınca ortaya çıkar. Miyokard iskemisi, göğüs ağrısı (anjina) ile başlayabilir veya ağrı olmadan 12 derivasyonlu EKG'de izole bulgu olarak (sessiz iskemi) gerçekleşebilir. Miyokard iskemisinin varlığı altta yatan koroner arter hastalığı veya yapısal kalp hastalığı varlığında özellikle önemlidir, çünkü kardiyak arreste kadar gidebilen komplikasyonlara yol açabilir.

8. Olumsuz bulgular varsa Atropin 0,5 mg İV yapın.

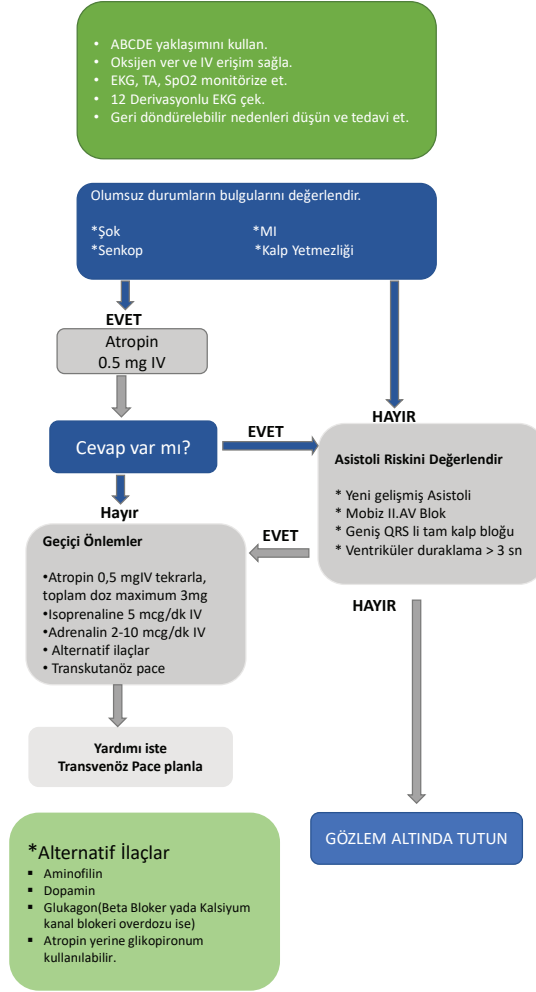
9. Yeterli yanıtta yakın gözlem

10. Yetersiz yanıtta ise Atropin tekrar 0,5 mg yapın ve max 3mg'a kadar tekrarlayın.

11. Adrenalin 2-10 mcg/dk, izoprenalin 5mcg/dk, alternatif ilaçlar (aminofilin, dopamin, glukagon) kullanılabilir.

12. Hala yeterli yanıt olmadıysa transkutanöz veya transvenöz pacing için kardiyoologtan yardım alın.

BRADİKARDİ ALGORİTMASI



5. Kutu

4.2. Taşikardi

4.2.1 Tanım

1. Taşikardi:kalp hızı >100 vuru / dakika'dır
2. Tek başına ele alınmamalıdır hemodinami ile birlikte değerlendirilmelidir.

3. Tedaviyi hastaya ve duruma göre uyarlamayı unutmayın.
4. Altta yatan sebepleri düşünün.
 - Yanlış ilaç yapılması
 - En sık sebebi yetersiz anestezi / analjezi derinliğinde cerrahi stimülasyon
 - Hipovolemi
 - Önceden var olan aritmi
 - Miyokardiyal enfarktüs
 - Elektrolit bozukluğu
 - Lokal anestezi toksisite
 - Sepsis
 - Gaz / yağ / amniyotik emboli
 - Anafilaksi
 - Ciddi hipertermi krizi

4.2.2 Yönetim:

1. Herhangi bir uyarıyı durdurun
2. Yeterli oksijeni sağlayın, gerekirse FiO₂'i artırın.
3. Hava yolunun güvence altında olduğundan emin olun.
4. Kan basıncını kontrol edin.
5. Anestezi derinliğini kontrol edin.
6. Altta yatan nedenleri düşünün.
7. ERC kılavuzunda belirtilen olumsuz bulguların belirtilerini arayın.
Şok, senkop, myokardial iskemi, kalp yetmezliği
8. **Bu bulgular varsa Senkronize DC Şok (kardiyoversiyon)**--3 denemeye kadar
9. Elektrikli kardiyoversiyon girişimi her zaman sedasyon altında yapılır.
10. Amiodaron 300 mg IV, 10-20 dakikada ver
11. Ve şoku tekrarlayın; bunu takiben:
12. Amiodaron 900 mg 24 saatte verin.
13. **Olumsuz bulgular yoksa:**

QRS dar mı? (<0,12 sn)

Dar ve düzenli: Vagal manevralar kullanın

- Adenozin 6 mg hızlı IV bolus
- başarısız olursa 12 mg veriniz
- başarısız olursa, 12 mg daha verin.
- EKG'yi sürekli izleyin

Dar ve düzensiz: muhtemelen **atriyal fibrilasyon**

- Hızı kontrol edin.
- İV beta bloker veya diltiazem
- Kalp yetmezliği varsa digoksin veya amiodarone
- Ve mutlaka antikoagülan verin.

QRS geniş mi? (>0,12 sn)

Geniş ve düzenli: **Ventriküler Taşikardi** varsa

- Amiodaron 300 mg IV 20-60 dk,
- sonra 24 saatte 900 mg verin

Daha önce dal blokluSVT varsa

- adenozin verin

Geniş ve düzensiz: Mutlaka kardiyolog yardımı alın

Olasılıklar:

Dal bloklu AF: dar kompleks AF gibi tedavi edin

Pre-exitasyonlu AF: amiodaron düşünün

Polimorfik VT:(örn torsades points) 10 dk.da 2mg magnezyum verin

- Sıvı bolus 10 ml/kg
- Magnezyum 50 mg/kg (yetişkin 2 g)> 10 dakika, maks. kons. 200mg/ml
- Amiodaron 5 mg/kg (yetişkin 300 mg)> 3 dakika içinde, polimorfik VT için
- Labetalol 0.5 mg/kg (yetişkin 25-50 mg), gerektiğinde tekrarlayın.
- Esmolol 0.5 mg/kg (yetişkin 25-50 mg)
- Adenosin 0.1 - 0.5 mg/kg (yetişkin 3 - 18 mg) - SVT için

5. Kardiyoversiyon

- Defibrilasyon kardiyak döngünün herhangi bir yerinde elektik akım uygularken, kardiyoversiyon büyük R dalgaları ya da QRS kompleksine senkronize elektrik akım uygular.

- Defibrilatörün pedlerini ve EKG'sini takın.
- Kardiyoversiyon için yeterli sedasyon ve analjeziyi sağlayın.
- Senkronizasyon moduna alın ve R dalgalarında senkronizasyon artışlarını kontrol edin.
- 1 J/kg (yetişkin 50-100 J) bifazik ile başlayın.
- Ekip üyelerine “defibrilatör şarj ediliyor, uzak durun” anonsu yapın.
- Senkronizasyon şoku iletilene kadar şok düğmesini basılı tutmayı unutmayın.

BAŞLAT

6. PEDIATRİK KARDİYAK ARREST

Pediyatrik hasta tanımı 0 ile 18 yaş arası tüm hastaları kapsamaktadır. Ancak pediyatrik resüsitasyon kılavuzlarında "yaş tanımlaması" yapılmıştır ve mutlaka bilmek gerekir.

İlk 1 ay: Yenidoğan

1 ay- 1 yaş: Bebek

1yaş- puberte: Çocuk

6.1 Tanım:

- seslenmekle veya sarımsakla yanıt yok
- apne ve siyanoz mevcut
- EKG'de asistol, VF, nVT, nabızsız elektriksel aktivite var.

6.1.1 Etiyoloji:

- Hipoksemi
- Düşük FiO₂ veya solunum devresi sorunları
- Yetersiz alveolar ventilasyon
- Anatomik şant
- Düşük kardiyak output
- Şok
- Sepsis
- Asidoz
- Pulmoner veya venöz hava embolisi
- Koroner tromboemboli
- Aşırı vagal uyarı
- Toksinler
- Derin sedasyon
- Hipovolemi
- Elektrolit anormallikleri
- Hipotermi
- Zor hava yolu
- Kazayla ekstübasyon

- Enfeksiyon (ağır pnömoni veya sepsis)
- Nörolojik durum (ağır nöbet)
- Aritmiler
- Pulmoner hipertansif kriz
- Akut miyokardiyal depresyon
- Aşırı kanama
- Yetersiz koroner perfüzyon
- Cerrahi traksiyon veya basınca sekonder vagal yanıt
- İatrojenik nedenler
- İnotropik infüzyonların kazara kesintiye uğraması
- Travma (pediatrik ölümlerin neredeyse yarısı motorlu taşıtlarla ilgilidir)
- Anafilaksi
- Doğuştan veya edinilmiş kalp hastalığı
- Kardiyomiyopatiler
- Pulmoner hipertansiyon
- Çok sistemli organ yetmezliği
- Metabolik hastalık

6.1.2 Yönetim:

- Monitöre güvenmeyin, nabızı kontrol edin.
- Nabız aramak için 10 saniyeden fazla harcamayın
- Yenidoğanda göbek veya femoral arterler
- Bebekte brakial veya femoral arterler
- Büyük çocukta karotis veya femoral arterler kullanılabilir.
- Cerrah, palpe edilebilen nabızlara daha iyi erişebilir, akılda tutun.
- Nabız oksimetresini ve ET CO2 dalga biçimlerini kontrol edin.
- NIBP ve EKG monitörlerini kontrol edin.
- Kalp sesleri için oskültasyon yapabilirsiniz.
- Arteriyel hat dalga formunu kontrol edin.
- Havayolunu kontrol edin.

- Entübasyonda bir problem varsa ambu maske ventilasyonu ile 5 kurtarıcı nefes verin.

- %100 oksijen verin, oksijenasyonu sağladığınızdan emin olun.
- Cerrahiyi durdurun. (vagal uyarı)
- Anestetikleri kesin.
- Yardım çağırın.
- Defibrilatörü getirtin.
- Kompresyona geçin. 15 kompresyon 2 ventilasyon oranı ile başlayın.
- Dakikada 100-120 kompresyon yapın.
- Tüm yaş grubu çocuklarda sternumun alt yarısına bastırmak, göğüs ön-arka çapının üçte biri kadar derinlik sağlamak gerekir.
- Sternuma sürekli bası uygulanmamalı, kalbin dolmasına izin verilmelidir.

- **Bebeklerde göğüs kompresyonu:** Her iki baş parmağınızı, sternumun alt yarısına yan yana, uçları bebeğin başına doğru bakacak şekilde yerleştirin, alttan da çevreleyin. En az 4 cm derinlikte baskı olmalı.

- **1 yaş- puberta arası çocuklarda göğüs kompresyonu:** Bir elinizin topuk kısmını sternum alt yarısına yerleştirin. Üst karın bölgesine baskı uygulamaktan kaçının. En az 5 cm derinlikte baskı olmalı.

- **Puberta sonrası çocuklarda ise:** Erişkinlerdeki gibi her iki el parmaklarını birbirine kilitleyerek üst üste koyarak kompresyon yapın.

- Kompresyonlardaki kesintileri en aza indirin ve kesintileri kısa tutun.

- Göğüs kompresyonu uygulayan kişiyi sık sık değiştirin.

- **Yenidoğan:** 3: 1 kompresyon / ventilasyon oranı olmalı

- **Bebek ve çocuk:** Bebek veya çocuk entübe edilmemişse ve tek kurtarıcı varsa,

- Kompresyon-ventilasyon oranı 30:2'dir, iki kurtarıcı varsa kompresyon-ventilasyon oranı 15:2

- Hasta entübe olduysa dakikada 10 ventilasyon yapın, ara vermeyin, hiperventilyondan kaçın.

- İV yol yoksa biran önce sağlayın(olmuyorsa intra osseo yol kullanın.)

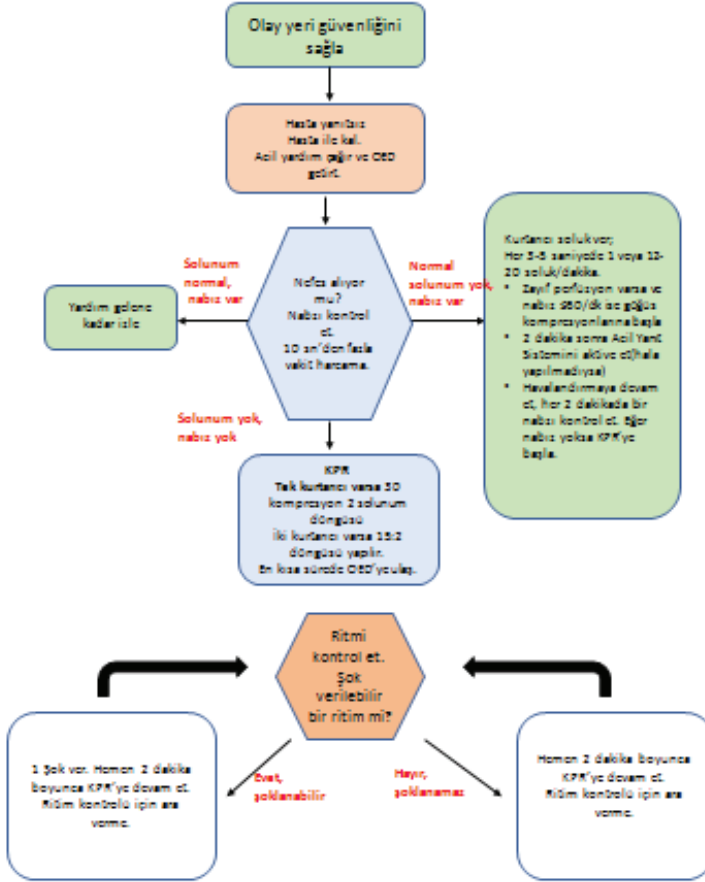
- Kompresyonların etkinliğini mutlaka sağlayın.

7. Aritmileri Teşhis Et

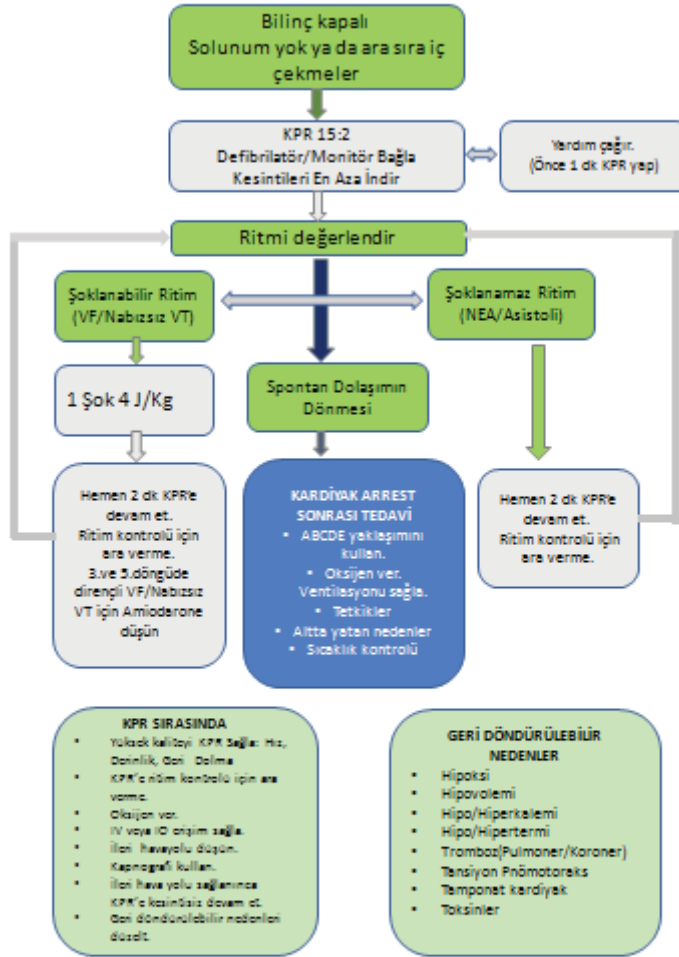
• Hastanın şok verilebilir (VT veya VF) veya şok edilemez bir ritimde (NEA, asistoli) olup olmadığını belirleyin.

- CPR'dasadece çok kısa molalar sırasında ritmi analiz edin.
- nVT / VF şoklanabilir ritimdir. Defibrile edin.
- Defibrilasyonlar arasında yüksek kaliteli CPR'a devam edin.
- Defibrilasyon şokunu 2 J / kg uygulayarak başlayın.
- 2 dakika CPR'a devam edin ve ritmi hızlıca yeniden kontrol edin.
- Şoklanabilir ritim devam ederse, ikinci şoku 4 J / kg verin.
- İntravenöz yol sağlanır sağlanmaz Epinefrin, 10 mcg / kg uygulayın ve hemen CPR'a devam edin.
 - Her 3-5 dakikada bir epinefrin dozunu tekrarlayın.
 - Sıvı bolusu yapılacaksa izotonik kristalloid, 20 ml/kg kullanın. (sistemik perfüzyon yetersizliği varsa)
 - Bebeklerde toplam ilaç ve yıkama hacmi 5 mL'yi geçmemelidir.
 - Şok edilebilir ritim hala devam ediyorsa 2 dakikada bir 4 j / kg defibrilasyon yapın. Ve
 - Amiodaron IV veya IO, 5 mg / kg veya lidokain IV veya IO, 1 mg / kg düşünün.
 - Şoklanabilir ritim şoklanamayan bir ritme değişirse asistol yoluna geç.
 - Yüksek kaliteli CPR'a devam edin.
 - Epinefrin IV veya IO uygulayın , 10 mcg / kg
 - Atropin sadece vagal tonus artışına bağlı bradikardide 20 mcg/kg kullanılır. Ama CPR'da asla ilk seçenek atropin değildir.
 - Nabızsız elektriksel aktivite ve asistolün tedavi edilebilir nedenlerini arayın.
 - Hipoksemiye dikkat edin.
 - End Tidal CO₂'i kontrol edin.
 - Arteriyel basınç ölçümü sağlanıyorsa takip edin.
 - Spontan dolaşım geri döndüyse yoğun bakım ünitesine kadar eşlik edip, hastayı devredin.

PED İTTRİK TEMEL YAŞAM DESTEĞİ ALGORİTMASI



PEDIATRİK İLERİ YAŞAM DESTEĞİ ALGORİTMASI



REFERANSLAR:

1. Raina M. Merchant, Alexis A. Topjian, Ashish R. Panchal, Adam Cheng, Khalid Aziz, Katherine M. Berg, Eric J. Lavonas, David J. Magid, et al. On behalf of the Adult Basic and Advanced Life Support, Pediatric Basic and Advanced Life Support, Neonatal Life Support, Resuscitation Education Science, and Systems of Care Writing Groups. Part 1: Executive Summary: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care *Circulation* 2020;142:S337–S357 <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000918>
2. Panchal AR, Bartos JA, Cabañas JG, Donnino MW, Drennan IR, Hirsch KG, Kudenchuk PJ, Kurz MC, Lavonas EJ, Morley PT, et al. on behalf of the Adult Basic and Advanced Life Support Writing Group. Part 3: adult basic and advanced life support: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2020; 142(suppl 2):S366–S468. doi: 10.1161/CIR.0000000000000916.
3. Topjian AA, Raymond TT, Atkins D, Chan M, Duff JP, Joyner BL, Lasa JJ, Lavonas EJ, Levy A, Mahgoub M, et al. on behalf of the Pediatric Basic and Advanced Life Support Collaborators. Part 4: pediatric basic and advanced life support: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2020; 142(suppl 2):S469–S523. doi: 10.1161/CIR.0000000000000901.
4. International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR). Continuous evidence evaluation guidance and templates: 2020 evidence update process final. <https://www.ilcor.org/documents/continuous-evidence-evaluation-guidance-and-templates>. Erişim Mart, 2021.
5. Kleinman ME, Goldberger ZD, Rea T, Swor RA, Bobrow BJ, Brennan EE, Terry M, Hemphill R, Gazmuri RJ, Hazinski MF, Travers AH. 2017 American Heart Association Focused Update on Adult Basic Life Support and Cardiopulmonary Resuscitation Quality: An Update to the American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2018; 137:e7–e13. doi: 10.1161/CIR.0000000000000539.
6. Olasveengen TM, Mancini ME, Perkins GD, Avis S, Brooks S, Castrén M, Chung SP, Considine J, Couper K, Escalante R, et al.; on behalf of the Adult Basic Life Support Collaborators. Adult basic life support: 2020 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 2020; 142(suppl 1):S41–S91. doi: 10.1161/CIR.0000000000000892.
7. Berg KM, Soar J, Andersen LW, Böttiger BW, Cacciola S, Callaway CW, Couper K, Cronberg T, D'Arrigo S, Deakin CD, et al.; on behalf of the Adult Advanced Life Support Collaborators. Adult advanced life support: 2020 In-

- ternational Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 2020; 142(suppl 1):S92–S139. doi: 10.1161/CIR.0000000000000893.
8. Considine J, Gazmuri RJ, Perkins GD, Kudenchuk PJ, Olasveengen TM, Vaillancourt C, Nishiyama C, Hatanaka T, Mancini ME, Chung SP, Escalante-Kanashiro R, Morley P. Chest compression components (rate, depth, chest wall recoil and leaning): A scoping review. *Resuscitation*. 2020; 146:188–202. doi: 10.1016/j.resuscitation.2019.08.042.
 9. Maconochie IK, Aickin R, Hazinski MF, Atkins DL, Bingham R, Couto TB, Guerguerian A-M, Nadkarni VM, Ng K-C, Nuthall GA, et al. on behalf of the Pediatric Life Support Collaborators. Pediatric life support: 2020 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 2020; 142(suppl 1):S140–S184. doi: 10.1161/CIR.0000000000000894.
 10. Jerry P. Nolan, Ian Maconochie, Jasmeet Soar, Theresa M. Olasveengen, Robert Greif, Myra H. Wyckoff, Eunice M. Singletary, Richard Aickin, Katherine M. Berg, Mary E. Mancini, Farhan Bhanji, Jonathan Wyllie, David Zideman, Robert W. Neumar, et al. Executive Summary: 2020 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. **Circulation**. 2020;142:S2–S27. doi: 10.1161/CIR.0000000000000890
 11. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2019;140:e382–e482. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000628
 12. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/ HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. **Circulation**. 2018;138:e272–391.
 13. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. **Circulation**. 2014;130:e278–333.
 14. 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Adult Patients With Supraventricular Tachycardia. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2016;133:e506–e574. Doi :10.1161/CIR.0000000000000311
 15. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, et al. 2019 ESC Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Tachycardia: The Task Force for

the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC): Developed in collaboration with the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2020;41:655-720.

16. G.D. Perkins, et al., European Resuscitation Council Guidelines 2021: Executive summary, *Resuscitation* (2021), <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2021.02.003>
17. T.M. Olasveengen, et al., European Resuscitation Council Guidelines 2021: Basic Life Support, *Resuscitation* (2021), <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2021.02.009>
18. J. Soar, et al., European Resuscitation Council Guidelines 2021: Adult advanced life support, *Resuscitation* (2021), <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2021.02.010>
19. P. Van de Voorde, et al., European Resuscitation Council Guidelines 2021: Paediatric Life Support, *Resuscitation* (2021), <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2021.02.015>

BÖLÜM 20

MANDİBULAR TEK İMPLANT DESTEKLİ OVERDENTURELER

*Berk YÜZBAŞIOĞLU¹,
Elifnur GÜZELCE SULTANOĞLU²*

1 Dt, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, berkyuzbasioglu@gmail.com <https://orcid.org/0000-0003-1067-4167>

2 Dr. Öğr. Üyesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, elifnurguzelce@gmail.com <https://orcid.org/0000-0003-2163-5219>

1. Giriş

Diş hekimliğindeki gelişmeler ve bireylerin ağız sağlığı konusunda bilinçlenmesiyle, son 20 yılda kısmi veya tam dişsizlik vakalarında azalma görülse de; yaşam sürelerinin uzaması, tam dişsiz hasta sayısının artmasına neden olmuştur (Marcus et al., 1996, ss. 684-695; Turkyilmaz et al., 2010, ss. 3–10). Tam dişsizlik; çiğneme ve konuşma fonksiyonlarının kaybı ile birlikte estetik problemleri de beraberinde getirirken, kişilerin kendilerine olan güvenlerini de kaybetmelerine neden olur. Geleneksel tam protezler, uzun yıllardır kullanılmalarına rağmen; günümüzde, aşırı derecede rezorbe olmuş alveoler kretlere sahip hastalarda, yaşın ilerlemesine bağlı kas kontrol mekanizmaları zayıflamış olan ve psikolojik olarak hareketli protezi reddeden vakalarda, implant destekli protetik çözümler, önemli alternatifler olmuşlardır. Tam dişsizlik vakalarında, implantların kullanıldığı farklı tedavi seçenekleri; implant destekli sabit protezler, hibrit protezler ve implant destekli overdenture protezlerdir (Bueno-Samper et al., 2010 ss. 375–378). İmplant destekli overdenture protezler ile yapılacak tedavi planlamasında, vakanın durumu değerlendirilerek; implant sisteminin özellikleri, implantların sayısı, yerleştirilecekleri bölgeler ve tutucu tiplerinden hangisinin kullanılacağına karar verilir. Gelişmiş ülkelerde, hastaların mandibular overdenture tedavisine yönelik tercihleri kullanılan implant sayısı, önerilen ataşman yöntemi ve maliyetten etkilenecektir. Bu maliyet bazı yaşlı dişsiz hastaları engelleyici olabilir. Gelişmekte olan ülkelerde, sosyoekonomik kısıtlamalar minimum bakım standardını sorgulanabilir hale getirebilir. Bu nedenle ön alt çenede implant cerrahisi seçeneğiyle azaltılmış implant ve bileşenleri protez maliyetleri ile mandibular tek implant overdenture konsepti yaşlı popülasyonlar için uygulanabilir olmuştur (Alsabeeha, et al., 2009, ss. 356–365).

2. Genel Bilgiler

2.1. Dental İmplantoloji Tarihçesi ve Osseointegrasyon

İmplant, “kaybolan fonksiyonun yeniden kazanılması amacı ile canlı dokular arasına yerleştirilen organik ya da inorganik maddelerdir” şeklinde tanımlanabilir (Block et al., 1995). 1960’lı yıllarda, titanyum ile kemik arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar yapan Branemark, 1980’li yılların başında “Osseointegrasyon” kavramını tanımlayarak, implantolojinin temellerinin atılmasına öncülük etmiştir (Ersoy 2015). Osseointegrasyon; implantın, kemik ile bağlantısını ifade eden bir terim olup, kemik-implant ara yüzeyinin gelişmesi, kemik matriksi ve osteoblastların implant yüzeyine, yumuşak ya da fibröz doku araya girmeksizin apozisyonu ile karakterize biyolojik bir durumdur. İmplant ile kemik arasındaki bu ilişki, yapılacak restorasyonun sağ kalım oranını büyük ölçüde etkilemektedir (

Krause et al., 2000, ss. 738-747) Tam dişsizlik vakalarında, implant kullanılarak yapılan tedavi seçenekleri; implant destekli sabit protezler, hibrit protezler ve implant destekli overdenture protezlerdir (Tablo1) (Misch 2015).

Protez Tipi	Tanımlama
FP-1	Sabit protez; sadece kuru içeren restorasyondur, doğal diş gibi görünür.
FP-2	Sabit protez; kuru ve kökün bir kısmını içeren restorasyondur. Kuru konturu okluzal yarıda normal ancak servikal yarıda aşırı konturlu yapılır.
FP-3	Sabit protez; eksik kuru, dişeti rengini ve dişsiz kretin bir kısmını içeren restorasyondur. Bu protezlerde sıklıkla akrilik yapay diş ve dişeti kullanılır ancak metal destekli porselen de kullanılabilir.
RP-4	Hareketli protez; sadece implant ile desteklenen overdenture restorasyonlardır (genellikle barlı üst yapı kullanılır).
RP-5	Hareketli protez; hem yumuşak doku hem de implant ile desteklenen overdenture restorasyonlardır (barlı üst yapı olabilir veya olmayabilir).

Tablo 1: İmplant Destekli Protez Sınıflaması, Misch CE. (Misch 2015)

İmplant destekli tam ark sabit protez planlamalarında; kemik ve yumuşak dokuların yapısı ile komşu anatomik yapılar da değerlendirilerek, her ark için minimum altı adet implant kullanılması önerilmektedir (Bueno-Samper et al., 2010 ss. 375–378). Orta ve ileri derecede kret rezorpsiyonu görülen vakalarda, alt çenede dört ya da beş, üst çenede dört ile altı implant kullanılarak; yapay dişlerin, akrilik rezin ile metal alt yapıya bağlanmasıyla oluşturulan bir protez tipi olan hibrit protezler de alternatif bir tedavi seçeneği olmaktadır ((Bueno-Samper et al., 2010 ss. 375–378; Stevens et al., 2000).

Tam dişsizlik vakalarında uygulanan implantüstü hareketli protezler “*overdenture*” olarak adlandırılır. İmplant destekli overdenture protezlerde hedef; klasik tam protezlerle yeterince elde edilemeyen retansiyon, stabilite ve fonksiyonu artırarak hastaların yaşam kalitesini yükseltmektir.

3. İmplant Destekli Overdenture Protezler

3.1. İmplant Destekli Overdenture Protez Endikasyonları

Klasik tam protezler; uzun yıllar boyunca, tam dişsizlik vakalarında en çok tercih edilen tedavi yöntemi olurken, günümüzde implant destekli overdenture protezler, tam dişsizliğin tedavisinde birinci seçenek olarak sunulmaktadır (Feine, et al., 2002, ss. 601–602). İmplant destekli overdenture protez endikasyonları; geleneksel protez için kemik desteğinin yetersiz olması, nöromusküler koordinasyonun zayıf olması, mukozanın

akrilik kaide için düşük toleransa sahip olması, protezin stabilitesini etkileyecek parafonksiyonel alışkanlıkların varlığı, aktif ya da hiper aktif bulantı refleksi (özellikle üst protezler için), hareketli protez kullanımı için psikolojik yetersizlik, hastanın kullandığı tam protezlerinden memnun olmaması, daha fazla stabilite ve konfor istemesi, tedavi gerektiren konjenital veya edinilmiş oral ve maksillofasiyal defektlerin varlığı, ve protetik beklentinin fazla olmasıdır.

3.2. İmplant Destekli Overdenture Protez Kontrendikasyonları

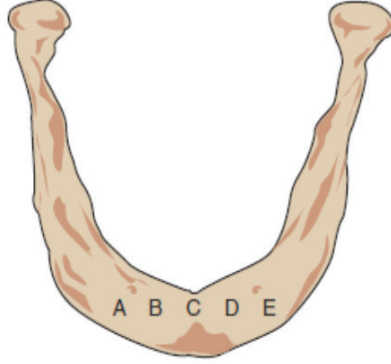
İmplant cerrahisinin kontrendike olduğu durumlarda, implant destekli overdenture protez ile tedavi mümkün değildir. İmplant cerrahisi kontrendikasyonları iki başlık altında incelenebilir;

Sistemik kontrendikasyonlar; Endokrinolojik hastalıklar, romatizmal hastalıklar, kemik sistemi hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar, hematopoetik sistem rahatsızlıkları, sinir sistemi hastalıkları, kronik böbrek hastalıkları, immün sistem hastalıkları, solunum sistemi hastalıkları, radyoterapi, kemoterapi öyküsü, bifosfanat kullanımı, diabetes ve hipertansiyon gibi kronik hastalıklar, psikiyatrik hastalıklar ve hastanın yaşıdır.

Lokal kontrendikasyonlar; Osteomyelit, oral mukoza ve alveol kemiğininin patolojileri, tme hastalıkları, parafonksiyonlar, yetersiz ağız hijyeni, makroglossi, brüksizm oklüzyon ve artikülasyon bozuklukları, kemik hacminin yetersiz olduğu hastalar ve anatomik oluşumların malformasyonlarıdır.

3.3. Tam Dişsiz Mandibulada İmplant Destekli Overdenture Seçenekleri

Tam dişsiz mandibulada; maksimum kemik yüksekliği ve yoğunluğu, mental foramenler arasındaki anterior bölgede bulunur. Bu sebeple, mandibulada overdenture planlaması yaparken, mental foramenler arasındaki mevcut kemik, hastanın sağ tarafından başlayarak A, B, C, D ve E olarak isimlendirilen; potansiyel implant yerleri olarak düşünülen, beş eşit kemik sütununa bölünmüştür (Misch 1989, ss. 37–38) (Resim 1).



Resim 1: Alt çene overdenture implant yerleşim bölgeleri (Misch)

Mandibular İmplant Destekli Overdenture Protez: Seçenek 1

Mandibular implant destekli overdenture protez için birinci tedavi seçeneği, B ve D bölgelerine iki implant yerleştirilmesi esasına dayanır.

- ✓ Bu planlamada birincil faktör maliyettir.
- ✓ Hem anteriorda hem posteriorda kemik yüksekliği, genişliği ve kalitesi yeterlidir.
- ✓ Hastanın beklentileri asgari düzeyde ve esas olarak protez retansiyonunun eksikliği ile ilgilidir.
- ✓ Maksillada tam protez varlığı, bu seçeneğin tercih edilmesinde önemli rol oynar.
- ✓ Takip eden yıllar içinde ek implantlar yerleştirilmesi planlanıyorsa, avantajlı bir tedavi seçeneğidir.
- ✓ İmplantlar birbirinden bağımsız kalır ve bir bar ile splintlenmez. Sıklıkla, O-ring veya Locator tutucular kullanılır.
- ✓ Bu tedavi seçeneğinde implant destekli overdenture protez; anteriorda implantlardan, posteriorda ise dişsiz kret ve yumuşak dokudan destek alan RP-5 protezdür.
- ✓ İmplant yerleşim bölgeleri olarak B ve D yerine, A ve E bölgeleri tercih edilirse; fulkrum hattı daha posteriorda oluşacağından, ön dişlerle ısırma sırasında protezde daha fazla öne devrilmeye sebep olur.
- ✓ Bu tedavi seçeneğinde, ideal bir fonksiyon elde edilebilmesi için,

yerleştirilen iki implantın, okluzal düzleme dik ve birbirine paralel olacak şekilde, aynı yükseklikte ve orta hattan eşit mesafe uzaklıkta konumlandırılmalıdır.

Mandibular İmplant Destekli Overdenture Protez: Seçenek 2

Mandibular implant destekli overdenture protez için ikinci tedavi seçeneği, ilk seçenekten daha sık tercih edilir. Anatomik ihtiyaçlar ve hasta beklentileri ilk seçenek kriterlerine benzer.

✓ Bu tedavi seçeneğinde, B ve D bölgelerine, ideal olarak 14-16 mm mesafe ile yerleştirilen iki implant, bir bar ile splintlenirler. Bağımsız implantlara kıyasla bir bar ile splintlenen iki implantta okluzal kuvvetler azalmış durumdadır (Dolder et al., 1964, ss. 689–707; Jager et al., 1993, ss. 42-49).

✓ B ve D bölgelerinde aralarında minimum 14 mm olmadan yerleştirilen iki implant destekli overdenture protezlerde, azalan stabiliteyi arttırmak amacıyla yapılan distal kantileverler; biyomekanik komplikasyonlara sebep olacağı için kontrendikedir.

✓ A ve E bölgelerine yerleştirilen, bar ile splintlenen iki implantın bazı dezavantajları vardır (Bidez et al., 1990, ss. 684-695).

• Doğrusal bir bar ile splintlenen implantlar, lingualde aşırı konturlu protez yapılması sonucu konuşma güçlüğü ve protezde öne devrilmeye sebep olurlar. B ve D bölgelerine yerleştirilen implantlara kıyasla, barda beş kat daha fazla esneme meydana gelir.

• İmplantların doğrusal olmayan kavisli bir bar ile splintlenmesi sonucu B ve D bölgelerine yerleştirilen implantlara kıyasla, barda dokuz kat daha fazla esneme meydana gelir. Bu duruma bağlı olarak koping vidasında gevşeme ve protezin anterioruna gelen kuvvet faktörlerinde artış görülür.

✓ Mandibular implant destekli overdenture protez için birinci seçenek ile karşılaştırıldığında ikinci seçenekte artmış maliyet ve bar altında daha az temizlenebilirlik nedeniyle, olası doku hiperplazisi gibi bazı ek dezavantajlar mevcuttur.

Mandibular İmplant Destekli Overdenture Protez: Seçenek 3

Mandibular implant destekli overdenture protezler ile üçüncü tedavi seçeneğinde; A, C ve E bölgelerine yerleştirilen üç implant distal kantilever olmaksızın bir bar ile splintlenir

Mandibular İmplant Destekli Overdenture Protez: Seçenek 4

Mandibular implant destekli overdenture protezler ile dördüncü te-

davi seçeneğinde; A, B, D ve E bölgelerine yerleştirilen dört implant, her iki tarafta 10 mm'ye kadar uzanan distal kantileverli bir bar ile splintlenir

✓ Klasik tam protezlerin tutuculuğu konusunda ciddi problemler yaşayan hastalarda,

✓ Üst çenede doğal dişlerin varlığında,

✓ Olumsuz kuvvet faktörlerinin (parafonksiyon, ileri olmayan yaş, kuron yüksekliği mesafesi > 15 mm) mevcudiyetinde tercih edilebilecek bir tedavi seçeneğidir.

✓ Anteriyerde konumlanan iki implant (B ve D) ile fulkrum görevi olan en distaldeki iki implant (A ve E) arası mesafe 5 mm ve daha az ise, distal kantileverin etkinliği azalır. Genel bir kural olarak, kuvvet faktörleri düşük ila orta derecede ise anterior implantlar ile posterior implantlar arası antero-posterior mesafe kantilever uzunluğuna eşit olabilir.

✓ Kare ark formundaki mandibulada, distal kantilever seçeneği nadiren tasarlanır. Mandibular ark formu oval ya da V şeklinde olduğunda; A, E ile B, D konumlarındaki implantlar arasında antero-posterior mesafe ortalama 8-10 mm'dir. Bu nedenle genellikle 10 mm'ye kadar distal kantilever kullanımı mümkündür.

✓ Düşük kuvvet faktörlerine sahip vakalarda (parafonksiyonu olmayan, maksillasında tam protez bulunan, kuron yüksekliği 15 mm'den az, ileri yaşta yaşlı kadın hasta), kantilever uzunluğu antero-posterior mesafenin 1,5 katına kadar olabilir.

Mandibular İmplant Destekli Overdenture Protez: Seçenek 5

Mandibular implant destekli overdenture protezler ile beşinci tedavi seçeneğinde; A, B, C, D ve E bölgelerine beş implant yerleştirilir. Kuvvet faktörleri düşükse her iki tarafta 15 mm'ye kadar distal kantilever için yeterli destek sağlar

✓ Distal kantilever uzunluğu, antero-posterior mesafe ile ilişkilidir. Kare ark formunda genellikle 5 mm'den daha az bir antero-posterior mesafe bulunur ve beş implant, bar ile splintlenmiş olsa da kantilever uzunluğu minimum olmalıdır

✓ Oval ark formunda, 5 ila 8 mm arasında; V şeklindeki ark formunda ise 8 mm'den fazla bir antero-posterior mesafe bulunur. Bu durumlarda, kuvvet faktörleri yüksek değilse antero-posterior mesafenin iki katı uzunluğunda distal kantileverler tercih edilir (Block et al., 1995; Hertel et al., 1993, ss. 684-695; McAlarney et al., 1996, ss. 331-9; Van Zyl et al., 1995, ss. 51-57; White et al., 1994, ss. 493-499)

✓ Mandibular implant destekli overdenture protez tedavisinde be-

şinci seçenek ile; mandibulanın posteriorunda, kemiğe gelen kuvvet faktörleri minimuma indiği için bu bölgede rezorpsiyon süreci önemli ölçüde geciktirilir ve kemik yüksekliği korunur (Davis et al., 1999, ss. 1183-9).

3.4. İmplant Destekli Overdenture Protezlerde Kullanılan Tutucu Sistemin Seçiminde Dikkat Edilmesi Gereken Faktörler

İmplant destekli overdenture protezlerde, tutucu sistemin seçiminde; gerekli retansiyon miktarı, esneklik mekanizması, ağız hijyeni, hastanın protetik tedaviden beklentileri, implantlar arası mesafe, rezidüel kemik miktarı, dişsiz ark formu ve interokluzal mesafe ve hastanın ekonomik durumu göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca, hem diş hekiminin kişisel tercihi ve klinik deneyimi, hem de teknisyenin teknik bilgisi ve tecrübesi bir arada değerlendirilerek en uygun tutucu sistem seçiminde etkili olmaktadır (Dede et al., 1996, ss. 139-147).

Gereken retansiyon miktarı açısından düşünüldüğünde; bar tutuculu sistemlerle sağlanan tutuculuğun en fazla, mıknatıs tutuculu sistemlerde ise retansiyonun en az olduğu bilinmektedir. Bu nedenle günümüzde retansiyon açısından en çok bar ve ball tutucu sistemler kullanılmaktadır (20). Ancak; felç, Parkinson hastalığı gibi çeşitli nedenlere bağlı olarak fiziksel kısıtlamaya sahip bireylerde veya kişinin protezini tek başına takıp çıkarmasının mümkün olmadığı durumlarda mıknatıs tutucu sistemler kullanılabilir (Chu et al., 2004, ss. 219-22). İnterokluzal mesafe problemi olan hastalarda, ball tutucuların yerine locator tutucuların kullanımı tavsiye edilmektedir (White et al., 1994, ss. 493-499).

3.5. İmplant Destekli Overdenture Protezlerde Tutucu Tipleri

Ball /O'ring Tutucular

Kullanımları en kolay olan ve en popüler hassas bağlantı sistemleri ball ataşmanlardır. Top başlı tutucu sistemi esas olarak simit şeklinde bir lastik, lastiğin içine yerleştiği metal parça ve bu lastiğin oturduğu belirli andırkata sahip metal posttan oluşur. Avantajları, düşük maliyet, komplike sistemlere göre zaman tasarrufu ve farklı tutuculuk derecelerine sahip olmasıdır (Misch et al., 2005).

Locator Tutucular

Ball tutucu sistemlerin yerleşimine olanak sağlanamayan interokluzal mesafenin az olduğu durumlarda, aşırı konturlu protezlerde, dikey boyutun arttırıldığı vakalarda, 40 dereceye kadar eğimli yerleştirilmiş implantların restorasyonunda locator tutuculu sistemler tercih edilebilir (Alsiyabi et al., 2005, ss. 184-90; Lee et al., 2006, ss. 114-118).

Bar tutucular

Bar tutuculu sistemler maksiller overdenture protezlerde, alt çenede aşırı rezorbe kret varlığında, oval kretlerde, kemik ve/veya yumuşak dokuda parsiyel rezeksiyon yapılan vakalarda, tutuculuğun ve stabilitenin fazla olmasının istendiği protezlerde endikedir (Misch et al., 2005).

Stud Tutucular

Stud tutucular, implant destekli overdenture protezler için uygun retansiyon ile stabilize sağlarlar ve kullanımları oldukça kolaydır. Ekonomik açıdan ucuz olması, bar tutuculara kıyasla daha iyi hijyen sağlaması, retansiyonlarının ayarlanabilir olması, daha az interark mesafeye ihtiyaç duyması ve daha az teknik hassasiyet gerektirmesi başlıca avantajlarıdır.

Era Tutucular

Era tutucular, rezilient tutucular olarak sınıflandırılan ve hemen hemen tüm implant sistemlerine uygulanabilen tutucu sistemleridir (Uludağ et al., 2010, ss. 80-86).

Zaag Tutucular

Zaag tutucular, ERA tutucudan farklı olarak giriş rehberinin; implant desteğinin daha apikaline ve alveolar krete daha yakın olmasından dolayı kuvvetlere karşı daha dayanıklıdır (Uludağ et al., 2010, ss. 80-86).

Mıknatıs Tutucular

Mıknatıs tutuculu bağlantılar, protetik diş hekimliği pratiğinde; diş üstü protezlerde, çene-yüz protezlerinde, tam veya bölümlü protezlerde ve implant destekli protezlerde kullanılmaktadır (Bhat et al., 2005, ss. 114-118).

Teleskopik Tutucular

Teleskopik tutuculu restorasyonlar, çok yönlülüğü ve uzun dönem başarısından dolayı protetik diş hekimliğinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Bhat et al., 2005, ss. 114-118).

Locator R-TX

Bu sistemde implantlar arası 60°'ye kadar açı tolere edilebilir. Locator R-Tx abutment, gıda ve plak birikimini azaltmak için daha dar merkez kaviteye sahiptir (Dede et al., 1996, ss. 139-147).

CM-Loc

Bu sistemde abutmentin ortasında retansiyon deliği bulunmamakta böylece temizlenebilirliği artmakta. Tutucu lastik polimer Pekkton dan yapılmış ve aşınmaya dirençlidir. İmplantlar arası 60 dereceye kadar açılanmaya izin verir (Dede et al., 1996, ss. 139-147).

3.6. Tek İmplant Destekli Overdenturelerde Kullanılan Tutucu Tipleri

Seçim kriterleri genellikle protez uzmanının kişisel deneyimine, maliyetlere ve hastanın el becerisi gibi hasta değerlendirmelerine dayanır. O-ring/ball tutucular mandibular overdenture için düşük maliyetli, kolay bir yol sunar ve implantın uygunsuz açılanmasının düzeltilmesinin gerekmediği durumlarda sıklıkla önerilir (Leles et al., 2015, ss. 73). O-ring/ball tutucular, mandibular overdenture için düşük maliyetli, kolay bir yol sunar ve implantın uygunsuz açılanmasının düzeltilmesinin gerekmediği durumlarda sıklıkla önerilir (Leles et al., 2015, ss. 73). Çoğu çalışmada tek implant destekli overdentureler ile iki implant destekli overdenturelerde aynı tutucular kullanılmaktadır. Asami M. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, locator ataşmanlı tek implantlı mandibular overdenture (1-IOD'ler) ile ilişkili marjinal kemik kaybı ve protetik komplikasyonları değerlendirilmiştir. 12 aylık takip sonucunda ISQ (İmplant stabilite katsayısı) değerlerinde önemli bir değişiklik oluşmadığı görülmüştür (Asami et al., 2020, ss. 98-102). ISQ (İmplant stabilite katsayısı) değerlerinde önemli bir değişiklik oluşmamıştır. Marjinal Kemik kaybı: 21 hastada >2 mm kemik kaybı olarak rapor edilmiştir (Asami et al., 2020, ss. 98-102).

2021 yılında Abdel ve ark. çiğneme yeteneğinin incelemek için yaptığı rastgele kontrollü bir çalışmada Ball tutucu ve CM-LOC locator kullanılmıştır. Çalışma sonucu iki tutucu arasında anlamlı bir fark olmaksızın çiğneme kabiliyeti subjektif olarak gelişmiştir (Abdel et al., 2021). Başka bir çalışmada tek implantlı mandibular overdenture, 24 aylık takipten sonra ball ataşmanın CM-LOC locator ataşmandan daha iyi çiğneme skorları göstermesine rağmen, kullanılan her iki ataşman arasında anlamlı bir fark olmaksızın çiğneme kabiliyetini subjektif olarak geliştirdiği görülmüştür (Abdel et al., 2021).

Cardioli ve ark. tarafından yapılan mandibular simfizdeki tek implantlar tarafından tutulan mandibular overdenturelerin başarılı sonucunu gösteren ileriye dönük bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaya göre implantların hiçbirinin başarısızlığa uğramadığı rapor edilmiştir. Protetik bakım gereği sadece o-ring matrislerin aşınması nedeniyle oluşmuştur. Bunun için matrislerin yılda 2 kez değiştirilmesi gerektiği rapor edilmiştir (Cor-dioli et al., 1997, ss. 159–165).

2021 yılında mandibula orta hatta yerleştirilen tek implant destekli overdenture için iki farklı tutucu sisteminin stres analizini değerlendirdiği çalışmada yeni bir tasarım olan CMLOC tutucunun implantların etrafında ball tutuculardan daha az mikro gerilim oluşturduğu sonucuna ulaşılmıştır (Hasanin et al., 2021, ss. 689-697).

4. Tek İmplant Destekli Overdentureler

Gelişmemiş ülkelerde, hastaların mandibular overdenture tedavisine yönelik tercihleri, kullanılan implant sayısı, önerilen tutucu yöntemi ve maliyetten etkilenecektir. Bu nedenle mandibular tek implant overdenture konsepti sosyoekonomik düzeyi düşük yaşlı popülasyonlarda alternatif bir tedavi sunar (Alsabeeha, et al., 2009, ss. 356–365). Tek implantlı mandibular overdenture ile tedavi hemen hemen tüm dişsiz hastalarda endikedir. Tek implantlı mandibular overdenture, sınırlı mali kaynaklara sahip hastalar için daha uygun bir alternatif olabilir. Bu yaklaşım dişsizlik için birincil tedavi olarak kabul edilir, ancak fiziksel kısıtlamalar veya finansal kısıtlamalar nedeniyle sabit implant protezlerini alamayanlar için geçici bir tedavi olarak da kullanılabilir (Leles et al., 2015, ss. 73). Bazı durumlarda, immedat yüklemenin mümkün olmadığı implant tedavisinin iyileşme döneminde geçici bir tedavi stratejisi olarak da kullanılabilir. Bu da cerrahi sonrası aşamada daha stabil bir mandibular protez sağlar (Leles et al., 2015, ss. 73). Fazla sayıda implant yerleştirilemeyecek aşırı rezorbe kretlerde tek implant destekli overdentureler tercih edilebilir. Yaşlı hastaların rezorbe anterior mandibularlarında normal çaplı mandibular tek implant tedavisi seçeneğinin düşünülmesi gerekmektedir. Özellikle kategori D ve E kemik miktarlarında bu tedavi prosedürü uygulanabilir (Alsabeeha, et al., 2009, ss. 356–365). Öte yandan ,tek implant grubu daha düşük bileşen maliyetlerine, cerrahi sonrası daha düşük protetik bakıma ihtiyaç duymaktadır (Alsabeeha, et al., 2009, ss. 356–365). Ayrıca 10 mm'den kısa implant kullanımı hiçbir yazar tarafından bildirilmemiştir. Bu yüzden 10 mm'den kısa implantların tek implantlar için sıklıkla kullanılmadığı tespit edilmiştir. (Alsabeeha, et al., 2009, ss. 356–365) Alternatif olarak geniş çaplı implantların kullanımı özellikle mandibular orta hatta rezidüel sırt rezorbsiyonunda mantıklı olacaktır (Alsabeeha, et al., 2009, ss. 356–365).

Genel sağlık durumu iyi olan hastalar tek implant tedavisi için en iyi adaylardır, ancak bu basitleştirilmiş ve daha az invaziv bir yaklaşım olduğundan, kapsamlı implant cerrahi prosedürleri riski, sağlık kısıtlamaları veya artan sistemik koşulları olan yaşlı ve/veya güçten düşmüş hastalar için de daha uygun bir seçenektir. (Leles et al., 2015, ss. 73).

Fahd ve ark. 2018 yılında tek bir implant destekli diş protezinin hasta memnuniyetini ve ısırma kuvveti parametrelerini değerlendirmiştir. Tek implantlı overdenturelerde, memnuniyet ve ısırma kuvvetinde yalnızca başlangıçta bir farklılık görülmüş, ancak sonrasında önemli ölçüde azalmıştır (Al-Fahd et al., 2018, ss. 1-7). Amaral ve ark 2018 yılında geriatrik bir popülasyonda tek implantlı overdenture tedavisi öncesi ve sonrası psikometrik hasta memnuniyetini ve çiğneme yeteneğini değerlendirmiştir. Hastalar, tek implantlı overddenture tedavisinden sonra stabiliteden memnuniyet artışı ve estetikten memnuniyetsizlik bildirmişlerdir. Hastalar

çiğneme yeteneğinde önemli bir gelişme olmadığını bildirmiş olsalar da, objektif olarak implant yerleştirildikten sonra yedi kat önemli bir gelişme oluşmuştur (Amaral et al., 2018, ss. 1383-1389). Nogueira et al. 2018' de tek implant destekli overdentureler için 2 yıllık ileriye dönük bir çalışma hazırlamıştır. Tek implant destekli overdenture tedavisinin etkinliğini; hasta tarafından bildirilen sonuçlar bakım gereksinimleri ve uyumsuz mandibular protezlere sahip rezorbe kretilere bakarak değerlendirmiştir. Sonuçlara göre tek implant destekli overdenture uygulanabilir bir tedavi seçeneği olarak rapor edilmiş ve hasta memnuniyetinde önemli bir iyileşme ile sonuçlanmıştır. Bununla birlikte, birkaç bakım ziyareti ve dikkatli hasta seçiminin gerektiğini bildirmişlerdir (Nogueira et al., 2018, ss. 541-550).

5. Mandibular Tek İmplant Destekli Overdentureler ile Total Protezlerin Karşılaştırılması

Lam Vo ve ark. Nogueira ve ark. mandibular tek implant destekli overdentureler ile aralarında çiğneme ve ısırma kuvveti yönünden anlamlı bir fark olmadığını rapor etmiştir (Lam et al., 2018, ss. 428-433). Sistematik incelemelere göre tek implant üstü overdentureler total protezler grubuna kıyasla daha iyi ısırma yeteneği, artan ısırma kuvveti ve daha yüksek çiğneme etkinliği göstermiştir (Fu et al., 2021, ss. 81-94). Klinik uygulamada, tek implant üstü overdentureler, daha yüksek ağız sağlığı, hasta memnuniyeti ve çiğneme işlevi nedeniyle zayıf adaptasyona sahip total protez kullanıcılarına uygulanabilir olduğu gözlenmiştir.

Tek implant üstü overdenturelerin çiğneme işlevi sonucunu farklı şekillerde değerlendiren 2 çalışma ve 4 kontrollü çalışmada, çalışmalar, tek implant üstü overdenturelerden sonra daha iyi çiğneme etkinliğini doğrulamıştır. Çapraz kontrollü çalışmada ise tek implant üstü overdenture grubunda konvansiyonel tam protez kullanıcılarından önemli ölçüde daha yüksek çiğneme kabiliyeti ve maksimum ısırma kuvveti gözlemlenmiştir (Fu et al., 2021, ss. 81-94). Sonuç olarak yazarlar geleneksel mandibular protezlere kıyasla tek implant overdenture' in hasta memnuniyetini önemli ölçüde arttırdığını bildirmiştir. Araştırmaların sınırlamaları dahilinde tek implant destekli overdentureler, CCD'den (conventional complete dentures) daha iyi ağız sağlığı ile ilgili yaşam kalitesi (OHRQoL - Oral health-related quality of life) ve memnuniyeti ile öne çıkmıştır (Fu et al., 2021, ss. 81-94). Krennmair ve Ulm' un yaptığı bir çalışmada 18 ay boyunca takip edilen 9 dişsiz hasta üzerine çalışılmıştır. 3,75 mm çapındaki ve 13-15 mm uzunluğundaki implantlar kullanılmış ve %100 başarı ile sonuçlandırılmıştır. Yazarlar geleneksel mandibular protezlere kıyasla tek implant overdenture' in hasta memnuniyetini önemli ölçüde arttırdığını bildirmiştir. Cardioli ve ark, Krennmair ve Ulm'dan yola çıkarak bu te-

davi, şiddetli kret rezorpsiyonu olan yaşlı yetişkinler için bir yaklaşım ve yaşlanan nüfus için orta vadeli bir tedavi hizmeti olarak önerilmektedir (Krennmair et al., 2001, ss. 98–104).

6. Mandibular Tek İmplant Destekli Overdentureler ile İki İmplant Destekli Overdentureleri Karşılaştırılması

2002 yılında, McGill konsensüs bildirisinde, implantlar daha iyi retansiyon ve memnuniyet sağlayabildiğinden, alt çene total dişsiz hastalar için ilk tedavi seçeneği olarak iki implantlı mandibular overdenture önerilmiştir (Feine et al., 2002, ss. 3-4). Bununla birlikte, İki implant destekli overdentureler hastaların ana endişesi olan geniş bir cerrahi alanla sonuçlanan iki implant bölgesi gerektirir. Ayrıca hastaların bir kısmı 2 veya daha fazla implantı karşılayamamaktadırlar (Marcus et al., 1994, ss. 123-127). Buna karşılık, tek implant destekli overdentureler sadece bir implant bölgesi gerektirir. İki implant destekli overdenturelere kıyasla daha az invaziv prosedürler ve yüksek maliyet etkinliği ile öne çıkar (Walton et al., 2009, ss. 331-339). Paleari ve ark. 2018’ de tek ve iki implant destekli overdenturelerde hasta memnuniyetini ve çiğneme performansını karşılaştırdığı 1 yıllık klinik çalışmada iki implant destekli overdentureler daha iyi çiğneme performansına sahip çıkmıştır (Paleari et al., 2018). Alqutaibi ve ark. iki implant destekli overdenturelerde , kenetlenme (clenning) ve çiğneme sırasında masseter kasının aktivitesinde anlamlı bir azalma görüldüğünü rapor etmiştir (Krennmair et al., 2001, ss. 98–104).

Alqutaibi ve arkadaşları 2017’de tek ve iki implant destekli overdenture arasında implant sağkalımını ve kas aktivitesini karşılaştırmıştır. İki implant destekli overdenture için kas aktivitesinde istatistiksel olarak artış görülmüş, ancak bu fark klinik olarak anlamlı olamayacak kadar küçük çıkmıştır. İki tedavi yöntemi arasında implant sağkalımında anlamlı bir fark bildirilmemiştir (Alqutaibi et al., 2017, ss. 789-797). Ama konuşma, konfor, estetik ve sosyal yaşamdan genel memnuniyet açısından tek implant destekli overdentureler ve iki implant destekli overdentureler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Fu et al., 2021, ss. 81-94). 3 kontrollü çalışmada hastanın genel memnuniyeti ile konuşma, rahatlık, çiğneme yeteneği, estetik ve sosyal yaşamdan memnuniyet açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Yakın tarihli bir çalışmada tek implant destekli overdenturelerin 5 ve 10 yıllık sağkalım oranlarının yakın olduğu ve iki implant destekli overdenturelere göre önemli bir farklılık gözlemlenmediği rapor edilmiştir (Padmanabhan et al., 2020, ss287-297). Retansiyon ve stabilite ile ilgili memnuniyet açısından, Paleari ve ark. iki implant destekli overdentureler tek implant destekli overdenturelere göre anlamlı olarak daha yüksek puanlara sahip olduğu sonucuna varmıştır, ancak Tavakolizadeh ve ark. önemli farklılıklar göstermediğini söylemişlerdir. Bryant ve ark.

2015 tek ve iki implantlı overdenture protezlerde hasta memnuniyetini karşılaştırmış tek ve iki implant destekli overdenture arasında hasta memnuniyeti açısından anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir. Bununla birlikte, overdenture protezler için gereken tamir ve onarım vakalarının sayısı, tek implant destekli overdentureler için çok daha fazla olmuştur (Bryant et al., 2015, ss. 36-4). 2020 yılında Resende ve arkadaşlarının erken yüklenen hidrofilik yüzeyli titanyum-zirkonyum implantları ve ball tutucuları kullandığı bir yıllık çalışmada hasta memnuniyeti, ağız sağlığı ile ilgili hayat kalitesi ve çiğneme fonksiyonu değerlendirilmiştir. Sonuçlar hem tek implant üstü overdenture hem de iki implant üstü overdenture protezler için olumlu çıkmıştır. Bu sonuçlara göre de tek implant üstü protezlerin iki implant üstü protezlere alternatif bir seçenek olduğu kabul edilmiştir (De Resende et al., 2021, ss. 359-368).

2017'de Oda ve ark. tarafından implant sayısının mandibular overdenturelerin hareketine etkisinin incelendiği bu çalışmada, Ön dişlerle çiğneme sırasında protez kaidesinin rotasyonunu, overdenture'ı sabitlemek için 2 implantın kullanılması, 1 veya 3 implantın kullanılmasından daha fazla arttırmıştır (Oda et al., 2017, ss. 380-385).

7. Tek İmplant Overdenture Protezlerde Geleneksel ve İmmediat Yükleme Arasındaki Farklar

Wolfart ve ark. tek implantları mandibular simfiz bölgesine uygulamıştır. Geleneksel 3 aylık bir iyileşme periyodundan sonra ball tutuculu altın matrisler kullanılmıştır. 1 yıllık takip sonunda hastaların yaşam kalitesinin ve çiğneme işlevinin iyileştiği ortaya koyulmuştur (Wolfart et al., 2008, ss. 541-548). Kronstrom ve ark. yaptığı çalışmada bir veya iki implantlı mandibular overdenture protezler tedavide kullanılmıştır. immediat yüklenen 17 implanttan 3'ünün başarısız olduğu görülmüştür (Kronstrom et al., 2007). Potansiyel hastaların, en az 9 mm yüksekliğindeki normal bir implantı yerleştirmek için mandibular simfizinde yeterli miktarda alveolar kemiğe sahip olması gerekir, bununla birlikte, simfiz bölgesinde sınırlı yüksekliği olan aşırı derecede rezorbe olan mandibulalarda bile güvenilir implant ankrajı genellikle mümkündür. Öte yandan Liddelow & Henry'nin 28 katılımcıda aynı sistemi kullanarak uyguladığı çalışmada %100 sağkalım oranı rapor edilmiştir. 28 implanttan sadece 3'ü gerekli birincil stabiliteyi karşılayamamıştır. Ayrıca geriye kalan 25 katılımcıdan 10'ununda yüklemeye önce peri implant doku iyileşmesi sağlamak için 6 haftalık beklenerek uygulanan bir erken yükleme protokolü uygulanmıştır. Bununla birlikte 6 haftalık erken yükleme protokolünün immediat yükleme protokolüne tercih edilebileceğine dair bir sonuca varmışlardır (Liddelow et al., 2007, ss. 126-137). Rastgele bir klinik çalışmada (MacEntee & Walton 2007; Walton & MacEntee 2008) 86 katılımcının olduğu

bir veya iki implant tarafından tutulan mandibular overdenturelar karşılaştırılmıştır. Mandibular tek implantlı overdenture protezleri olan 44 katılımcının implantları 8 haftada geleneksel olarak yüklenmiştir. İmplantlarda ball ataçmanlar ve altın matrisler kullanılmıştır. 1 yıl boyunca takip edilen mandibular tek implantlı overdenture grubunda %100 başarı oranı rapor edilmiştir (MacEntee et al., 2007).

8. Sonuç

Tek implant destekli overdentureler ile tedavi edildikten sonra total protez kullanan hastaların tüm konfor ve fonksiyonel parametreleri incelendiğinde hasta memnuniyetinde önemli bir artış olduğu gösterilmiştir. Bütün ileriye dönük çalışmalarda, tek implant destekli overdentureler ile tedavi edildikten sonra total protez kullanan hastaların tüm konfor ve fonksiyonel parametreleri incelendiğinde hasta memnuniyetinde önemli bir iyileşme olduğu görülmüştür. Tek bir implant tarafından sağlanan genel retansiyonun 2 implantlı bir overdentureden daha düşük olması beklense de, hastaların bunu algılaması zor olmuştur. Son olarak, sosyo-ekonomik olarak dental implantların rutin kullanımı özellikle dar gelirli hastalar için hala uygulanabilir değildir. Bu nedenle, dişsiz mandibula için tek implant destekli overdenture, minimum bakım standardı olarak bu hastaların tedavisi önündeki engelleri azaltır.

KAYNAKÇA

1. Abdel Aal M, Naguib A, Salah A, Foda K, Sheta N, Abdel Nabi N. Masticatory Ability for a Single Implant Mandibular Overdenture Retained by Two Different Attachments: A Randomized Controlled Trial. *Int J Dent*. 2021 Sep 8;2021:1632848.
2. Alsabeeha, N., Payne, A. G., De Silva, R. K., & Swain, M. V. (2009). Mandibular single-implant overdentures: a review with surgical and prosthodontic perspectives of a novel approach. *Clinical oral implants research*, 20(4), 356–365.
3. Alsiyabi AS, Felton DA, Cooper LF. The role of abutment-attachment selection in resolving inadequate interarch distance: a clinical report. *J Prosthodont*. 2005 Sep;14(3):184-90.
4. Al-Fahd A, Abbas N, Farouk M. (2018). Comparison between patient satisfaction and biting force in a single implant overdenture and two-implants overdenture: a randomized clinical trial. *Int Dent Med J Adv Res*, 4:1-7
5. Alqutaibi AY, Kaddah AF, Farouk M. (2017). Randomized study on the effect of single-implant versus two- implant retained overdentures on implant loss and muscle activity: a 12-month follow-up report. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2017;46:789-797
6. Amaral CF, Pinheiro MA, de Moraes M, Rodrigues Garcia RCM (2018) . Psychometric Analysis and Masticatory Efficiency of Elderly People with Single-Implant Overdentures. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2018 Nov/ Dec;33(6):1383-1389.
7. Asami M, Kanazawa M, Lam TV, Thu KM, Sato D, Minakuchi S. Preliminary study of clinical outcomes for single implant-retained mandibular overdentures. *J Oral Sci*. 2020;62(1):98-102.
8. Bhat N (2005). A close-up on obturators using magnets. Part 1 – Magnets in dentistry. *Journal of the Indian Prosthodontic Society*, 5: 114-118.
9. Bidez, M. W., & Misch, C. E. (1990, May). The biomechanics of interimplant spacing. In *Proceedings of the fourth international congress of implants and biomaterials in stomatology, Charleston, SC*.
10. Block MS, Kent JN (1995). *Endosseous Implants for Maxillofacial Reconstruction*. Philadelphia: WB Saunders.
11. Bryant SR, Walton JN, MacEntee MI. (2015) A 5-year randomized trial to compare 1 or 2 implants for implant overdentures. *J Dent Res*. 36-43.
12. Bueno-Samper, A., Hernández-Aliaga, M., & Calvo-Guirado, J. L. (2010). The implant-supported milled bar overdenture: a literature review. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*, 15(2), e375–e378.
13. Cordioli, G., Majzoub, Z. & Castagna, S. (1997) Mandibular overdentures anchored to single implants: a five year prospective study. *Journal of*

Prosthetic Dentistry 78: 159–165

14. Chu FC, Deng FL, Siu AS, Chow TW. Implant-tissue supported, magnet-retained mandibular overdenture for an edentulous patient with Parkinson's disease: a clinical report. *J Prosthet Dent.* 2004 Mar;91(3):219-22.
15. Davis WH, Lam PS, Marshall MW, Dorchester W, Hochwald DA, Kaminiishi RM. Using restorations borne totally by anterior implants to preserve the edentulous mandible. *J Am Dent Assoc.* 1999 Aug;130(8):1183-9.
16. Dede M. , Geçkili O. Ünalın F. İmplant Üstü Overdenture Protezlerde Tek Ataşman Sistemleri *Aydın Dental Journal*, 6(2), 139-147.
17. De Resende GP, Jordão LMR, de Souza JAC, Schimmel M, Leles CR. (2021) Single versus two-implant mandibular overdentures using early-loaded titanium-zirconium implants with hydrophilic surface and ball attachments: 1-year randomized clinical trial. *Clin Oral Implants Res.* 359-368.
18. Dolder E (1961). The bar joint mandibular denture. *Journal of Prosthetics Dentistry*, 11:689–707.
19. Ersoy AE (2015). *Diş Hekimliğinde Sabit Protezler (2. Basım)*. Ankara: Akademisyen Kitabevi.
20. Feine, J. S., Carlsson, G. E., Awad, M. A., Chehade, A., Duncan, W. J., Gizani, S., Head, T., Lund, J. P., MacEntee, M., Mericske-Stern, R., Mojon, P., Morais, J., Naert, I., Payne, A. G., Penrod, J., Stoker, G. T., Tawse-Smith, A., Taylor, T. D., Thomason, J. M., Thomson, W. M., ... Wismeijer, D. (2002). The McGill consensus statement on overdentures. Mandibular two-implant overdentures as first choice standard of care for edentulous patients. Montreal, Quebec, May 24-25, 2002. *The International journal of oral & maxillofacial implants*, 17(4), 601–602.
21. Feine JS, Carlsson GE, Awad MA, Chehade A, Duncan WJ, Gizani S, Head T, Heydecke G, Lund JP, MacEntee M, Mericske-Stern R, Mojon P, Morais JA, Naert I, Payne AG, Penrod J, Stoker GT, Tawse-Smith A, Taylor TD, Thomason JM, Thomson WM, Wismeijer D. (2002). The McGill consensus statement on overdentures. Mandibular two-implant overdentures as first choice standard of care for edentulous patients. *Gerodontology.* 2002 Jul;19(1):3-4.
22. Fu L, Liu G, Wu X, Zhu Z, Sun H, Xia H. (2021). Patient-reported outcome measures of edentulous patients restored with single-implant mandibular overdentures: A systematic review. *J Oral Rehabil.* 2021 Jan;48(1):81-94.
23. Hasanin, A., Abo Alfotouh, H., & Abdel Nabi, N. (2021). Stress analysis of two different attachments for a single implant retained mandibular overdentures in the midline (In vitro study). *Egyptian Dental Journal*, 67(1-January (Fixed Prosthodontics, Removable Prosthodontics and Dental Materials)), 689-697.
24. Hertel RC, Kalk W. Influence of the dimensions of implant superstructure

- on peri-implant bone loss. *Int J Prosthodont.* 1993 Jan-Feb;6(1):18-24.
25. Jager K, Wirz EJ (1993). In vitro spannung analysen on implantaten fur zahnarzt und zahntechniker. *Zeitschrift für zahnärztliche Implantologie*, IX, 42-49.
 26. Krause, A., Cowles, E. A., & Gronowicz, G. (2000). Integrin-mediated signaling in osteoblasts on titanium implant materials. *Journal of biomedical materials research*, 52(4), 738-747.
 27. Krennmair, G. & Ulm, C. (2001) The symphyseal single-tooth implant for anchorage of a mandibular complete denture in geriatric patients: a clinical report. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 16: 98–104
 28. Kronstrom, M., Davis, B., Loney, R. & Gerrow, J. (2007) Mandibular overdentures supported by one or two unsplinted implants using the immediate loading protocol (Abstract). International College of Prosthodontics Meeting, September 2007, Fukuoka, Japan.
 29. Lam Vo T, Kanazawa M, Myat Thu K, Asami M, Sato D, Minakuchi S. (2018). Masticatory function and bite force of mandibular single-implant overdentures and complete dentures: a randomized crossover control study. *J Prosthodont Res.* 428-433.
 30. Lee CK, Agar JR (2006). Surgical and prosthetic planning for a two-implant-retained mandibular overdenture: a clinical report. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 95: 102-105.
 31. Leles, C. R., Nogueira, T. E., Hartmann, R., & Leles, J. L. R. (2015). The Single-Tooth Implant-Retained Overdenture: A Less Invasive Approach To Improve The Conventional Mandibular Denture. *50 Years Of Osseointegration: Reflections And Perspectives*, 73.
 32. Liddelw, G.J. & Henry, P.J. (2007) A prospective study of immediately loaded single implant-retained mandibular overdentures: preliminary one year results. *Journal of Prosthetic Dentistry* 97: S126–S137
 33. MacEntee, M. & Walton, J. (2007) A randomized trial of one and two endosseous implants in the mandible (Abstract). International College of Prosthodontics Meeting, September 2007, Fukuoka, Japan
 34. Marcus, S. E., Drury, T. F., Brown, L. J., & Zion, G. R. (1996). Tooth retention and tooth loss in the permanent dentition of adults: United States, 1988-1991. *Journal of dental research*, 75 Spec No, 684–695.
 35. Marcus SE, Kaste LM, Brown LJ. (1994). Prevalence and demographic correlates of tooth loss among the elderly in the United States. *Spec Care Dentist.* 1994;14(3):123-127.
 36. McAlarney ME, Stavropoulos DN. Determination of cantilever length-anterior-posterior spread ratio assuming failure criteria to be the compromise of the prosthesis retaining screw-prosthesis joint. *Int J Oral Maxillofac*

- Implants. 1996 May-Jun;11(3):331-9
37. Misch CE (2005). Mandibular implant overdentures design and fabrication. İçinde: Misch CE (Ed.), *Dental Implant Prosthetics*. Maryland: Mosby
 38. Misch CE (1989). Implant overdentures relieve discomfort for the edentulous patient. *Dentist*, 67(1):37-38.
 39. Misch, C.E., 2015, *Dental Implant Prosthetics*, Second Edition, Elsevier Mosby, St. Louis, Missouri 63043, 978-0-323-07845-0.
 40. Nogueira TE, Aguiar FMO, de Barcelos BA, et al (2018). A 2-year prospective study of single-implant mandibular overdentures: patient-reported outcomes and prosthodontic events. *Clin Oral Impl Res* 2018;29:541-550
 41. Oda K, Kanazawa M, Takeshita S, Minakuchi S. (2017). Influence of implant number on the movement of mandibular implant overdentures. *J Prosthet Dent*. 117(3):380-385
 42. Padmanabhan H, Kumar SM, Kumar VA. (2020) Single Implant Retained Overdenture Treatment Protocol: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Prosthodont*. 287-297.
 43. Paleari AG, Oliveira Junior NM, Marin DOM, Rodriguez LS, Arioli Filho JN, Pero AC, Compagnoni MA. One-year prospective clinical study comparing patient satisfaction and masticatory performance of mandibular overdentures supported by one versus two implants. *J Appl Oral Sci*. 2018 Oct 4;26:e20160628.
 44. Preiskel HW, Tsolka P (1998). Telescopic prostheses for implants. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 13: 352-357.
 45. Stevens PJ, Fredricksin EJ, Gress ML (2000). *Implant prosthodontics, Clinical and laboratory procedures (Second Edition)*. Maryland: Mosby, Chapter:10.
 46. Turkyilmaz, I., Company, A. M., & McGlumphy, E. A. (2010). Should edentulous patients be constrained to removable complete dentures? The use of dental implants to improve the quality of life for edentulous patients. *Gerodontology*, 27(1), 3-10.
 47. Uludağ B, Polat S (2010). İmplant Destekli Overdenture Uygulamalarında Kullanılan Tutucular. *Türkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences-Special Topics*, 1: 80-86.
 48. Van Zyl PP, Grundling NL, Jooste CH, et al (1995). Three dimensional finite element model of a human mandible incorporating osseointegrated implants for stress analysis of mandibular cantilever prostheses, *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 10:51-57.
 49. Walton JN, Glick N, Macentee MI.. (2009). A randomized clinical trial comparing patient satisfaction and prosthetic outcomes with mandibular overdentures retained by one or two implants. *Int J Prosthodont*. 2009;22(4):331-339.

50. White S, Caputo AA, Anderkuist T (1994). Effect of cantilever length on stress transfer by implant supported prostheses. *Journal of Prosthetic Dentistry*,71:493–499.
51. Wolfart, S., Braasch, K., Brunzel, S. & Kern, M. (2008) The central single implant in the edentulous mandible: improvement in function and quality of life – a report of 2 cases. *Quintessence International* 39: 541–548.



BÖLÜM 21

MAGNETİK REZONANS (MR) ELASTOGRAFİ GÖRÜNTÜLEME TEKNİĞİ

Levent Karakaş¹

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi/Radyoloji Bölümü Orcid:0000-0001-5485-9337

1.Giriş ve Elastisite:

Elastisite; bir yapının, dışarıdan uygulanan bir güç ile şeklini değiştirebilme ve maruz bırakıldığı güç yok edildiğinde güç uygulanmadan önceki haline gelebilme özelliğini tanımlar. Dokunun deforme olması, doku sertliği ile zıttır. Genellikle yağ dokusu kolayca deformasyona uğrarken fibröz dokular veya kanser gibi yoğun dokular yağ ve kas dokulara göre daha sert dokular olduğundan bu sebeple ilk hallerine daha geç dönerler (1).

2.Elastografi Tekniği ve Temel Uygulama Alanları :

Canlı vücuduna ait dokuların elastikiyetini saptayarak görüntüye çeviren ve canlı dokuların elastikiyetlerinin niceliksel olarak hesaplanmasına imkan sağlayan görüntüleme yöntemlerine biyoloji(tıp) ve fizik temelinde “elastografi” adı verilmektedir. Bu teknik, güncel tıbbi diagnostik radyolojik pratikte “ultrasonografi”(USG) ve “magnetik rezonans”(MR) görüntüleme yöntemlerinden faydalanılarak işlevsel bir hal kazanmış ve yakın zamanda sık bir rutin olmasa bile gerektiğinde kullanılır hale gelmiştir (2).

Ultrason elastografi yöntemi pratik, hızlı ve non-invazif bir görüntüleme tetkiki olup bu radyolojik tetkik yöntemiyle dokuların viskoelastik özellikleri incelenmektedir. Ultrason elastografi tetkikindeki temel prensip dokuların sertliğini dolayısıyla da elastikiyetini farklı teknik yöntemlerle saptamaktır. Ultrason elastografi tetkikinde kullanılmakta olan dinamik ve statik yöntemlerde dokunun maruz bırakıldığı kuvvet sırasıyla manuel olarak uygulanan kompresyon gücü ve probun çıkardığı akustik dalga vasıtasıyla oluşturulur. Ultrason elastografi tetkiki teknik olarak dokudan gelen sinyalleri(ses dalgalarını) toplama metodlarına göre dokuların gerinim(strain) değerinin ve dokuda meydana gelen “shear” dalga(wave) hızlarının ölçülmesiyle strain elastografi(-SE), akustik radyasyonun kuvvet impulsu görüntülenmesi(ARFI), shear wave elastografisi(SWE) ve transient elastografi(TE) olarak kategorize edilebilir. Ultrason elastografi tetkiki; tiroid, meme, karaciğer, dalak, pankreas, böbrek, uterus ve prostat gibi bir çok organa uygulanabilir (3,4). Bu görüntüleme yöntemi en sık karaciğer parankiminde fibrozisi skorlamada kullanılmıştır.

Ultrason elastografi tetkiki tiroid nodülleri ve meme kitlelerinde pratikte sıklıkla kullanılırken hem MR elastografi tekniği(MRE), hem de ultrason elastografisi(USE), güncel günlük pratikte en sık karaciğerin doku elastikiyetini ölçmek amacıyla kullanılmaktadır (4).

Karaciğer parankim dokusunun sertlik durumunu arttıran en sık görülen ve önem arz eden anormal durum karaciğer parankiminin fibrozisidir. Karaciğerin kronik hastalıklarında, fibrozis ortaya çıkması, karaciğer parankimide başta kollajen olmak üzere hücre dışı proteinlerin birikmesi sürecidir (1-3). Karaciğerin kronik hastalıklarında görülen doku fibrozisi, ilerleyici bir durum olduğundan eğer erken dönemde tanınabilir ve uygun tedavi yapılabilirse reversible olarak hasta lehine sonuçlanabilir (4). MRE, karaciğer paran-

kimindeki fibrozisin saptanmasında biyopsi gibi invaziv olmayan bir teknik olduğundan yakın günlük pratikte tanı etkinliğini çok azalmadan komplikasyonların önüne geçmesi nedeniyle oldukça önem kazanmıştır. Doku sertleşmesi, siroz gelişmeden önce, fibrozis olayının erken olarak belirlenmesine imkan veren önemli bir argüman olarak belirlenmiş olup yakın zamanda günlük rutin pratikte radyolojik bir biyobelirteç haline gelmiştir.

MRE tekniği, bu yöntemi ilk kez kullanan Mayo Klinik'ten Dr Ehman ve ark. tarafından, 1995 yılında oldukça prestijli bir bilimsel dergi olan Science'da yayınlanarak prezente edilmiş (5); klinik pratikte uygulamaya yönelik girişimler ise daha ziyade 2007'de başlayarak ivme kazanmış ve günümüze kadar devam edegelmiştir (6).

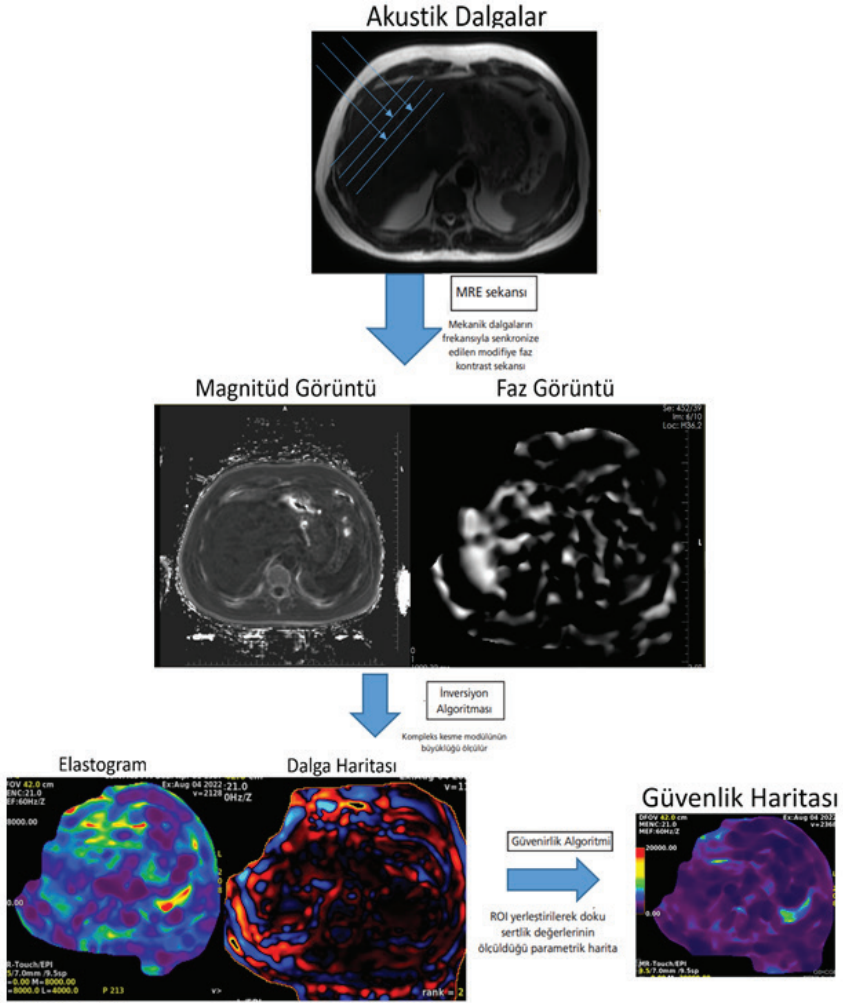
MRE tekniğinde dokular mekanik etkiyle itici bir akustik kuvvete maruz bırakılmaktadır. Elastografinin uygulanma tekniği **şekil 1**'de gösterilmektedir. Yatay düzlemde, oldukça küçük birimler (nanometre, mikrometre) düzeyinde olan bu oldukça minimal yer değiştirmelere shear wave denilmekte ve yer değiştirme miktarı MRE tekniği ile saptanabilmektedir (1-6).



Şekil 1. A-D. MR elastografi tetkikinde mekanik olarak "driver" sistemi, akustik dalganın meydana gelmesi ve karaciğer parankimine aktarımı. (A) "Aktif driver", 60 Hz frekansında mekanik olarak (akustik basınçlı) dalgı oluşturan jeneratör. Bu cihaz, MR'a uyumlu olmadığından, MR'ın içinde bulunduğu odanın dışına yerleştirilmektedir. (B) "Aktif driver" aygıtı, bir yandan "amplifier"a bağlı, diğer yandan resimde görülen şekilde mekanik dalgayı hastaya yönlendiren plastik boru vasıtasıyla "pasif driver" ile irtibatlıdır. "Pasif driver", 19 cm çapa sahip, 1,5 cm kalınlığı olan bir disk olup hastanın göğüs kafesinin sağ alt bölümüne, karaciğer üstüne yerleştirilir. Anatomın değişince ya da karaciğer ve karın duvarının arasında bağırsak anslarının girmesi halinde, karaciğer parankimine dalgaların optimum aktarılması için yeri değiştirilebilir. (C) "Pasif driver" kaymaması için elastik bandajla sabitlenir. "Pasif driver"ın üstüne vücut torso koili yerleştirilir. (D) "Pasif driver" vasıtasıyla karın duvarına yönlendirilen akustik basınçlı titreşimler, karaciğer parankimine aktarılarak karaciğer dokusunda "shear wave" (kesme dalgaları) şeklinde ilerleme gösterir.

Elastografi yöntemleriyle dokuların sertliği ve elastikiyeti niceliksel olarak direkt saptanamadığından indirekt olarak, “shear wave” dalgalarının hızı ölçülür. Dokunun maruz bırakıldığı bu itici dalgalar, sertliği yüksek dokularda daha yumuşak olanlara nazaran daha hızlı bir ilerleme gösterirken, yumuşak dokularda daha yavaş seyrederek. Dalgalar kesintisiz olarak devamlı şekilde uygulanırsa, itilmenin hızı dalga boyuna yansır. Bu nedenle dokular daha sert bir hal aldıkça, dalga boyu buna paralel olarak uzar (1-6). Shear wave dalgasının karaciğer parankimindeki ilerlemesiyle ilgili veri sunan, “magnitüd” ve “faz görüntü” adı verilen iki farklı işlenmemiş görüntü datası elde edilir. Magnitüd ve faz görüntü datası, cihaza yerleştirilmiş olan otomatik bir “inversiyon algoritması” ile analiz edilerek “postprocess” görüntüye çevrilir (**Şekil 2**).

İnversiyon algoritması tekniğiyle MRE uygulamasında saptanan veri “shear” modülünün niceliksel olarak büyüklüğüdür. Bu niceliksel ölçüm hem doku sertliği hem de doku viskozitesinin saptanmasını sağlar. İnversiyon algoritmasından elde edilen görüntüler dalga görüntüsü denilen iki boyutlu (2B) yer değiştirme haritası ve elastogram denilen karaciğer doku sertliğinin kilopaskal (kPa) birim ile ölçüldüğü 2B gri skala ya da renk kodlamalı haritası şeklinde veri sunar. Karaciğer parankiminin sertlik miktarı, elastografi görüntülerine coğrafi veya oval morfolojide ROI koyularak ölçülür. ROI’ler dalga amplitüdlerinin yeterli olduğu alanlara konulmalıdır. Artefakt meydana gelebileceğinden karaciğer dış koturlarına yarım dalga boyu mesafeden fazla yaklaştırılmamalıdır. Artefakt oluşturabilecek büyük damar, safra kesesi, kardiyak ve vasküler yapılar gibi anatomik yapıların çevresi ölçüme dahil edilmemelidir (1-6). MR elastografi tetkikinde veri sağlanması, işlenmesi ve görüntü oluşması **şekil 2**’de özetlenmiştir.

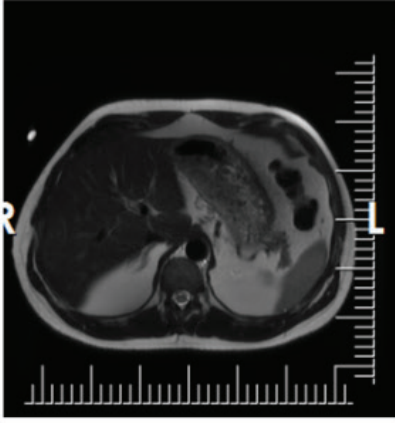


Şekil 2. Verileri işleme ve görüntüyü oluşturma. “Pasif driver”, mekanik titreşimleri öncelikle abdomen duvarına, daha sonra ise karaciğerin parankimi içine iletir ve titreşimler karaciğer parankiminde “shear wave” şeklinde ilerleme göstererek parankimde minik minik yer değişiklikleri oluşturmaktadır. Bu olay, MRE görüntüleme sekansı ile saptanarak miktarı ölçülebilir. MRE görüntü sekansı, yollanan dalganın frekansı ile uyumlu şekilde sinyal meydana getirebilecek modifiye bir tipte faz-kontrast sekansıdır. Öncelikle “magnitud görüntüler” ve “faz görüntüler”, sonra ise “inversiyon algoritması” kullanılmak suretiyle görüntü ve elastogramlar meydana getirilir. Elastogramlar, saniyeler içerisinde, özel bir algoritmayla “güvenlik haritası” denilen, güvenilir olarak değerlendirme yapmaya imkan sağlayan parametrik haritalara çevrilir. Rutin bir MRE tetkikinde, karaciğer parankiminin en geniş bölgesinden 4 tane 10 mm kalınlığında aksiyel kesit alınır. Böylelikle 4 ayrı düzeyden elastogram, dalga görüntüsü ve güvenlik haritası alınmış olur. Her bir düzey için veri toplama zamanı 17 sn olmakla birlikte toplam süre $17\text{sn} \times 4 = 68\text{ sn}$ 'dir.

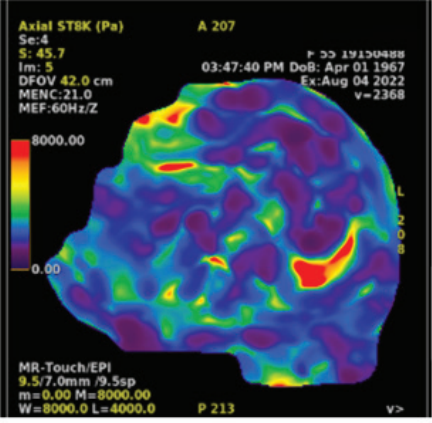
3.MR Elastografi Görüntülerinin Yorumlanması :

MR elastografi tetkiki, dokunun sertliğini nicel(kantitatif) olarak değerlendirmeyi sağlayan bir “**faz kontrast**” yöntemidir_Normal bir karaciğer dokusunun sertliği, MR elastogramlardan yapılan ölçümlerde, **2-2,4 kilopaskal (kPa)** arasında bir skaladadır (**Şekil 3**). Dalga görüntülerinde, daha kısa dalga boyuna sahip dalgalar görülür. Bu değerlerden anlaşılacağı gibi normal karaciğer dokusu oldukça yumuşak bir kıvamdadır. Fibrozis ve siroz gelişmiş karaciğer dokusunda “shear wave” dalga boyu daha uzun olup parankim sertliği **2,9 kPa’dan büyüktür**. Raporlama esnasında karaciğer parankim sertliğinin niceliksel değerleri ve fibrozisin evresi arasındaki korelasyonu gösteren değerler kullanılır; örneğin karaciğer parankiminin sertlik değerleri, 5,0 kPa: evre 4 fibrozis olarak değerlendirilmektedir (1, 5).

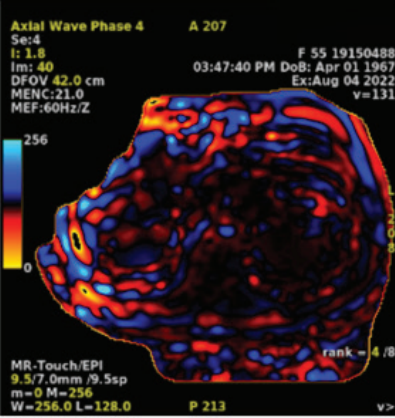
Karaciğer Aksiyel Düzlem T2A Görüntüsü



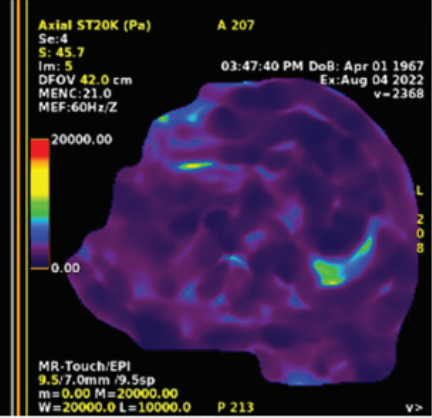
Elastogram



Dalga haritası



Güvenlik Haritası



Şekil 3. Normal karaciğere ait elastogram ve güvenlik haritası. *Karaciğer sertliği 2,3 kPa değerinde ölçülen normal olgu. Dalga imajı, dalgaların karaciğerdeki yer değişimini gösteren bir haritadır. Yumuşak dokuda dalga yavaş olarak hareket etmekte ve böylelikle dalga haritasında, dalga boyu daha kısa (kırmızı-mavi bantlar ince) olarak görülmektedir. Elastogram, kilopaskal (kPa) cinsinden birime göre renk skalası ile kodlanan karaciğer dokusu sertliğini temsil eden bir parametrik haritadır. Bunu ticari olarak üreten firmalar, standart olarak 0-8 kPa renk skalası kullanılarak elde edilen elastogramı satışa sunmaktadır. Sıfıra yakın olan değerler, mor/mavi renkler, doku kıvamının yumuşak olduğunu, 8 kPa (kırmızı renk) değer ise sert olduğunu göstermektedir. Yeşil ve sarı gibi aradaki renk tonları da vardır. Yani elastograma bakıldığında, ölçüm yapmadan bile dokunun sertlik derecesi hakkında kabaca bilgi sahibi olunabilir. Yukarıda maviyle kodlanan karaciğer parankiminin yumuşak bir kıvama sahip olduğunu anlayabiliriz. Güvenlik haritası, elastogramlarda parankimin neresinden istatistiksel olarak güvenilir ölçüm yapılabileceğini anlamayı sağlayan haritadır.*

Normal karaciğere sahip olgularda, incelemeyen önce olgunun yemek yemiş olması, karaciğer dokusunun sertliğini değiştirebilmektedir. Kronik karaciğer hastalığı bulunan olgularda, incelemenin tok olarak yapılması, kPa değerlerinin olduğundan daha yüksek çıkmasına ve fibrozisin evresinin agraive olarak daha yüksek saptanmasına neden olabilmektedir. Teknik parametrelerden dokunun sertliğini etkileyen tek faktör uygulanan dalganın frekansdır(MRE’de 60 Hz). Frekans arttırılırsa dokunun sertliği de paralel şekilde daha yüksek çıkmaktadır. Manyetik alanın gücü, kullanılan cihaza ait teknik parametre-özellikler ve paramanyetik ajan kullanılması sonuçları değiştirmektedir. Pediatrik yaş grubunda karaciğer parankiminin kıvamı yetişkinlere göre daha yumuşaktır (1).

4.MR Elastografinin Günlük Pratikte Klinik Uygulamaları :

A.Hepatit

Hepatit(en sık viral nedenli), alkol kaynaklı fibrotik değişiklikler ve siroz, metabolik ve genetik nedenli patolojilerin neden olduğu fibrozisi saptama ve siroz gelişmeden önce fibrozisin evresini belirlemede MRE oldukça önemli bir non-invaziv tanı yöntemi haline gelmiştir.

Tanı almış hastalarda, fibrozisin takibinin ve tedaviye yanıtın tespit ve değerlendirilmesinde bu yöntem oldukça faydalı bilgiler sunmaktadır (4,7). 2,9 kPa üzerindeki sertlik değerleri, karaciğerde fibrozisi düşündürür. Fibrozis açısından cut off referans değer 2,9 kPa olarak alınır, MRE tetkikinin karaciğerde fibrozisi saptamadaki duyarlılığı %98, özgülüğü ise %99 olarak saptanmıştır (5).

2003-2013 yılları arasındaki periyodda literatürde yayınlanan 12 retrospektif makale ve 697 adet olguyu içeren bir metaanaliz çalışmasında, özellikle ilerlemiş evredeki fibroziste ve siroz hastalığında MRE’nin tanısal etkinliğinin çok yüksek olduğu saptanmıştır (8).

B.Alkole Bağlı Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı :

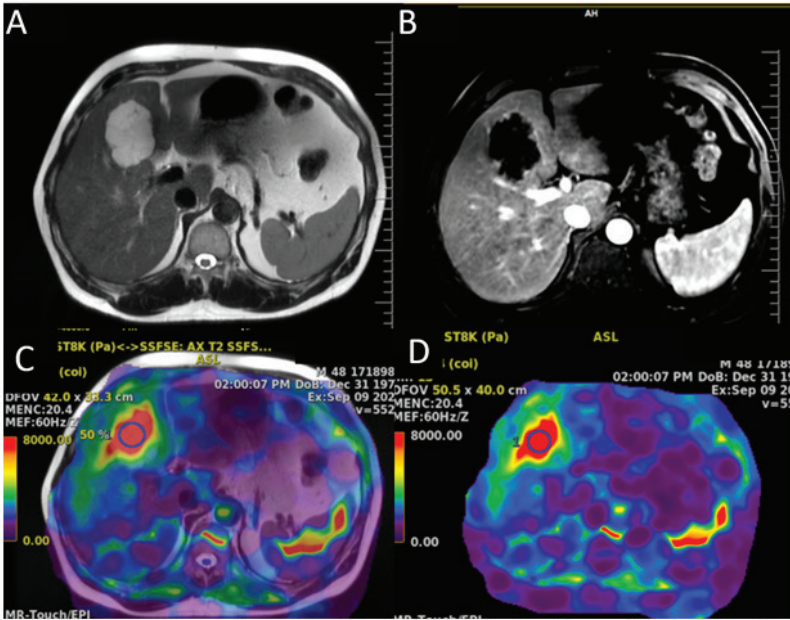
Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı olgularında (non-alkolik steatohepatitis; NASH), parankimde fibrozis gelişme riski varlığının saptanmasında günlük pratikte MRE’den faydalanılmaktadır (9). NASH hastalarında, yağlanma sadece karaciğer sertliğini etkilemez (1, 5, 10). Ancak, NASH’de steatohepatit geliştiği taktirde henüz fibrozis ortaya çıkmasa da karaciğer parankiminde sertleşme oluşur. MRE’de “kPa” birimi cinsinden cut off değeri 2,74 olarak belirlendiğinde, basit yağlanmanın, yağlanma hepatiti ± fibrozisten ayırt edilmesinde MRE’nin duyarlılığı %94, özgülüğü ise %73 ve doğruluk oranı da %93 olarak saptanmıştır. (10).

C.Portal Hipertansiyon :

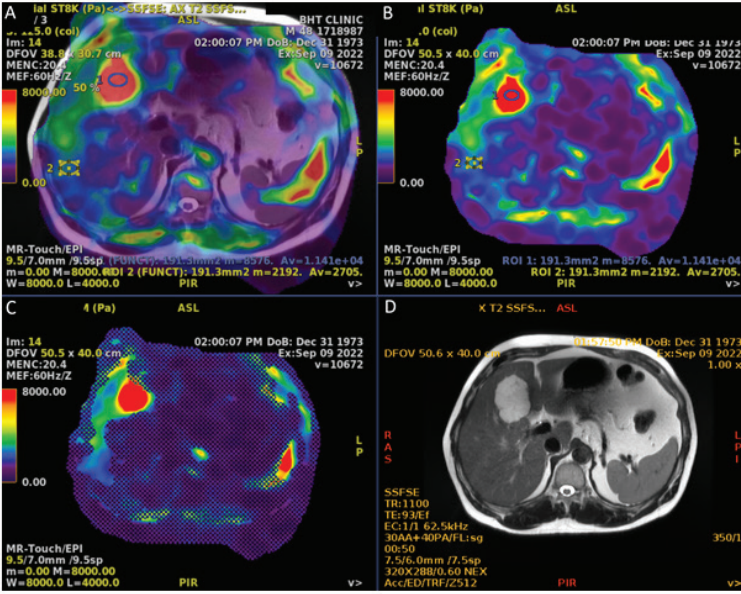
Portal hipertansiyonu olan (PHT) hastalarda, dalağın parankim dokusu sertliği ölçülmek suretiyle hastalardaki PHT'nun anlamlı olup olmadığını saptayabilmektedir. Dalak parankiminin sertliğinin, özefagus çevresindeki varislerin varlığı ile korele olduğu ve 10,5 kPa'dan daha yüksek dalak sertliği varlığının varis gelişmesi açısından prediktif bir veri olduğu saptanmıştır (11).

D.Karaciğer Tümörleri :

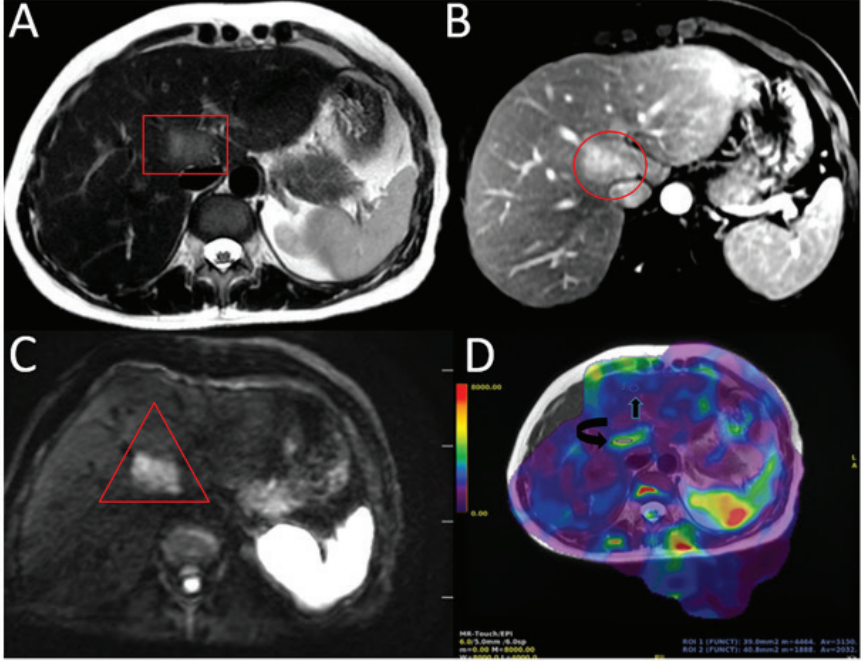
Karaciğerin solid tümörlerini karakterize etmekte de MRE'nin kullanılabileceği gösterilmiştir. Benign karaciğer tümörlerinde parankim sertliği, normal parankime yakın "kPa" değerlerinde ya da normal parankime göre daha düşük (Şekil 4 ve şekil 5) bulunmuşken, malign karaciğer tümörlerinde ise sertlik derecesi normal parankime göre artmış olarak karşımıza çıkar. Venkatesh ve ark.(12) yaptıkları çalışmada, değerlendirdikleri kitlelerin malign olanlarının sertlik derecesini 5 kPa'dan daha büyük olduğunu saptamışlardır (Şekil 6). Karaciğer malign tümörleri içinde MRE ile sertlik değeri en yüksek olarak bulunan tümörün **kolanjiokarsinom** olduğu bilinmektedir



Şekil 4. Karaciğerde görülen lezyon; A. T2 aksiyel spin eko sekansında yüksek sinyalli, B. yağ baskılı T1A aksiyel postkontrast erken arteriyel fazda periferden nodüler kontrastlanma özellikleriyle hemanjiom açısından patognomiktir. C ve D. Elastografiye ait imajlar olup aynı lezyonun 1 numaralı ROI ile 1,141 kPa değerinde olduğu görülmektedir. Hemanjiom en sık görülen benign karaciğer tümörü olup normal karaciğer dokusundan daha yumuşak kıvamdadır.



Şekil 5. Bir önceki(şekil 4) şekilde gösterilen olguya ait elastografi değerlendirmesinde yalnızca lezyonun değerleri belirtilmişken, bu incelemede ise hem lezyon hem de normal karaciğer parankimine ait elastografi değerlendirmesi karşılaştırmalı olarak yapılmıştır. A ve B imajlarında 1 numaralı ROI lezyonu temsil ederken 1,141 kPa ölçülmüş 2 numaralı olan ise normal parankimi temsil etmekte ve 2,192 kPa değerinde ölçülmüştür.



Şekil 6. Karaciğerinde meme kanseri metastazı bulunan 51 yaşındaki kadın olguya ait radyolojik imajlarda lezyon; A. T2A spin eko sekansı (lezyon kırmızı dikdörtgen içerisinde), B. yağ baskılı postkontrast T1A sekansı ve C. difüzyon sekansında izlenmektedir. D ise elastografiye ait kPa değerlerini göstermekte olup normal parankimde (vertikal yukarı bakan ok) kPa değeri 2,032 ölçülmüşken, metastatik olduğu bilinen lezyonda (kıvrımlı ok) ise 5,150 kPa ölçülmüştür.

5.MR Elastografi Tekniğinin Avantajları:

A.Karaciğer Biyopsi Gereksinimini Azaltması:

Karaciğer biyopsi spesmeninin mikroskopik değerlendirilmesi, fibrozisin tespitinde ve evrelendirilmesinde sensitivite ve spesivite açısından gold-standart yöntem olmakla birlikte biyopsi, invaziv bir metod olduğundan klinik olarak bazı limitasyon ve kontrendikasyonları mevcuttur.

Fibrozisin homojen olmayan dağılım gösterebilmesi ve yalnızca çok küçük bir bölgeden örnekleme yapılabilmesi nedeniyle doku biyopsisinde örnekleme hataları ortaya çıkabilmekte, ayrıca invaziv olması sebebiyle komplikasyon açısından risk taşıması, işlem sonrası hasta takibi gerektirmesi sebebiyle pratik olmaması, inter ve intraobserver tanı uyumsuzluğuna ilişkin objektivite sorunlarının var olması tanıda biyopsinin dezavantajları olarak sayılabilir (1-3, 7, 13).

MRE ise genel olarak hastalar tarafından çok daha iyi tolere edilebilmektedir. MRE karaciğerin büyük bir bölümünden oldukça geniş bir örnekleme yapma imkanı sunan, belirgin bir komplikasyon riski olmayan invaziv olmayan bir radyolojik tetkiktir (1-3). Ayrıca sonuçların tekrarlanabilirliğinin kolay olup, intra ve interobserver değerlendirmeler arasındaki çelişki oldukça düşüktür (4, 14).

B.Ultrason Elastografi Tetkikine Göre Avantajları:

USE'de "shear wave" hızı ve dokuların sertlik değeri, uygulanan dalganın frekansına, diğer teknik parametrelerin değerlerine ve uygulayıcının tecrubesine göre değiştiğinden ölçümler aynı hastalarda farklılık gösterebilmektedir.

MRE tetkikinin sonuçlarının US elastografiye göre daha yüksek olması, orta ve ileri evre fibrozis olgularını ayırmada ultrason elastografiden daha doğru sonuç verdiği saptanmıştır. MR elastografi tetkikiyle karaciğer parankiminin sertlik hesaplamaları yüksek oranda tekrarlanma imkanına sahip ve değerlendiriciler arası çelişki oldukça düşüktür (15). Parankimin tama yakın kısmından sertlik değerlendirmesi yapılabilmesi imkanına sahip olunması ve oldukça büyük bir alandan örnekleme yapmaya imkan sağlaması MRE tetkikinin doğruluk oranını yükseltmektedir.

MRE, USE tetkikinden farklı olarak, Chiliaditi sendromu olan olgularında, obezitesi olan veya yaygın intrabdominal serbest sıvısı(assit) bulunan hastalarda da oldukça doğru sonuçlar verebilmektedir (1, 2, 3, 5, 7, 9).

6.Limitasyonlar :

Karaciğer parankiminde inflamasyon, hepatik konjesyon, özellikle biliyer obstrüksiyona sekonder gelişmiş kolestaz ve amiloidoz gibi süreçlerde, karaciğer parankiminde fibrozis olmaksızın doku sertliği artış gösterebilir. Bu doku sertleşmesi fibrozis durumundaki sertleşmeyle karışarak yanıltıcı olarak yalancı pozitiflik ortaya çıkartabilir(1, 4).

MRE tetkiki esnasında hasta nefesini tutmalıdır. Tetkik sırasındaki bu solunum oryantasyonunun sağlanamaması görüntü kalitesini düşürür. Bu kooperasyonu sağlamayan olgularda doğru sonuçlar elde edilmesi oldukça güçtür. Benzer şekilde çok kilolu olgularda da optimum kalitede görüntü elde etmek oldukça zordur (16).

Karaciğer parankiminde demir birikimi MRE tetkikinin teknik başarısızlığının en önemli sebeplerinden bir tanesidir. MR'da görüntü oluşturulurken gradient eko(GE) sekansı kullanıldığı için, hemosideroz veya hemokromatozis gibi durumlarda, demirden kaynaklanan paramanyetik etkiye bağlı olarak parankimde T2* süresinin kısalması karaciğerin parankiminde sinyal kaybına neden olmakta ve böyle sinyal-gürültü oranı

ile görüntü kalitesi düşmektedir. Demir birikimi olan olgularda “spin-eko” “eko planar görüntüleme”nin, “gradient eko” sekansına göre daha başarılı bir sekans olduğu saptanmıştır. 3 Tesla cihazlardaki teknik başarısızlık diğer cihazlara oranla biraz daha fazla görülmektedir (16).

7.zet :

MRE kronik karaciğer hastalığı durumunda, karaciğer fibrozisinin saptanması ve evrelemesinde, güncel pratik uygulamada en sensitif ve spesifik noninvaziv yöntem olarak kabul edilmiştir. Karaciğer yağlanmasında, steatohepatit ve/ veya fibrozis gelişimini saptamada yararlıdır. Tetkikin tekrarlanabilmesi ve örnekleme kaynaklı hataların daha az olmasından dolayı biyopsiye göre daha üstün bir tetkik olarak kabul edilmektedir.

8.KAYNAKLAR :

- 1.Srinivasa Babu A, Wells ML, Teytelboym OM, Mackey JE, Miller FH, Yeh BM, et al. Elastography in chronic liver disease: Modalities, techniques, limitations, and future directions. *Radiographics* 2016; 36: 1987-2006.
- 2.Chen J, Yin M, Glaser KJ, Talwalkar JA, Ehman RL. MR elastography of liver disease: State of the art. *Appl Radiol* 2013; 42: 5-12.
- 3.Venkatesh SK, Yin M, Ehman RL. Magnetic resonance elastography of liver: Technique, analysis, and clinical applications. *J Magn Reson Imaging* 2013; 37: 544-55.
- 4.Yin M, Glaser KJ, Talwalkar JA, Chen J, Manduca A, Ehman RL. Hepatic MR elastography: Clinical performance in a series of 1377 consecutive examinations. *Radiology* 2016; 278: 114-24.
- 5.Muthupillai R, Lomas DJ, Rossman PJ, Greenleaf JF, Manduca A, Ehman RL. Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves. *Science* 1995; 269: 1854-7.
- 6.Yin M, Talwalkar JA, Glaser KJ, Manduca A, Grimm RC, Rossman PJ, et al. Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography. *Clin Gastroenterol Hepato* 2007; 5: 1207-13.e2.
- 7.Huwart L, Sempoux C, Vicaut E, Salameh N, Annet L, Danse E, et al. Magnetic resonance elastography for the noninvasive staging of liver fibrosis. *Gastroenterology* 2008; 135: 32-40.
- 8.Singh S, Venkatesh SK, Wang Z, Miller FH, Motosugi U, Low RN, et al. Diagnostic performance of magnetic resonance elastography in staging liver fibrosis: A systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 440-51.e6.
- 9.Ehman RL. Science to practice: Can MR elastography be used to detect early steatohepatitis in fatty liver disease? *Radiology* 2009; 253: 1-3.
- 10.Chen J, Talwalkar JA, Yin M, Glaser KJ, Sanderson SO, Ehman RL. Early detection of nonalcoholic steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease by using MR elastography. *Radiology* 2011; 259: 749-56.
- 11.Venkatesh SK, Yin M, Ehman RL. Magnetic resonance elastography of liver: Clinical applications. *J Comput Assist Tomogr* 2013; 37: 887-96.
- 12.Venkatesh SK, Yin M, Glockner JF, Takahashi N, Araoz PA, Talwalkar JA, et al. MR elastography of liver tumors: Preliminary results. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190: 1534-40.
- 13.Sporea I, Popescu A, Sirli R. Why, who and how should perform liver biopsy in chronic liver diseases. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3396-402.
- 14.Trout AT, Serai S, Mahley AD, Wang H, Zhang Y, Zhang B, et al. Liver stiffness measurements with MR elastography: Agreement and repeatability across imaging systems, field strengths, and pulse sequences. *Radiology*

2016; 281: 793-804.

- 15.Tang A, Cloutier G, Szeverenyi NM, Sirlin CB. Ultrasound elastography and MR elastography for assessing liver fibrosis: Part 1, principles and techniques. *AJR Am J Roentgenol* 2015; 205: 22-32.
- 16.Wagner M, Corcuera-Solano I, Lo G, Esses S, Liao J, Besa C, et al. Technical failure of MR elastography examinations of the liver: Experience from a large single-center study. *Radiology* 2017; 284: 401- 12.