# SAĞLIK BİLİMLERİNDE TEORİ VE ARAŞTIRMALAR II

CILT 1

EDİTOR: PROF. DR. CEM EVEREKLİOĞLU

gece kitaplığı

**İmtiyaz Sahibi / Publisher** • Yaşar Hız

**Genel Yayın Yönetmeni / Editor in Chief** • Eda Altunel

**Kapak & İç Tasarım / Cover & Interior Design** • Gece Kitaplığı

**Editör / Edıtor** • Prof. Dr. Cem Everekliogğlu

**Birinci Basım / First Edition** • © Aralık 2020

**ISBN** • 978-625-7319-00-3

**© copyright**

Bu kitabın yayın hakkı Gece Kitaplığı'na aittir.

Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin almadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

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

**Gece Kitaplığı / Gece Publishing**

**Türkiye Adres / Turkey Address:** Kızılay Mah. Fevzi Çakmak 1. Sokak Ümit Apt. No: 22/A Çankaya / Ankara / TR

**Telefon / Phone:** +90 312 384 80 40

**web:** www.gecekitapligi.com

**e-mail:** gecekitapligi@gmail.com

**Baskı & Cilt / Printing & Volume**

Sertifika / Certificate No: 47083

# Sağlık Bilimlerinde Teori ve Araştırmalar II

**Cilt 1**

## Editörler

**PROF. DR. CEM EVEREKLİOĞLU[1]**

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

gece kitaplığı

# İÇİNDEKİLER

**BÖLÜM 1**

**FARKLILIK SEBEBİMİZ: MAYOZ BÖLÜNMEDE CROSSİNG-OVER**

Zeynep Nagehan YÜRÜK YILDIRIM & Behnoush Nasr ZANJANI & Sacide PEHLIVAN ..... 1

**BÖLÜM 2**

**HÜCRE İSKELETİNİN FONKSİYONLARI VE HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ**

Yasemin OYACI & Sacide PEHLIVAN ..... 27

**BÖLÜM 3**

**MUKOZAL MELANOMA ÜZERİNE BİR GÜNCELLEME**

Fatih DAL ..... 53

**BÖLÜM 4**

**ÇOCUKLARDA İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARI VE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR**

Emine YURDAKUL ERTÜRK ..... 81

**BÖLÜM 5**

**TÜRKİYE'DEKİ AĞIZ DİŞ SAĞLIĞI HİZMETLERİNE YÖNETSEL BİR BAKIŞ: ÖRNEK OLAY ÜZERİNDEN DEĞERLENDİRME**

Merve AKBAŞ & Perihan DİKİLİ ..... 105

**BÖLÜM 6**

**DENTAL DOKU VE MATERYALLERİN AŞINMA DAVRANIŞLARI**

Beyza ZAİM & Tuğba SERİN KALAY ..... 119

**BÖLÜM 7**

**ENGELLİLERDE MANEVİ DESTEK İHTİYACI TESPİT ÖLÇEĞİ (EMDİTÖ): GEÇERLİK VE GÜVENİRLİK ÇALIŞMASI**

Erkan KAVAS & Şeyma ÖZTÜRK ..... 143

**BÖLÜM 8**
**ENDODONTİDE ANTİBİYOTİK KULLANIMINA GÜNCEL YAKLAŞIMLAR**
Betül Aycan UYSAL.....161

**BÖLÜM 9**
**OMUZ ARTROSKOPİSİ SONRASI REHABİLİTASYON**
Harun KIZILCI & Emre YURDAKUL .....181

**BÖLÜM 10**
**SAĞLIK ARAŞTIRMALARINDA ANKET HAZIRLAMA**
Asya Banu BABAOĞLU.....189

**BÖLÜM 11**
**GLOKOM**
Serek TEKİN.....205

**BÖLÜM 12**
**AĞIR BEYİN TRAVMASI HASTALARININ POSTOPERATİF YOĞUNBAKIM YÖNETİMİ**
Sevgi BALLI SEYHAN & Hoshanc SDEEQ RASHID .....217

**BÖLÜM 13**
**MAJOR VE MİNÖR TÜKÜRÜK BEZİ HASTALIKLARI**
Muhammet Bahattin BİNGÜL .....229

**BÖLÜM 14**
**SAĞLIK ARAŞTIRMALARINDA YAPILAN YANLILIK ÇEŞİTLERİ VE NEDENLERİ**
Sema ERDEN ERTÜRK .....245

**BÖLÜM 15**
**VETERİNER HEKİMLİKTE KULLANILAN BAZI PRATİK MOBİL UYGULAMALAR**
Hakan KEÇECİ.....259

**BÖLÜM 16**
**SÜT DİŞLERİNDE LEZYON STERİLİZASYONU VE DOKU ONARIMI**
Merve CANDAN ..... 277

**BÖLÜM 17**
**GLOBAL VE ULUSAL SIĞIRCILIĞA GÜNCEL BAKIŞ**
Memiş BOLACALI ..... 293

**BÖLÜM 18**
**PERİFERİK VAZODİLATÖR İLAÇLAR**
Osman KUKULA ..... 311

**BÖLÜM 19**
**KARDİYOVASKÜLER SİSTEMDE YAŞLANMA VE EPİGENETİK**
Sevtap HAN ..... 323

**BÖLÜM 20**
**TÜRKİYE'DE SOKAK KÖPEKLERİNDE GÖRÜLEN GASTROINTESTINAL HELMINT ENFEKSİYONLARININ YAYGINLIĞI**
Burçak ASLAN ÇELİK ..... 347

**BÖLÜM 21**
**ÇOCUKLARDA GÖRÜLEN GİNGİVAL VE PERİODONTAL HASTALIKLAR**
Ayça KURT & Elif KİBAROĞLU ..... 369

**BÖLÜM 22**
**TIP VE TIBBİ LABORATUVAR ALANINDA VERİ MADENCİLİĞİ**
Gönül Şeyda SEYDEL & İnayet GÜNTÜRK ..... 391

**BÖLÜM 23**
**CERRAHİ SONRASI HIZLANDIRILMIŞ İYİLEŞME PROTOKOLÜ VE AMELİYAT ÖNCESİ HASTA BAKIMINDAKİ YENİLİKLER**
Perihan Şİmşek .....403

**BÖLÜM 24**
**ERKEN ORTODONTİK TEDAVİ**
Tuğba HALİLOĞLU ÖZKAN .....423

**BÖLÜM 25**
**DİŞ HEKİMLİĞİNDE BEYAZLATMA**
Hakan Yasin GÖNDER & Muhammet FİDAN.....441

# Bölüm 1

## FARKLILIK SEBEBIMIZ: MAYOZ BÖLÜNMEDE CROSSING-OVER

*Zeynep Nagehan Yürük Yıldırım*[1]
*Behnoush Nasr Zanjanı*[2]
*Sacide Pehlivan*[3]

1 Tıbbi Biyoloji Doktora Öğrencisi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı ve Doç.Dr. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı, znyuruk@gmail.com
2 Tıbbi Biyoloji Doktora Öğrencisi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, behnush.nz@gmail.com
3 Prof. Dr. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, sacide.pehlivan@istanbul.edu.tr

## GİRİŞ

Mayoz bölünme hücrenin özel bir bölünme şeklidir ve sonucunda diploid hücrelerden üreme için gerekli haploid hücreler ortaya çıkar. Haploid hücrelerin ortaya çıkması, bir kez DNA replikasyonu ve ardarda iki nükleer bölünme ile sağlanır. İlk mayotik bölünmede (1.mayoz) bir homolog çift diğerinden ayrılır, ikinci bölünmede (2.mayoz) kardeş kromatidler ayrılır [1,2] (Resim 1).

Homolog kromozomların bir araya gelerek çift haline gelmesi gerekir. Bu yakınlık sinaptonemal kompleks (SC) ile sağlanır. Homolog çiftler birbirine homolog rekombinasyon (HR) ile bağlanır [1]. DNA çift zincir kırıkları (DNA double-strand breaks=DSB) oluşur ve homologlar arasında geniş DNA rekombinasyonları başlar. Bu olayların bir kısmı karşılıklı DNA değişimlerine yol açar, bu olaya crossing-over (CO) adı verilir, homolog bir kromatidin DNA'sı diğeri ile eşleşir. Resiprokal CO'ların görüldüğü birleşme noktalarına kiazmata denilir [1].

Crossing-overın mayozda iki önemli fonksiyonu vardır. İlk olarak homolog kromozomları bir arada tutar ve onların mayoz 1'de doğru segregasyonunu sağlar. İkincisi gamet çeşitliliğine katkıda bulunarak, farklılaşmayı sağlar. Bu durum evrimleşme için önemlidir. CO sıkı kontrol altındadır [1].

### A) Mayotik rekombinasyonunun genel özellikleri

Mayoz, sonunda gametlere dönüşen haploid hücrelerin kökeninde özelleşmiş bir hücre bölünmesidir. Mayoz sırasında ortaya çıkan homolog kromozomların rekombinasyonu ve yeniden dağılımı, mayozun türlerin evriminde ve çeşitlenmesinde özellikle önemli bir yer sağlayarak önemli bir genetik çeşitlilik kaynağı oluşturur [2] .

Rekombinasyon, homolog kromozomların eşleşmesinin ayrılmaz bir parçasıdır. Mayoz 1'in pakiten aşamasında kardeş olmayan kromatitler arasında görülür. Homolog kromozomların doğru şekilde ayrılması, DSB'lerin oluşumu ile başlatılan ve bu kopuklukların onarılmasıyla tamamlanan mayotik rekombinasyonu gerektirir [3,4] (Resim 1).

Rekombinasyonun geçişleri, diploten aşamasında görülebilir. Bu aşama sırasında, homolog kromozomlar kısmen ayrılır, ancak yine de kiazmata denilen eklemler ile bir arada tutulurlar; bunlar muhtemelen homolog kromozomların kromatidleri arasındaki gerçek geçişlerdir [4]. Somatik rekombinasyonun aksine, mayotik rekombinasyonu başlatan DNA lezyonları tesadüfi değil genetik olarak programlanmıştır [5].

Genetik çalışmalar, HR hakkındaki bilgimizin temelini oluşturur. Bu temel DNA onarım yolunda yer alan proteinlerin, komplekslerin ve reaksiyonların biyokimyasal ve biyofiziksel özelliklerini anlama konusunda da

önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Ökaryotlarda, HR mayoz için gereklidir ve mayoz bölünmenin erken bir aşamasında HR, geçici olarak mitotik hücrelerinkinden daha yüksek bir büyüklük derecesinde bir frekansa indüklenir. Mayoz sırasında HR, germ hücrelerinde bulunan genetik çeşitliliği üreten homolog kromozomlar arasında DNA çaprazlama olayları ile sonuçlanır. HR ayrıca, durmuş bir replikasyon çatalı bir DNA lezyonu veya iplik kopması ile karşılaştıktan sonra replikasyonu geri yükleyerek ve ayrıca DNA DSB'lerini indükleyen iyonlaştırıcı radyasyon gibi eksojen stresleri takip ederek somatik hücre genomik stabilitesinin korunmasında rol oynar [4].

Homolog rekombinasyon normalde ökaryotlarda hücre bölünmesi sırasında ortaya çıkan bir süreçtir. Mitoz sırasında HR, radyasyon veya DNA'ya zarar veren kimyasalların neden olduğu DSB onarımında rol oynar, aynı zamanda replikasyon çatalı duraklamasının onarılmasında, replikasyonun geçici olarak duraklamasında rol oynar [3]. HR mekanizmaları hakkındaki bilgimizin çoğu, tomurcuklanan maya *Saccharomyces cerevisiae*'deki çalışmalardan gelir. Mayotik rekombinasyon, maya ve memelilerde bulunan bir topoizomeraz benzeri enzim olan SPO11 (SPO11, DSB'lere kovalent olarak bağlı bir mayotik protein) ile DSB oluşmasıyla başlar [6].

**B) Crossing-over oluşumu**

DSB'lerin oluşumu için topoizomeraz Spo11 gereklidir [4]. DNA molekülünün iki zincirini kırarak 5' ucuna bağlanır [4]. DSB sonrası Spo11, Mre11/Rad50/Xrs2 ekzonükleaz kompleksi ile birlikte, Com1/Sae2 (memelilerde CtIP) proteini ile kaldırılır [4,7]. Rad51 (recombinase radiation sensitive 51) veya DMC1, 3' ucuna bağlanır ve DNA sentezi başlatılır [7]. Çoğu DSB, homolog kromozomun kardeş olmayan kromatidinin DNA molekülü üzerinde homolog bir dizi tanımlar ve bu da eksene bağlı hale gelen bir "yeni D-loop" oluşturur [8]. Bu aşamada DNA onarımı iki yol ile olur [7]. Bunlardan biri sentez-bağımlı zincir-yakalama (synthesis-dependent strand-annealing (SDSA)) yoludur [4]. Bu yol non-crossover (NCO) ürünler ile sonuçlanır. İkinci yolda ikinci uç yakalama ile çift Holiday Junction (dHJ) oluşur [7]. dHJ oluştuktan sonra SLX-1SLX-4/HIM-18, MUS-81-EME1 ve XPF-ERCC1 endonükleazları ile çözünür [7]. Bu çözülmeler asimetrik olduğunda CO ile, simetrik olduğunda ise NCO ile sonuçlanır [7]. Ayrıca mus8 gibi enzimler ile interference bağımsız CO'lar oluşabilir [9]. dHJ'ler ayrıca BTR kompleksi (BLM-TOP3RMI1 / 2) yoluyla çözülebilir ve bu da NCO ürünler oluşturur [7]. CO oluşumu ve stabilizasyonu birçok protein gerektirmektedir. Bu proteinler türler arası farklılık göstermektedir. Çeşitli proteinler CO'ların kardeş kromatidlerden ziyade homolog kromozomlar arasında olmasını teşvik eder. CO oluşumunu teşvik eden veya stabilizasyonu sağlayan proteinlere genel olarak pro-crossing-o-

ver (pro-CO) proteinler denilir. Bazı proteinler ise CO oluşumunu inhibe eder (anti-crossing over proteinler).

Mayoz bölünmede doğru kromozom ayrılmasının gerçekleşmesi için CO oluşumu gereklidir (Resim 2). Bu nedenle her homolog kromozom çifti arasında an az bir CO ortaya çıkmalıdır. Bu en az bir CO gerekliliği durumu CO garantisi (assurance) olarak adlandırılır [7].

**C) Crossing-over kontrolü**

Çeşitli regülasyon mekanizamaları CO kontrolünü sağlar. CO'lar zıt kutuplara çekilmeye başladığında homologlar arasında gerginlik oluşumunu sağlarlar ve bu gerginlik doğru bir segregasyon için gereklidir. Her bir homolog arasında uygun gerilim sağlanmadığı sürece segregasyon başlamaz [10]. CO'ların sağladığı bu gerilim olmaz ise kromozom segregasyonu doğru olmayacaktır ve yaşamla bağdaşmayan kromozom sayılarının olduğu gametlerin ortaya çıkmasına yol açabilecektir [10]. CO'ların oluşum yeri ve sıklığının rastgele olmadığı iyi bilinmektedir. Her bir kromozomdaki DSB'lerin sayısı ve yeri ve böylelikle CO'ların sayı ve oranı da sıkı kontrol altındadır [1]. Bu sıkı kontrolün sonucunda her bir homolog kromozomlar iki ya da üç bağlantı kurarlar [1]. Anormal sayıda rekombinasyon oranları ya da CO oranları veya anormal CO lokalizasyonları mayotik segregasyon anomalilerinin önemli nedenlerindendir. CO'lar kromozomun herhangi bir yerinde görülebilir ancak eşit olarak dağılmamıştır. Sıcak nokta (hot spot) adı verilen DNA'nın nispeten daha ulaşılabilir noktalarında daha fazla CO görülürken, sentromer ve telomer çevresindeki heterokromatin bölgeleri gibi soğuk nokta (cold spot) denilen yerlerde çok nadiren görülür [9].

CO sayı ve loklalizasyonunu kontrol eden mekanizmalar net olarak anlaşılmamış olsa da, en azından iki tür regülasyon bilinmektedir. Bu düzenlemeler sinaptonemal kompleks (SC) oluşmadan önceki basamaklara etkilidir [4]. İlk mekanizma kromozomların doğru paylaşılmasını sağlamak için her bir homolog arasında en az bir CO oluşumunun sağlanmasıdır (CO assurance). İkinci mekanizma da CO baskılama (interference) mekanizmasıdır [1].

Sıcak noktalar DSB'lerin daha sık görüldüğü bölgelerdir ve genetik rekombinasyon bu bölgelerde 10 kat daha sıktır [6]. Halldorson ve ark rekombinasyonun mutajenik etkilerini genetik haritalama ile değerlendirdikleri çalışmada CO'ların bu sıcak noktalarda beklenenden de yüksek olduğunu göstermişlerdir [11]. Paternal CO'ların %74.9'unun, maternal CO'ların %71.1'inin bu bölgede olduğunu ve bu bölgelerin de erkeklerde genomun %1.6'sını ve kadınlarda %1.8'ini kapsadığını göstermişlerdir [11]. Sıcak noktaların ana elementinin histone methyltransferase PRDM9 olduğu düşünülmektedir. PDRM9 bir DNA bağlayıcı proteindir ve H3K-

4me3 (histone H3 at lysine (K) residue 4) trimetilasyonunu katalize eder ve DSB oluşumu için SPO11'i alır. PDRM9 bağlayıcı bölgede DNA varyantları onun sekans spesifikliğini, sıcak nokta ve DSB lokasyonunu etkilerler. Histon modifikasyonları CO formasyonunu ve rezolüsyonunu etkiler; telomerik bölgeler erkeklerde daha yüksek CO oranı gösterir ve ayrıca G-C zengin bölgelerde kadınlarda rekombinasyon daha sık görülür [11].

***C-1) Crossing-over engelleme (interference) (CI) ve Crossing-over homeostazı***

CO'lar doğru segregasyon için gerilim ortaya çıkarırlar, NCO'da bu gerilim ortaya çıkmaz. Gerilimin ortaya çıkması için bir diğer önemli faktör homologların kohezyonudur ve kardeş kromatidlerin kohezini ile sağlanır. CO'lar birbirine çok yakın olursa veya telomerlere çok yakın olursa kohezyon oluşumunda ve gerilimde azalmaya yol açabilir [12]. Bir CO oluştuğu zaman buraya yakın olan bölgelerde ikinci bir CO oluşumu azalır ve böylelikle CO'ların arasında mesafe olması sağlanır [7]. Bu duruma ***CO interference (CO-I)*** denilir [7,10]. CO-I iyi bilinen bir mekanizmadır, ancak oluşum mekanizmaları ilgi alanıdır ve bu konuda birçok çalışma yapılmaya devam edilmektedir. CO-I'in ana özelliklerinden biri kromozomlar arası iletişimdir [7].

CO-I oluşumu ile ilgili çeşitli hipotezler ortaya atılmıştır. Bir CO-I ortaya çıktıktan sonra kromozomlar boyunca yeni CO'ların ortaya çıkmasını engelleyen maddelerin kromozom boyunca etkili olduğu öne sürülmüştür [13]. Diğer önerilen hipotezler beam (metal) film modelleme, kromzomal dalga hareketi ve CO teşvik edici bir faktörün kromozom boyunca varlığını sürdürmesi hipotezleridir [14-16].

CO çalışmalarında *Caenorhabditis elegans (C.elegans)* oldukça sık kullanılır. Çünkü her bir kromozomunda tek bir CO oluşur. Bu da CO'nun diğer türlere göre çok daha sıkı bir kontrol altında olduğunu gösterir. *C. elegans* ile yapılan çalışmalarda, SC'nin likit-kristal yapılarının interference faktörlerinin yayılımını kolaylaştırdığı öne sürülmüştür [17]. *C. elegans'ta rtel-1* ve dpy-28 (condensin dumpy 28) mutasyonlarının CO-I'yı bozduğu gösterilmiştir [9]. RING-finger proteinleri Zhp1, 2, 3 ve 4 proteinlerinin CO teşvik edici faktör olduğunu belirtilmiştir [18].

Tomurcuklanan mayalarda ZMM proteinlerinin mutasyonu durumunda CO sıklığında azalma olduğu görülmüştür. Msh4, Msh5 proteinleri (MutSγ kompleksi oluşturur) ve Mer3 proteinleri CO ve CO-I oluşmasına katkıda bulunur [9]. ZMM proteinlerinin CO oluşumu, CO-I yerleşmesi veya CO assurancede farklı farklı rolleri olduğu belirtilmektedir. Topoizomeraz II'nin (Topo II) CO-I'de santral rol oynadığı gösterilmiştir [19]. Topo-II açısından mutant suşlarda CO-I aralığının düştüğünü ve CO sayısının arttığını gözlemlemişlerdir. Mayalarda Red1 ve Sir2 mutasyonlarında da TopoII mutasyonlarına benzer sonuçlar görülmüştür [19].

*Schizosaccharomyces pombe'de (S.pombe)* nerdeyse bütün DSB sıcak noktaların Rec25, Rec27 ve mug20 ile bağlı olduğu bilinmektedir ve DSB oluşumu için gereklidirler [20]. *S.pombe* ile yapılan çalışmada Rec27'nin sıcak noktaya bağlanmasının yakın sıcak noktalarda CO'yu inhibe ettiğini belirtmişlerdir [21]. DSB ve CO-I interference DNA hasar yanıtı protein kinaz Tel 1'e (insanda ATM homoloğu) bağlıdır ve Tel1 olmadığında hem CO-I hem de DSB interference görülmez [21]. *S. cerevisiae'de* SUMO E3 ligase Zip3 proteini gibi SC proteinlerinin belli uzaklıklarda sınırlı olmasının CI ile ilişkili olduğu belirtilmiştir ve bu mekanizma için topo II'nin gereklidir [10]. CO ve NCO'lar arasında bir homeostaz vardır. S. cerevisia'da Spo11 aktivitesinin azalması durumunda DSB oluşumu azalır, bu durumda da NCO sayıları azaltılarak CO ve NCO arasındaki homeostaz sağlanır ve böylelikle CO devamı sağlanır [22].

CO'nun meydana gelebilmesi için kromozomların organizasyonu ve yapısı sağlam olmalıdır [4]. CO-I metriği genetik ya da genomik mesafe değil, kromozomlar boyunca olan mesafedir [4]. Farlı türlerde, türlerin genomik boyutuyla ilişkili olmayarak CO-I'nin çok farklı mesafelere ulaşabildiği bilinmektedir [4].

***C-2) Crossing-over dağılımı ve sentromerik baskılanması***

CO'ların doğru lokalizasyonu hem doğru segregasyon hem de genetik farklılaşma ile evrim için mutlak gereklidir. Sentromere yakın bölgelerde olanlar doğru segregasyonu etkiler, CO'ların birbirine yakın olmaması gerekir. Birbirine yakın CO'lar segregasyon için gerekli olan gerilimin oluşumunu azaltır. Ayrıca CO'ların bir bölgede de lokalize olmaması gerekir, Bir ya da birden fazla bölgede yoğunlaşmış CO'lar genetik farklılığı ve evrim süreçlerini etkileyecektir [12].

Doğru kromozom segregasyonu için CO'ların sentromere yakın bölgelerde olmaması gerekmektedir. Bu bölgelerde olacak CO'nun kinetokor yapısını ya da kardeş kromatid kohezyonunu bozabileceği düşünülmektedir [10]. Neredeyse tüm türlerde sentromere yakın bölgelerde CO sayısı azdır. Farklı türlerde bu sentromerik baskılanma gösterilmiş ve farklı mekanizmalar tanımlanmıştır [7,23]. Heterokromatin değişikliği yapan mutantların varlığında sentromere yakın bölgede CO sayısının arttığı gösterilmiştir, özellikle histon H3 lizin 9 (H3 K9) metiltransferaz eksikliği olan Su(var)3-9 mutantlarda gözlenmiştir [24]. *D. melanogaster'de* ve *S. pombe'de* heterokromatinlerin sentromerik CO'yu engellediği gösterilmiştir [25, 26].

Swi6 (heterokromatin protein 1 homoloğu) hetrokromatinde H3 K9'a bağlanarak perisentrik DSB ve CO gelişiminde çift etkili rol oynamaktadır [10]. Swi6 perisentrik bölgede CO oluşumunu engellerken kromozom kolunda Rec11'ile ilişkili olarak CO ve DSB oluşumu teşvik eder [10].

### *C-3) Crossing-over ve Sinaptonemal Kompleks (SC)*

SC oluşumu çeşitli yapısal bileşenlerin bir araya gelmesi ile oluşur ve mayotik profaz I'de ribbon-like yapı ile homolog kromozomlar arasında bağlantıyı kurar [4]. Bir çift lateral element (LE), transvers ve santral bileşenler ile bir araya gelir. SC homologların jukstapoziyonunu koruyarak CO meydana gelmesini kolaylaştırırlar [9]. SC oluşumu öncelikle aksiyal elementin (AE) leptonem sırasında kromozomlar boyunca akümülasyonu ile başlar [27]. Zigonem sırasında, iki AE birlikte lateral elementler (LE) olarak adlandırılır ve merkezi bölge ile birleşirler [27]. Santral bölgede iki transvers filament bulunur [27]. Bu yapı diplonemde çözünmeye başlar. Diakinezde SC parçalanır ve kromozomlar kiazmata ile bir arada tutulur [27]. (Resim 3)

SC'yi oluşturan proteinler organizmalar arasında farklılık gösterir. Memelilerde SC, SC protein 1, 2 ve 3 (SYCP1, 2 ve 3), SC santral element proteinleri 1 ve 2 (SYCE1 ve SYCE2) ve testis-expressed gene 12 (TEX12) proteinleri ile oluşur [9]. SC'de çeşitli AE/LE proteinleri sıklıkla vardır. AE/LE komponentleri bazı türlerde kohezin kompleksi ile bağlantı kurar ve bu ilişkiler SC oluşumu için gereklidir [27]. Transvers filament (TF) proteinleri çok az dizi homolojisini paylaşır; bununla birlikte, genel yapıları benzerdir [27].

CO bölgelerinde SC oluşmaya başlaması SC ile ilişkili CO rekombinasyon ilişkilerine olanak tanır. Bu bağlantılar CO matürasyonu ve/veya sonucunda diplotende kiazmatanın oluşumu için gereklidir [8]. SC oluşması muhtemelen CO dışı bölgelerde de görülebilir ve ilginç olarak bazı organizmalarda SC oluşmamaktadır [8]. CO kontrolü, SC santral bölgesine de bağlıdır. SC santral bölgesi homolog çiftleşme ve DSB gelişimi için gerekli değildir fakat SC'nin ortadan kaldırılmasının CO sayısını azalttığı veya ortadan kaldırdığı bilinmektedir. Bu da SC'nin CO formasyonu için gerekli olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte CI için SC'nin oluşumunun gerekli olmadığı düşünülmektedir [8]. Haldorrson ve ark SC komponentlerini ve formasyonu etkileyen genlerde kodlanan varyantların CO lokalizasyonunu ve rekombinasyon oranlarını etkilediklerini ve bunun da SC'nin CO dağılımı ve oranını etkilediğini gösterilmiştir [11]

### *C-4) Mutagenez, epigenetik faktörler ve metilasyonlar:*

Crossing-overın mutagenezdeki rolü net değildir. Rekombinasyon sıcak bölgeleri yüksek sekans çeşitliliği ve yüksek bölgesel de nova mutasyon oranları gösterirler. Haldorrson ve ark ayrıca rekombinasyon hızını ve/veya CO lokasyonunu etkileyen 35 lokusta 47 varyant saptamışlardır, bunların 24'ü kodlanan veya splice bölge varyantlarıdır [11]. Bu varyantların bazıları her iki cinsi etkilerken bazıları sadece bir cinsiyette etki göstermektedir. Genel olarak, bu CO ilişkili olan varyantlar SC ilişkili ya da

DSB'lerin CO veya NCO ilişkili oluşmasını düzenleyenler ile ilişkili olanlardır [11].

CO'lar transkribe olan bölgelerde daha az görülür, H3K36me3 ve H4K20me1 histon işaretleri ilişkili transkripsiyonları yansıtmaktadır [11]. Tersine güçlendirici (enhancer) olarak belirtilen bölgelerde CO daha fazladır ve aktif H3K27ac ve H3Kme1 histon işaretlerini yansıtmaktadır [11]. Ayrıca H3K4me3 işaretli bölgelerde CO'lar artmıştır [11,28]. Bu ayrıca önem arzetmektedir çünkü PRDM9 bu metilasyonlardan bazılarını regüle eder [11, 28]. CO'lar 5-hidroksimetilize DNA ve THE1B içeren bölgelerle de ilişkilidir [29,30]. Yüksek GC içeriği de CO'lar ile ilişkili bir diğer faktördür [11]

**D) Crossing-over ve cinsiyet farklılıkları**

İnsanlarda, kadınlarda total rekombinasyon oranları erkeklerden 1.6 kat daha fazladır [31]. Dişi ve erkek kromozomları farklı rekombinasyon dağılımları gösterirler [32]. CO'lar erkeklerde telomere yakın bölgelerde olmaktadır [32] Dişilerde CO; daha uniformdur ve sentromere yakın bölgede erkeklere göre daha fazla görülür [32]. Ökaryotlarda genel olarak total rekombinasyonun kadınlarda daha yüksek olduğu, lokalizasyon olarak erkeklerde telomere yakın bölgede, kadınlarda ise orta kısımda daha sık rekombinasyonların olduğu cinsiyete özgü farklılıklardır. Bu durumun ökaryotlarda yaygın olmasına karşın farklı olduğu türler vardır [32]. Bu patern geniş ölçekte uzun yıllardır iyi bilinmektedir. Ancak ince ölçekte bu durumun mekanizması için çeşitli nedenler gösterilmiş, düşünülmüş ancak mekanizmaları ve cinsiyet farklılıklarının nasıl geliştiği net anlaşılamamıştır. Sentromere yakın bölgelerde her iki cinsiyette de normalde CO baskılanmaktadır ama bu baskılanma erkeklerde daha yüksektir. Bu duruma cinsiyet spesfik sentromer etkisi denilmektedir [32]. Ayrıca, sentromere yakın rekombinasyonun azalmasının telomer bölgesine yakın CO kümelenmesini destekleyen mekanizmalardan kaynaklanabileceği de düşünülmüştür [33].

Bu farklılıkların bir diğer nedeninin de sıcak noktaların cinsiyet farklılıkları nedeni ile olabilir [34]. İnsanlarda hotspotların %15'inin cinsiyet özgü olduğu gösterilmiştir [35]. DMC-1 proteinlerine bağlı tek zincir DNA'ları tespit eden, tek zincir DNA sekanslama (SSDS) sinyalleri dişi ve erkek farelerde farklı bulunmuştur ve otozomal sıcak noktaların bu açıdan %48'inin cinsiyet farklı olduğunu göstermişlerdir. Bu farklılıkların DSB tamir mekanizmalarındaki farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmüştür [34]. Erkek ve dişilerde bu sıcak noktaların rekombinasyon oranları farklıdır. Kadınlarda non-PRDM9 sıcak noktalar daha fazladır [32,34]. PRDM9'ların gen regülatuar bölgelerden uzaktaki CO'larda lokalize olduğuna inanılır. Bu da kadınlarda promoter bölgelerde neden daha fazla rekombinasyon olduğunu açıklayabilir [32,36].

İnsan otozomal genomunun %13.7'sinde rekombinasyonun cinsiyet olarak farklılık gösterdiği bildirilmiştir [36]. İnsan genomunda kadınlarda %9.3'ünde, erkeklerde %4.4'ünde rekombinasyon oranlarının olduğu gösterilmiştir [36]. Bherer ve ark erkeklerde insanlarda erkek rekombinojenik bölgelerinin %50'sinin telomere yakın yoğunlaştığını göstermişlerdir [36]. Bu çalışmada, genom-wide GC içeriği, geniş ölçekte kadınlarda rekombinasyon oranları ile ilişkili iken THE1B elementlerinin ise erkeklerde rekombinasyon ile ilişkili olduğunu saptanmıştır [36]. PRDM9 motifleri açısından ise cinsiyet açısından çok az fark saptamıştır [36]. Transkripsiyon başlangıç bölgelerinde, kadın rekombinasyon oranlarında artış gözlemlenmişken, erkeklerde fark bulunamamıştır [36]. Bu transkripsiyon başlangıç bölgelerinde rekombinasyon artışı PRDM9 ile kolokalizasyon göstermiştir. Erkeklerde DSB'lerin transkripsiyon başlangıç bölgelerinde baskılandığı gösterilmiştir. Bu durum, promoter bölgelerde azalmış erkek rekombinasyonunu desteklemektedir [36].

Brick ve ark, fetal yumurtalıkta, dişi yanlısı sıcak noktaların %69'unun, erkek yanlısı olanların %39'unun, cinsiyet yanlısı olmayanların %43'ünün H3K4me3 koinsidans gösterdiğini belirtmişlerdir [34]. Çalışmalarının sonuçlarında cinsiyetteki tamir mekanizmalarındaki farklılarında, cinsiyet yanlılıklarının da DSB ortaya çıkmadan meydana geldiğini düşünmüşlerdir [34]. Bherer ve arkadaşları, erkek ve dişi rekombinasyon oranının H3K4me3 işaretlerinin yoğunluğu ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu ve en az bir dejenere PRDM9 motifi içeren H3K4me3 işaretlerinin her iki cinsiyette de motifi olmayanlardan daha rekombinojenik olduğunu bulmuşlardır. Çalışmalarının sonucuna göre, PRDM9 etkisine bağlı olarak rekombinasyonun başlatılması sırasında spermatositler ve oositler arasındaki H3K4me3 işaretlerinde bir miktar örtüşme olduğunu saptamışlardır [36].

Subtelomerik bölgelerde SSDS erkeklerden daha yüksektir. CO/SSDS oranı telomere yakın yerlerde dişilerde düşük, erkeklerde yüksektir [34].

DSB oluşumu sırasında, genom dişilerde global olarak demetilasyon göstermesine karşın erkeklerde bu durumun görülmemektedir [37]. DNA metilasyonları DNA bağlayıcı proteinlerin tercihini değiştirebilir. Erkek yanlısı sıcak noktalarda PDRM9 bağlanma bölgelerinde DNA metilasyonu olduğunu, kadınlarda ise bu bağlanma bölgesinin bitişik bölgesinde metilasyonun olduğu gösterilmiştir [34]. Dişi ve erkeklerde sıcak noktaların farklı metilasyon paternleri, erkeklerde cinsiyet yanlılığının ortaya çıkmasında DNA metilasyonunun çift taraflı bir rolü olduğunu gösterir. PDRM9 bağlayan bölgelerde kısmi sitozin metilasyonu, PDRM9 bağlanmasını ve DSB oluşumunu uyarırken, bu bölgelerde yoğun metilasyon DSB oluşumunu azaltır [34].

DNA metilasyonunun esas olarak CpG nükleotidlerinde meydana geldiği düşünülmektedir. Transkripsiyon başlangıç yerleri olarak bilinen

CpG adalarında, kadınlarda artmış rekombinasyon görülürken erkeklerde görülmemiştir [36]. PRDM9 bağlayan bölgelerde ortaya çıkan cinsiyet farklılıklarının metilasyonda ortaya çıkan farklılıklar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Dişi yanlısı sıcak noktalarda PRDM9 bağlayan bölgelerde metilasyon yoğunluğu sıcak nokta kullanımını baskılıyor gibi görünmektedir [34].

Erkek ve kadınlar DSB açısından da farklılıklar gösterir. DSB'lerin hangi yöntem ile çözüldüğü farklı olabilir [32]. CO oluştuğu zaman yakınlarında CO oluşumunun baskılamaktadır, bu baskılama erkekte daha belirgin olabilir. SC yapısı da dişi ve erkeklerde farklılık göstermektedir. Telomer ve sentromer bölgesindeki SC'ler dişi ve erkeklerde farklı olabilir [32].

Erkek ve dişi gonadların fizyolojik farklılıkları rekombinasyonda cinsiyet farklılıklarına etkili olabilir. Yüksek sıcaklıklar kromozomun ortasına yakın bölgelerde CO'yu arttırır [32]. İnsanlarda olduğu gibi mayozda bazı türlerde dişi cinsiyette hücre döngüsünün uzun süre (yıllar boyunca) durması söz konusudur. Bu durumun da CO ve rekombinasyon olayları etkileyebileceği düşünülmektedir [32].

Çeşitli polimorfizmler rekombinasyonda cinsiyet farklılıklarına katkıda bulunur. İnsanlarda RNF212'de bir allel erkeklerde yüksek rekombinasyon, kadınlarda düşük rekombinasyon ile ilişkilidir [38]. 17. kromozomda görülen bir inversiyon kadınlarda yüksek rekombinasyonla ilişkilidir [35]. Bir çalışmada 35 gende 47 varyant insanlarda rekombinasyon oranları ya da crossover lokalizasyonu ile ilişkili bulunmuş [11]. Bu varyantların tümü, rekombinasyonun en az bir yönünde bir cinsiyetle sınırlı bir etkiye sahiptir ve 12'sinin erkeklerde ve kadınlarda zıt etkileri vardır [11].

CO kiazmatik mayozda doğru kromatid segragasyonu için çok önemlidir ve yetersizliği anöploid gametler ile sonuçlanır. Erkeklerde rekombinasyonun uçlarda olmasının mayotik hataları azaltmak için spesifikleştiği düşünülür ancak bu durumda kadınlarda durumun neden farklı olduğunu açıklamak çok zordur [32]. CO'ların gerekliliği de bu alanda önemlidir. Pakitende yıllar boyunca duraklamada kiazmata kohezyonu kaybedilebilir. Bu etki fazla miktarda kiazmata oluşumu ile azaltılabilir. İnsanlarda fertilite ile maternal rekombinasyon oranları arasında pozitif bir korelasyon olması ve yaşla birlikte anöploidi riskinin artış göstermesi bu görüşü desteklemektedir [32]. Son olarak da yaş erkek ve dişi cinsiyette olayı farklı etkileyebilir. Kadınlarda yaş artışı ile rekombinasyon oranları artmaktadır [32].

Halldorsson ve ark epigenomik faktörlerin CO lokasyonunu etkilediğini ve CO'ları eksonlardan geliştiricilere (enhancer) kaydırdığını belirtmişlerdir [11, 39]. Kompleks CO'ların kadınlarda erkeklerden daha sık

görüldüğünü ve oranlarının maternal yaş arttıkça arttığını göstermişlerdir [11]. Kompleks CO'lar 20 yaşında bir annede %1.03 iken 40 yaşında %1.66 oranındadır. Genç bir annenin CO'larının %1'i kompleks CO iken, yaşla ilişkili CO artışının %21'i kompleks CO'lara bağlı olduğunu göstermişlerdir [11]. Maternal yaş ayrıca genel rekombinasyon artışı ile de koreledir ve CO yerlerini geç replikasyon bölgeleri ve düşük GC kontentine doğru kaydırırlar. İki cinsiyette de CO'ların 1 kb'lik bölgesinde denova mutasyonların (DNM) 50 kat artışı gösterilmiştir ancak DNM'lerin tipleri cinsiyetler arasında farklı bulunmuştur [11]. Haldorrson ve ark ayrıca rekombinasyon hızını ve/veya CO lokasyonunu etkileyen 35 lokusta 47 varyant saptamışlar ve bunların 24'ü kodlanan veya splice bölge varyantlarıdır [39]. Bu varyantlardan bazıları her iki cinsiyette de etkili olurken diğerleri sadece tek cinsiyette etkilidir. Aynı zmanda bu varyantların birçoğu SC kodlayan genlerdedir [39].

Mayotik kromozomların DSB tamirinde dişi ve erkekler arasında farklılıklar saptanmıştır. Cinsiyet kromozomları psödootozomal bölge (PAR) homolojisi gösterir ve erkeklerde heterogametik cinsiyet için mutlaka bu bölgede bir CO gereklidir. Dişilerde ise iki X kromozomu olduğu için PAR gerekli değildir [34]. Brick ve ark farelerde yaptıkları erkeklerde, PAR dışındaki DSB'lerin onarılmadan kaldığını veya otozomal DSB'ler onarıldıktan sonra sürekli olarak oluştuğunu belirtmişlerdir [34]. Birçok ökaryot grubunda, cinsiyet belirleme sıklıkla bir çift kromozomdan diğerine değişmektedir. Bu süreç, cinsiyet kromozomu "turnover" olarak adlandırılır [32, 40]. Bu yeni bir turnover sex-belirleyici faktörün ortaya çıkması ya da sex-belirleyici faktörün bir kromozomdan diğerine geçmesi ile olur [32]. Rekombinasyon seks kromozom turnover için iki adaptif hipotezde anahtar rol oynar; Birincisi, yeni bir cinsiyet belirleme faktörü, cinsel antagonistik ("SA") seçim altında olan otozomal bir lokusa bağlı olduğu için işgal edebilmektedir [32]. İkinci hipotezde , Y ve W kromozomları, homologları ile rekombinasyonu kestiğinde dejenere olurlar. Bu da henüz dejenere olmamış yeni bir cinsiyet kromozomunun invazyonunu destekler [32].

Rekombinasyonda cinsiyet farklılıklarının seks kromozomu tarafından sürülen turnover için önemli sonuçları vardır [32]. Sardell ve ark güncel veriler ışığında cinsiyet kromozom turnover kalıpları için altı tahmin bildirmişlerdir [32]. Tahmin 1; XY seks determinasyonu olan taksonlarda seks kromozom turnover oranları yüksek olacaktır. Tahmin 2: Erkek belirleyici faktör büyük olasılıkla kromozomların ortalarında yer almaktadır ve kadınlarda belirleyici faktör büyük ihtimalle telomerlere yakın yerden kaynaklanmaktadır. Tahmin 3: XY seks belirleyici ZW seks belirleyiciden daha yaygındır. Tahmin 4: Seks kromozom-otozom füzyonları XY türlerinde daha fazla olabilir. Tahmin 5: Seks kromozomlarındaki inversyonlar ZW taksonda veya Y kromozomda erkek belirleyici lokusun telomere

yakın olduğu durumlarda daha sık fikse olur. Tahmin 6: Cinsiyete dayalı ekspresyon dişilere faydalı olmaları durumlarında, otozomal kromozomlara göre seks kromozomlarında daha kolay toplanacaktır. Erkek cinsiyete yararlı olmaları durumunda ise otozomallerde olacaktır [32].

Cinsiyette özgü rekombinasyon ve CO farklılıkları hakkındaki veriler kısıtlıdır ve bu alan önemli ilgi çekici bir alanı oluşturmaktadır. Benzer şekilde cinsiyet kromozomların evrimi, rekombinasyon ve CO mekanizmaları hakkında bilgiler de kısıtlıdır ve bu alanda çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

**E) Crossing-over ve kohezin kompleksi**

Kromozomların doğru olarak ayrılması, anafazdan sonra ayrılmalarına kadar fiziksel olarak birbirlerine bağlı kalmalarına bağlıdır. Bu kohezyon olmadan, kardeş kromatidler, kromozomların iğ milinin her iki kutbuna bağlanmadan önce birbirinden ayrılabilir ve kardeş kromatidlerin, yavru hücrelere eşit bir şekilde dağılması mümkün olmayabilir [41,42]. Kardeş kromatid kohezyonunun moleküler mekanizmalarının belirlenmesi, ökaryotik hücrelerin hücre bölünme döngüsünü anlamak için merkezi öneme sahiptir [43].

Kohezin, kardeş kromatid kohezyonu, HR ve DNA döngüsüne aracılık eden bir protein kompleksidir. Hem kardeş kromatid kohezyonunda hem de somatik ve germ hücrelerinde daha üst düzey kromozom mimarisinin kurulmasında rol oynar [44]. Özellikle mayoz bölünmedeki kohezin kompleksi, mitozdakinden farklıdır. Memeli mayozunda, mayoz-spesifik alt birimlerin kombinasyonunun değiştirilmesi ile farklı tiplerde kohezin kompleksleri üretilir. Mayoz bölünmeye özgü kohezin alt birimlerinin kromozom ekseni oluşumu, homolog birlikteliği, mayotik rekombinasyon ve sentromerik kohezyon gibi sayısız mayozla ilişkili kromozomal olay için spesifik fonksiyonları vardır [42,43].

Dikkat çekici bir şekilde, mayoz bölünme sırasında kromozomların yapısı ve davranışı mitozdakilerden belirgin şekilde farklıdır. Mayotik profaz I sırasında, kardeş kromatidler, sinaptonemal kompleksin (synaptonemal complex,SC) bir araya getirildiği eksenel eleman (axial element,AE) veya kromozom ekseni olarak adlandırılan proteinli yapılar halinde düzenlenir [42]. Homolog kromozomlar daha sonra eşleştirme sinapsisine ve mayoz rekombinasyona uğrar, bu CO, kiazma denilen homologlar arasında fiziksel bağlantılar üreten bir süreçtir. Mayotik rekombinasyon ile ilgili önemli bir nokta, spesifik bir aktif mekanizmanın kardeş kromatid değişimini baskılamak ve rekombinasyon için homologlara egemenlik kazandırmasıdır [41]. Kiazma, homolog kromozomların konumlandırılmasında önemli bir rol oynar, Anafaz I'de, homolog kromozomlar, kiazmanın çözülmesi ile iğ milinin zıt kutuplarına doğru ayrılır. Kohezin mayoz sırasında bu sıralı

kromozomal olayların hepsinde önemli roller oynar[42].

Mayozda kohezin kompleksi, sadece kardeş kromatid kohezyonu için değil, aynı zamanda çok sayıda mayoza özgü kromozomal olay için de önemlidir. Mayoz bölünmedeki kohezin kompleksi, mitozdakinden farklıdır. Memeli germ hücrelerinde, mayoz bölünmeye özgü iki kleisin alt birimi vardır, REC8 ve RAD21L [42]. Somatik kleisin alt birimine ek olarak, RAD21 / SCC1. Ayrıca, memeli germ hücrelerinde, SMC1a ve SA1 / SA2'nin yerini büyük ölçüde diğer mayoz-spesifik kohezin alt birimleri; sırasıyla SMC1β ve SA3 / STAG3 yer alır [42, 45].

Mayotik kohezin kompleksinin küçük bir kısmının spermatositlerde SA2 ve / veya SMC1a somatik alt birimlerini içerdiği gösterilmiştir. Somatik hücrelerdeki transfeksiyon çalışmaları, SA3'ün, çekirdeğe almak için REC8 ile etkileşime girdiğini ve bu da mayotik kohezinin montajında SA3 alt biriminin spesifik bir rolü olabileceğini göstermektedir [42]. SMC1α, AE oluşumu ve homolog sinapsta SMC1β yerine geçebilse de, SMC1β mayoz sırasında kromozom dinamiğinin telomer bütünlüğünde önemli bir rol oynar. Mayoza özgü kohezin kompleksleri sadece kardeş kromatid kohezyonu için değil, aynı zamanda kromozomların AE'lerinin oluşumu ve profaz I sırasında SC düzeneği için de önemlidir[42, 45].

Mayoza özgü kohezin alt birimlerinden birinin genetik olarak bozulması, kromozom yapısının farklı fenotipleri ile infertiliteye yol açtığından, her biri mayoz sırasında kromozom dinamiğinde önemli bir rol oynar [42]. REC8, RAD21L veya RAD21 kleisin alt birimlerinden birini içeren memeli mayotik hücrelerinde üç farklı kohezin kompleksi türü vardır. Mayotik profazda, REC8 tipi kohezin, mayotik DNA replikasyonu öncesinde kromozomlar boyunca lokalize olur ve metafaz II'ye kadar ilk mayotik bölünme boyunca, en az sentromerlerde devam eder. Buna karşılık, RAD21L co tipi kohezin çoğunlukla leptoten / zigoten aşamasında doruğa ulaşan DNA replikasyonundan sonra kromozomlarda görülür [42,46].

Homolog kromozomlar, sinapsis ve mayotik rekombinasyona uğrar. Mayotik kromozom eşleşmesi ve hizalanması için ilk adım, telomerlerin nükleer zarfa bağlanmasıdır [41]. Telomer kaynaklı nükleer hareket ve "bouquet" adı verilen polarize kromozom düzenlemesi kromozom hizalamasını, homolog çiftleşmeyi ve sinapsları kolaylaştırır. Bu kromozom hareketine mayoza özgü telomer bağlayıcı proteinler aracılık eder. RAD21L ve REC8, mayoz bölünme sırasında homolog eşleştirme/sinapslarda farklı roller oynar [46]. Rad21L (knock out) KO ve Rec8 KO spermatositler ve oositler, leptoten/zigoten aşamasında anormal rekombinasyon ve SC oluşumu ile bloke olur, ancak sonuçlar iki KO arasında farklıdır. Hem Rec8 KO hem de Rad21L KO spermatositleri birikir. DMC1 ve RAD51 odaklarının zigoten benzeri tutuklamada, bu KO'ların her ikisinde de en azından kısmen bir takım rekombinasyon işleminin başlatıldığını düşündürmek-

tedir[42,46]. Bununla birlikte SC düzeneği, tomurcuklanma mayası pds5 mutantında gözlemlendiği gibi, sadece Rec8 KO'daki kardeşler arasında meydana gelmesine rağmen, SC, kardeş kromatidler arasında ve Rad21L KO'daki homolog olmayan kromozomlar arasında birleştirilir. Bu sonuçlar REC8- ve RAD21L - kohezinlerinin kardeşler arası SC oluşumunu baskıladığını göstermektedir. RAD21L, DSB'den bağımsız olarak homolog ilişkilendirmede dikkate değer bir rol oynarken, REC8 bu süreçte sadece küçük bir rol oynayabilir [42,47].

Tamamen homolog çiftleşme/sinaps, esas olarak mayoza özgü kohezinler tarafından tanımlanan spesifik bir kromozom mimarisine aracılık eder. REC8- ve RAD21L - kohesinleri bu süreçte memeli mayozunda farklı roller oynamaktadır [42].

***Mayoz Sırasında Kardeş Kromatid Uyumu***

RAD21L ve REC8, kardeş kromatid kohezyonunun farklı modlarını sergiler [42]. Kardeş kromatid kohezyonu, leptoten benzeri bir aşamada Rad21L (knock out) KO'da sadece kısmen bozulmuştur. Rec8 KO'daki kardeş kromatid kohezyonu, Rad21L KO'ya kıyasla leptoten benzeri bir aşamada daha da bozulur. REC8 tipi kohezin, en azından leptoten sırasında, kardeş kromatid kohezyonuna RAD21L tipi kohezinden daha fazla katkıda bulunur. REC8-kohezin kohezyonunun oluşturulması DNA replikasyonuna bağlı olmasına rağmen, RAD21L - kohezinin kurulması DSB'ye bağlıdır [42,45].

Spo11, DNA çift zincir kırıklarını tanır. İlginç bir şekilde, kromozomlar üzerinde RAD21L - kohezinin tam lokalizasyonuna rağmen, Rec8 KO'da kardeşler arası SC oluşumu çoğunlukla baskılanır ve kardeş kromatid eksenleri SPO11'in yokluğunda tamamen ayrılır. Böylece, RAD21L - kohezinin kardeş kromatid oluşturması mümkündür [42, 46].

Mitotik maya hücrelerinde ve nematod oositlerinde bildirildiği gibi DSB'ye bağlı kohezyon, REC8 - kohezin ise mitotik koheine benzer şekilde DNA replikasyonuna bağlı olarak kardeş kromatid kohezyonu oluşturur [42, 44].

REC8 - kohezinin mayotik profaz I'deki kardeş kromatid kohezyonunda baskın bir rol oynadığı düşünüldüğünde, RAD21L- kohezyona nasıl katkıda bulunduğu da belirsizliğini korumaktadır. Wild tiplerde, kardeş kromatid ekseni, yüksek yoğunlukta REC8 ile birlikte SYCP3 etiketli yapıların tek bir satırı olarak tanınabilir. Rec8 KO'da, eşdeğerlerin kardeş kromatid ekseni iki SYCP3 etiketli yapıya ayrılmıştır. Stag3 ve Smc1β KO'larda, kardeş kromatid ekseni REC8'in bulunmadığı bölgelerde ayrılır [42].

SMC1α ve SMC1β'nin kohezyonda farklı rolleri olduğu ileri sürülmüştür. Bu proteinlerin kromozom telomerlerindeki kohezyonda rolleri

olmasına rağmen, sentromerik bölgede SMC1β mayoz sırasında önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir [42,45].

Santromerlerdeki REC8- kohezin kardeş kinetokor yönünü belirler. Sentromerik bölgesinde kardeş kromatid kohezyonu kardeş kinetokor yönelimini ve buna karşılık kromozom yönelimini de belirler [42].

***Crossing over ve Rec8***

Mayotik kohezin kompleksinde mayoz-spesifik α-kleisinin subüniti Rec8 içerir. Rec8 aks formasyonu ve sinaptonemal komplekslerinin (SC) oluşumunu sağlar. Rec8 olmadığında CO yolunda önemli defektler ortaya çıkmamakla birlikte çeşitli CO rekombinasyon basamaklarının geciktiği ve CO oranlarının düştüğü görülmüştür [48,49]. Rec8 çoklu fosforilasyona tabi tutulur. Rec8 fosforilaronun azalmasına yol açan, rec8 fosfo-mutantlarının ( *rec8-6A*, *rec8-24A* ve *rec8-29A*) normal DSB ve normal NCO oluşumunda bozukluğa yol açmadığı ancak CO oluşumunda bozulmaya yol açtığı bildirilmiştir [50]. Rec8 eksik mutantlarda DSB'lerin sayısının da azaldığı, ayrıca mayotik rekombinasyonda, rekombinasyonun kardeş kromatidlerden ziyade homologlar arasında görüldüğü saptanmıştır [50]. Rec-8 fosfo-mutantlarda rekombinasyon defektif olup bu fosfoalleler profazdan çıkışta gecikme gösterirler [51].

**F) Crossing-over ve genetik değişiklikler**

Mayoz bölünmede kritik olay, homologlar arasında CO oluşumu ve CO'lar genetik çeşitliliğin teşvik edilmesidir. Bununla birlikte, uygun kromozom ayrımı için de önemli bir mekanik rol oynarlar. Homologlar arasında CO'lar bulunmadığında veya en uygun şekilde konumlandırılmadığında, sentromer/kinetokor kompleksleri üzerinde gerginlik gelişimini bozacak ve böylece kromozomun yanlış ayrılmasını teşvik edecektir. Karşılaştırmalar, insan dişi anöploidisinde, yanlış ayrılan kromozomların, düzenli olarak ayrılan kromozomlara kıyasla benzersiz CO modelleri sergilediğini göstermektedir [53].

Germ hücrelerindeki kromozomal segregasyon hataları ve erken embriyonik gelişim, fetal emilim, gelişimsel anormallikler ve karsinogeneze neden olan sayısal kromozomal anormallikler olan anöploidilerin oluşumunda rol oynamaktadır. Anöploidi, insanlarda infertilite, kürtaj, ölü doğum ve doğuştan doğum kusurlarının önde gelen nedenidir. Her kromozom yüzlerce gen içerdiğinden, tek bir kromozomun eklenmesi veya kaybedilmesi hücrelerdeki mevcut dengeyi bozar ve çoğu durumda yaşamla uyumlu değildir. Bu anormalliğin% 90'ı kadın mayozundaki hatalardan kaynaklanmaktadır [53, 54].

Homolog kromatitler arasındaki geçişler, profaz I'de geç görülen kiazmata olarak bilinen yapılarda görselleştirilebilir. Kiazma, doğru mayozlar

oluşumu için gereklidir. Kiazma oluşturamayan hücreler, anafaz sırasında kromozomlarını düzgün bir şekilde ayıramayabilir, ve böylece anormal sayıda kromozomlu anöploid gametler üretebilir [55].

Anöploidilerin çoğu mayoz bölünme, özellikle, maternal mayoz bölünme 1 kaynaklıdır. Son çalışmalar, anöploidilerin kültürlenmiş hücrelerde genetik mühendisliğin kullanılarak normal bir diploid duruma getirebileceği gösterilmiştir [54]. Bir süredir, araştırmacıların çoğu anöploidinin mayoz sırasında kromozomların ayrışmamasından kaynaklandığını biliyorlar. Son yıllarda, tek tek kromozomları takip etmek için polimorfik DNA markerleri kullanarak anöploidinin nedenlerini daha kesin bir şekilde tespit edebildiler. Büyük polimorfik marker koleksiyonları artık tüm insan kromozomları için mevcuttur ve araştırmacılar bu markerleri maternal olarak türetilen kromozomlar ve babadan türetilmiş kromozomlar arasında ayrım yapmak için kullanabilirler. Kromozomların mayozda nasıl ayrıldığını bildiğimiz için, polimorfik DNA markerleri, bir anöploid gametin mayoz I veya mayoz II'deki bir hatadan kaynaklanıp kaynaklanmadığını belirlemek için de kullanılabilir [54]. Trizomik fetüslerin ve canlı doğumların bu tür belirteçlerle analizi, hem ekstra kromozomun ebeveyn orijini hem de hatanın meydana geldiği mayotik bölünme açısından önemli farklılıklar ortaya koymuştur. Sonuçlar, trizomların her iki ebeveynden ve her iki mayotik bölünmedeki segregasyon hatalarından kaynaklanabileceğini, ancak trizomi sayısının, maternal mayoz 1 sırasındaki hatalardan kaynaklandığını gösterilmiştir [55].

İnsan genetik anöploidi bozukluklarına baktığımızda ökaryotik hücrelerde, hücre bölünmesi sırasında doğru kromozomal segregasyonu sağlamak için bir izleme mekanizması geliştirilmiştir. Mayoz veya mitoz sırasındaki hatalar, anormal sayıda kromozomu olan "anöploidi" adı verilen bir fenomen oluşturabilir [54]. Anöploid hücreler, tam bir kromozom kazancı veya kaybı sergiler, bu da embriyonik gelişimde anormalliklere ve kansere yatkınlığa neden olur. Düşük veya konjenital bozukluklara yol açan embriyonik anöploidiler riski genellikle anne yaşıyla birlikte artar [56]. Monozomiler (Bir çiftin sadece bir kromozomuna sahip olan), gen ekspresyon seviyesinin hücre sağkalımı için yetersiz olması nedeniyle temel olarak zararlıdır; X monozomisi hariç bu tür vakaların çoğu embriyonik olarak öldürücüdür. Aksine, diğer otozomal kromozomlara kıyasla bu kromozomlar üzerinde bulunan proteinleri kodlayan daha az sayıda gen sayesinde, 13, 18, 21, X ve Y kromozomlarının trizomileri için canlı doğumlar meydana gelir. Bununla birlikte, trizomi 13 ve trizomi 18, uzun süreli sağkalım ile nadiren uyumlu olan ciddi fenotipik sonuçlara sahiptir [54,57].

**F-1) Otozomal Kromozomlardaki Anöploidiler**

***Trisomy 21 (Down Sendromu)***

Down sendromu (DS), anöploidi olan canlı doğan bebeklerde en sık görülen trizomi bozukluğudur. DS hastaları karakteristik bir yüz görünümü, intrauterin büyüme kısıtlaması intrauterin büyüme geriliği (IUGR), zeka geriliği ve artmış lösemi riski gösterir [58]. Genel olarak, kromozom kopya sayısındaki artıştan etkilenen trizomi sendromlarında klinik fenotiplere neden olan spesifik gen grubu büyük ölçüde bilinmemektedir. Tıp camiası, özellikle üreme yaşamlarının sonuna yaklaşan kadınlar gibi trizomi riskinin anne yaşıyla birlikte keskin bir şekilde arttığının farkındadır. Sonuç olarak, 35 yaşın üzerindeki hamile kadınlara rutin olarak fetal kromozom anormallikleri için test önerilmektedir [54, 55].

***Trisomy 18 (Edwards Sendromu)***

Trizomi 18, anöploidi olan canlı doğan bebekler arasında ikinci en yaygın trizomidir. Özellikleri IUGR, hipertoni, belirgin oksipital kemik, küçük ağız, mikrognati, kısa sternal kemik, at nalı şeklinde böbrek, küçük pelvis ve ikinci ve beşinci parmakların üst üste bindiği sıkışık yumruk şeklindedir [54].

***Trisomy 13 (Patau Sendromu)***

Trizomi 13 hastaları, preoperatif mezoderm gelişiminde erken kusur nedeniyle, holoprosensefali, koku alma sinir ve ampulünün olmaması, şiddetli göz kusurları, sağırlık ve orta hat yarık dudak ve damak gibi klinik özellikler gösterir. Ek olarak, bu hastalarda sıklıkla IUGR, omfalosel, genitoüriner anomaliler, hemanjiyomlar ve polidaktili görülür [54].

**F-2) Cinsiyet kromozomlarındaki anöploidiler**

***Turner Sendromu (45,X)***

Otozomal monozomlar öldürücü olmasına rağmen, Turner sendromunun altında yatan X kromozomunun monozomisi, yüksek fetal kayıp oranına karşın canlı doğum ve yaşayabilirlik ile ilişkili olabilir. Bu sendrom, bir kadın fenotipi, gonadal disgenezi ve cinsel olgunluk ile karakterize bir tür hipergonadotropik hipogonadizm gösterir. Klinik özellikler arasında büyüme geriliği, kısa boy, geniş göğüs, yetişkinlikte ikincil cinsel özellik gelişimi yoktur, epikantik kıvrımların yüz görünümü, oküler hipertelorizm, kalın kaşlar, düşük implante kulaklar, mikrognati, düşük arka saç çizgisi ve böbrek malformasyonları [59].

***Klinefelter Sendromu***

Klinefelter sendromu erkeklerde en sık görülen hipergonadotropik hipogonadizm formlarından biridir. Bir ekstra X kromozomunun (47, XXY) veya daha nadiren iki veya üç ekstra X kromozomunun (48, XXXY veya

49, XXXXY) varlığından kaynaklanır [59]. İkincil cinsel özellikler zayıf gelişmiştir ve hastalar, düşük testosteron ve hipogonadizm seviyeleri nedeniyle azospermi/oligospermi, jinekomasti ve infertilite ile ilişkili küçük testisler göstermektedir. Hastalar ayrıca uzun uzuvlar ve azaltılmış kas kütlesi ile uzun ve ince bir boy gösterirler [54, 59].

Anöploidi bozukluklarının ana klinik özellikleri arasında bilişsel gelişim ve büyüme bozuklukları yer alır. Sayısal kromozomal anormallikleri olan bireylerin% 30'undan fazlasında kardiyak malformasyonlar vardır. Mosaic Variegated Aneuploidy (MVA), kromozomal segregasyonun gözetimi için önemli olan genlerdeki germ hattı mutasyonlarına bağlı olarak farklı anöploid somatik hücre setleri gösteren nadir bir otozomal resesif bozukluktur. Bugüne kadar, MVA nedensel genlere göre üç kategoriye ayrılmıştır. MVA1,MVA2,MVA3. Tüm MVA sendromu tipleri otozomal resesif bir paternde kalıtsaldır, yani her bir hücredeki BUB1B (MVA1), CEP57 (MVA2) ve TRIP13 (MVA3) geninin her iki kopyasında mutasyonlar vardır.

**Sonuç olarak;** mayoz bölünmede ortaya çıkan CO mekanizması kompleks bir mekanizmadır ve sıkı kontrol altında tutulmaktadır. CO oluşumu ve kontrolü cinsiyetler arasında farklılık göstermektedir. CO mekanizmalarında bozukluk bazı hastalıkların temelini oluşturmaktadır. CO mekanizmaları önemli bir çalışma alanıdır ve bu mekanizmaların çözülmesi hem sağlık hem de genetik farklılık hakkındaki bilgilerimizin daha iyi anlaşılmasına yardımcı olacaktır.

## Kaynaklar


1. Alberts, B., *Molecular Biology of the Cell. Chapter 17*. Sixth edition ed. 2017: CRC Press.
2. Lam, I. and S. Keeney, *Mechanism and regulation of meiotic recombination initiation.* Cold Spring Harb Perspect Biol, 2014. **7**(1): p. a016634.
3. de Massy, B., *Initiation of meiotic recombination: how and where? Conservation and specificities among eukaryotes.* Annu Rev Genet, 2013. **47**: p. 563-99.
4. Ergoren, M.C., *The Control of Meiotic Recombination in the Human Genome.* Crit Rev Eukaryot Gene Expr, 2018. **28**(3): p. 187-204.
5. Cole, F., S. Keeney, and M. Jasin, *Evolutionary conservation of meiotic DSB proteins: more than just Spo11.* Genes Dev, 2010. **24**(12): p. 1201-7.
6. Smagulova, F., *Meiotic Recombination in the Human Germ Line*, in *Epigenetics in Human Reproduction and Development*. p. 59-85.
7. Saito, T.T. and M.P. Colaiácovo, *Regulation of Crossover Frequency and Distribution during Meiotic Recombination.* Cold Spring Harb Symp Quant Biol, 2017. **82**: p. 223-234.
8. Zickler, D. and N. Kleckner, *A few of our favorite things: Pairing, the bouquet, crossover interference and evolution of meiosis.* Semin Cell Dev Biol, 2016. **54**: p. 135-48.
9. Youds, J.L. and S.J. Boulton, *The choice in meiosis - defining the factors that influence crossover or non-crossover formation.* J Cell Sci, 2011. **124**(Pt 4): p. 501-13.
10. Smith, G.R. and M. Nambiar, *New Solutions to Old Problems: Molecular Mechanisms of Meiotic Crossover Control.* Trends Genet, 2020. **36**(5): p. 337-346.
11. Halldorsson, B.V., et al., *Characterizing mutagenic effects of recombination through a sequence-level genetic map.* Science, 2019. **363**(6425).
12. Nambiar, M., Y.C. Chuang, and G.R. Smith, *Distributing meiotic crossovers for optimal fertility and evolution.* DNA Repair (Amst), 2019. **81**: p. 102648.
13. King, J.S. and R.K. Mortimer, *A polymerization model of chiasma interference and corresponding computer simulation.* Genetics, 1990. **126**(4): p. 1127-38.
14. Hultén, M.A., *On the origin of crossover interference: A chromosome oscillatory movement (COM) model.* Mol Cytogenet, 2011. **4**: p. 10.
15. Fujitani, Y., S. Mori, and I. Kobayashi, *A reaction-diffusion model for interference in meiotic crossing over.* Genetics, 2002. **161**(1): p. 365-72.
16. Kleckner, N., et al., *A mechanical basis for chromosome function.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2004. **101**(34): p. 12592-7.

17. Rog, O., S. Köhler, and A.F. Dernburg, *The synaptonemal complex has liquid crystalline properties and spatially regulates meiotic recombination factors.* Elife, 2017. **6**.

18. Zhang, L., et al., *A compartmentalized signaling network mediates crossover control in meiosis.* Elife, 2018. **7**.

19. Zhang, L., et al., *Topoisomerase II mediates meiotic crossover interference.* Nature, 2014. **511**(7511): p. 551-6.

20. Fowler, K.R., et al., *Protein determinants of meiotic DNA break hot spots.* Mol Cell, 2013. **49**(5): p. 983-96.

21. Fowler, K.R., et al., *Physical basis for long-distance communication along meiotic chromosomes.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2018. **115**(40): p. E9333-e9342.

22. Martini, E., et al., *Crossover homeostasis in yeast meiosis.* Cell, 2006. **126**(2): p. 285-95.

23. Hartmann, M.A. and J. Sekelsky, *The absence of crossovers on chromosome 4 in Drosophila melanogaster: Imperfection or interesting exception?* Fly (Austin), 2017. **11**(4): p. 253-259.

24. Westphal, T. and G. Reuter, *Recombinogenic effects of suppressors of position-effect variegation in Drosophila.* Genetics, 2002. **160**(2): p. 609-21.

25. Ellermeier, C., et al., *RNAi and heterochromatin repress centromeric meiotic recombination.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2010. **107**(19): p. 8701-5.

26. Peng, J.C. and G.H. Karpen, *Heterochromatic genome stability requires regulators of histone H3 K9 methylation.* PLoS Genet, 2009. **5**(3): p. e1000435.

27. Gray, S. and P.E. Cohen, *Control of Meiotic Crossovers: From Double-Strand Break Formation to Designation.* Annu Rev Genet, 2016. **50**: p. 175-210.

28. Powers, N.R., et al., *The Meiotic Recombination Activator PRDM9 Trimethylates Both H3K36 and H3K4 at Recombination Hotspots In Vivo.* PLoS Genet, 2016. **12**(6): p. e1006146.

29. Szulwach, K.E., et al., *Integrating 5-hydroxymethylcytosine into the epigenomic landscape of human embryonic stem cells.* PLoS Genet, 2011. **7**(6): p. e1002154.

30. Myers, S., et al., *A common sequence motif associated with recombination hot spots and genome instability in humans.* Nat Genet, 2008. **40**(9): p. 1124-9.

31. Broman, K.W., et al., *Comprehensive human genetic maps: individual and sex-specific variation in recombination.* Am J Hum Genet, 1998. **63**(3): p. 861-9.

32. Sardell, J.M. and M. Kirkpatrick, *Sex Differences in the Recombination Landscape.* Am Nat, 2020. **195**(2): p. 361-379.

33. Ottolini, C.S., et al., *Genome-wide maps of recombination and chromosome segregation in human oocytes and embryos show selection for maternal recombination rates.* Nat Genet, 2015. **47**(7): p. 727-735.

34. Brick, K., et al., *Extensive sex differences at the initiation of genetic recombination.* Nature, 2018. **561**(7723): p. 338-342.

35. Kong, A., et al., *Fine-scale recombination rate differences between sexes, populations and individuals.* Nature, 2010. **467**(7319): p. 1099-103.

36. Bhérer, C., C.L. Campbell, and A. Auton, *Refined genetic maps reveal sexual dimorphism in human meiotic recombination at multiple scales.* Nat Commun, 2017. **8**: p. 14994.

37. Seisenberger, S., et al., *The dynamics of genome-wide DNA methylation reprogramming in mouse primordial germ cells.* Mol Cell, 2012. **48**(6): p. 849-62.

38. Kong, A., et al., *Sequence variants in the RNF212 gene associate with genome-wide recombination rate.* Science, 2008. **319**(5868): p. 1398-401.

39. Halldorsson, B.V., et al., *The rate of meiotic gene conversion varies by sex and age.* Nat Genet, 2016. **48**(11): p. 1377-1384.

40. Bachtrog, D., et al., *Sex determination: why so many ways of doing it?* PLoS Biol, 2014. **12**(7): p. e1001899.

41. Grelon, M., *Meiotic recombination mechanisms.* Comptes rendus biologies, 2016. **339**(7-8): p. 247-251.

42. Ishiguro, K.i., *The cohesin complex in mammalian meiosis.* Genes to Cells, 2019. **24**(1): p. 6-30.

43. Brooker, A.S. and K.M. Berkowitz, *The roles of cohesins in mitosis, meiosis, and human health and disease*, in *Cell Cycle Control*. 2014, Springer. p. 229-266.

44. Kuhl, L.M. and G. Vader, *Kinetochores, cohesin, and DNA breaks: Controlling meiotic recombination within pericentromeres.* Yeast, 2019. **36**(3): p. 121-127.

45. Biswas, U., M. Stevense, and R. Jessberger, *SMC1α substitutes for many meiotic functions of SMC1β but cannot protect telomeres from damage.* Current Biology, 2018. **28**(2): p. 249-261. e4.

46. Ishiguro, K.-i., et al., *Meiosis-specific cohesin mediates homolog recognition in mouse spermatocytes.* Genes & development, 2014. **28**(6): p. 594-607.

47. Llano, E., et al., *Meiotic cohesin complexes are essential for the formation of the axial element in mice.* Journal of Cell Biology, 2012. **197**(7): p. 877-885.

48. Kim, K.P., et al., *Sister cohesion and structural axis components mediate homolog bias of meiotic recombination.* Cell, 2010. **143**(6): p. 924-37.

49. Hong, S., et al., *The logic and mechanism of homologous recombination partner choice.* Mol Cell, 2013. **51**(4): p. 440-53.

50. Yoon, S.W., et al., *Meiotic prophase roles of Rec8 in crossover recombination and chromosome structure.* Nucleic Acids Res, 2016. **44**(19): p. 9296-9314.

51. Brar, G.A., et al., *Rec8 phosphorylation and recombination promote the step-wise loss of cohesins in meiosis.* Nature, 2006. **441**(7092): p. 532-6.

52. Brar, G.A., et al., *The multiple roles of cohesin in meiotic chromosome morphogenesis and pairing.* Mol Biol Cell, 2009. **20**(3): p. 1030-47.

53. Wang, S., N. Kleckner, and L. Zhang, *Crossover maturation inefficiency and aneuploidy in human female meiosis.* Cell Cycle, 2017. **16**(11): p. 1017-1019.

54. Akutsu, S.N., et al., *Applications of Genome Editing Technology in Research on Chromosome Aneuploidy Disorders.* Cells, 2020. **9**(1).

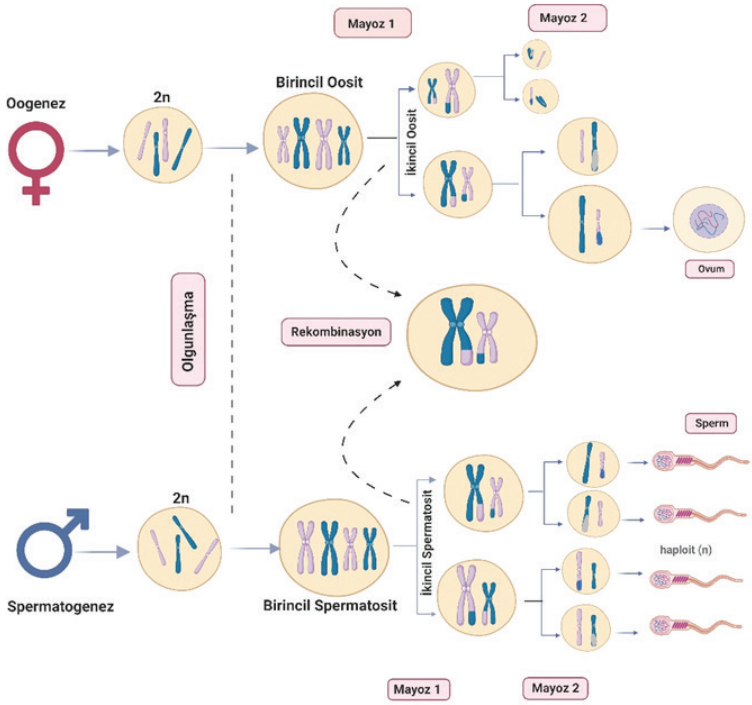
55. Hassold, T. and P. Hunt, *To err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy.* Nat Rev Genet, 2001. **2**(4): p. 280-91.

56. Hassold, T. and P. Hunt, *Maternal age and chromosomally abnormal pregnancies: what we know and what we wish we knew.* Curr Opin Pediatr, 2009. **21**(6): p. 703-8.

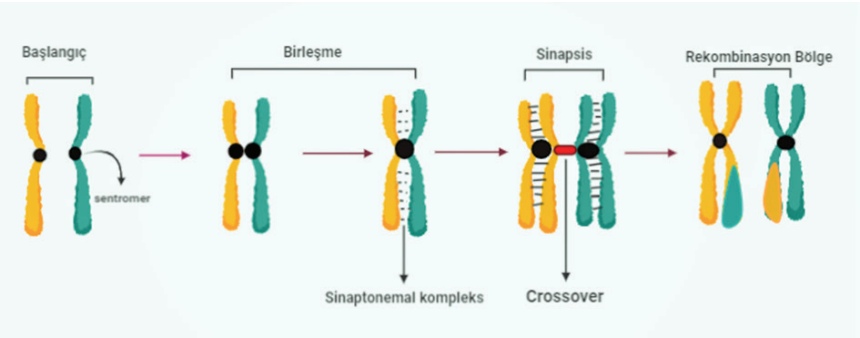
57. Goel, N., et al., *Trisomy 13 and 18-Prevalence and mortality-A multi-registry population based analysis.* Am J Med Genet A, 2019. **179**(12): p. 2382-2392.

58. Li, W., X. Wang, and S. Li, *Investigation of copy number variations on chromosome 21 detected by comparative genomic hybridization (CGH) microarray in patients with congenital anomalies.* Mol Cytogenet, 2018. **11**: p. 42.

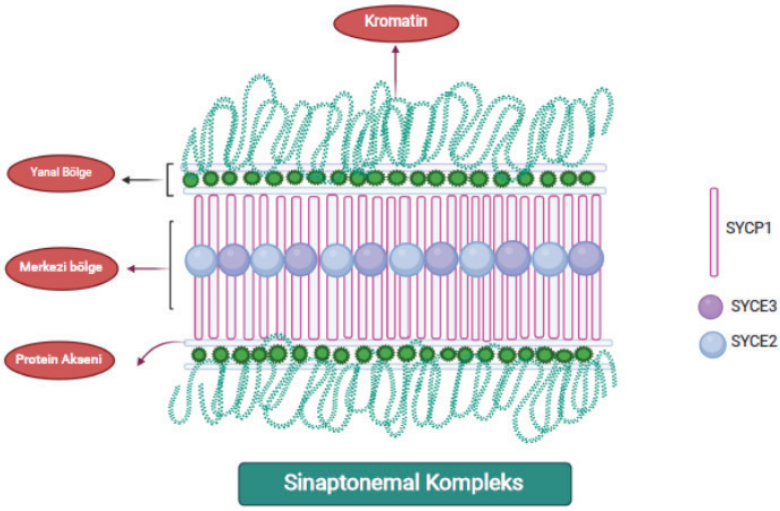
59. Heard, E. and J. Turner, *Function of the sex chromosomes in mammalian fertility.* Cold Spring Harb Perspect Biol, 2011. **3**(10): p. a002675.




**Resim-1:** *Mayoz Bölünme.*




**Resim-2:** *Crossing over oluşumu.*




**Resim-3:** *Sinaptonemal kompleks.*

# Bölüm 2

## HÜCRE İSKELETİNİN FONKSİYONLARI VE HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

*Yasemin OYACI*[1]
*Sacide PEHLIVAN*[2]

1 Ms. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
2 Prof. Dr. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Çapa/ Fatih-İstanbul. sacide.pehlivan@istanbul.edu.tr, psacide@hotmail.com

## 1.HÜCRE İSKELETİNE GİRİŞ

Hücrelerin düzgün çalışması için kendilerini uzayda organize etmeleri yani doğru şekillenmeleri ve yapılandırılmaları,fiziksel olarak sağlam olmaları, birbirleriyle ve çevreleriyle mekanik olarak etkileşime girmeleri gerekir. Hücresel olaylar sırasında birçoğunun şeklini değiştirmesi ve bir yerden bir yere taşınması durumu gerçekleşir. Tüm hücreler büyüdükçe, bölündükçe ve değişen koşullara adapte oldukça iç bileşenlerini yeniden düzenleme gereksinimi duyarlar. Bu mekansal ve mekanik fonksiyonlar, hücre iskeleti adı verilen bir filament sistemine dayanmaktadır.

Hücre iskeletinin çeşitli işlevleri, protein filamentlerinden 3 ailenin davranışına bağlıdır. Bu 3 aile; aktin filamentleri, mikrotübüller ve ara filamentlerdir. Her filament tipi, farklı mekanik özelliklere, dinamiklere ve biyolojik rollere sahiptir, ancak hepsi belirli temel özellikleri paylaşır. Bu üç hücre iskeleti filament sistemi bir hücreye mukavemetini, şeklini ve hareket kabiliyetini vermek için birlikte çalışırlar.

Dinamik davranışın düzenlenmesi ve hücre iskeleti filamentlerin birleşmesi, ökaryotik hücrelerin üç temel filament sisteminden çok çeşitli yapılar oluşturmasına izin verir. Aktin filamentleri, hayvan hücrelerinin plazma zarının altında, ince lipit bilayera güç ve şekil kazandırır. Ayrıca birçok tür hücre yüzeyi çıkıntısı oluştururlar. Bunlardan bazıları, hücrelerin bölgeyi keşfetmek ve dolaşmak için kullandıkları lamellipodia ve filopodia gibi dinamik yapılardır. Daha kararlı diziler, hücrelerin kendilerini altta yatan bir alt tabakaya karşı desteklemelerini ve kasların kasılmasını sağlar. İç kulaktaki tüylü hücrelerinin yüzeyindeki normal stereocilia demetleri, sese yanıt olarak sert çubuklar şeklinde eğilen sabit aktin filament demetleri içerir. Bağırsak epitel hücrelerinin yüzeyinde benzer şekilde düzenlenmiş mikrovillerbesin emilimini arttırmak için apikal hücre yüzeyi alanını büyük ölçüde genişletirler. Bitkilerde, aktin filamentleri hücrelerin içindeki sitoplazmanın hızlı akışını sağlar.

Hücre çevresine kadar uzanan sitoplazmik bir dizide sık miktarda bulunan mikrotübüller, hücre bölünmesi sırasında bipolar mitotik bir mil oluşturmak için kendilerini hızlıca yeniden düzenleyebilirler. Ayrıca, hücrenin yüzeyinde hareketli kamçı veya duyusal araçlar olarak işlev gören silialar oluşturabilirler. Bitki hücrelerinde, organize edilmiş mikrotübül dizileri, hücre duvarı sentezi modelini yönlendirmeye yardımcı olur ve birçok protozoanda, tüm hücrenin yapılandırıldığı çerçeveyi oluşturur.

Ara filamentler nükleer zarfın iç yüzünü kaplar ve hücrenin DNA'sı için koruyucu bir kafes oluşturur. Sitozolde, epitel hücre tabakalarını bir arada tutabilen veya sinir hücrelerinin uzun ve sağlam aksonları uzatmasına yardımcı olabilecek güçlü kablolar halinde bükülürler ve saç ve tırnak gibi sert ekler oluşumunu sağlarlar.

### 1.1.Hücre Bölünmesi Sırasında Hücre İskeletinin Yeniden Düzenlenmesi

Kromozomlar çoğaldıktan sonra, sitoplazma boyunca yayılan interfaz mikrotübül dizisi, her bir kromozomun iki kopyasını, yavru çekirdeklere ayıran bipolar mitotik mil olarak yeniden yapılandırılır. Aynı zamanda, özel aktin yapıları yeniden düzenlenir, böylece hücre hareket etmeyi durdurur ve daha küresel bir şekil alır. Aktin ve bununla ilişkili motor protein miyosini, hücrenin ortasının etrafında bir kayış oluşturur, bu da büzülme halkası, hücreyi ikiye sıkıştırmak için küçük bir kas gibi sıkışır. Bölünme tamamlandığında, iki yavru fibroblastın hücre iskeletleri, iki yuvarlanmış yavru hücreyi,yuvarlanıp düzleşmiş ana hücrenin daha küçük versiyonlarına dönüştürmek için interfaz yapılarına yeniden birleştirir.

Birçok hücre, interfaz sırasında da normal işleyişleri için hızlı iskelet düzenleri gerektirir. Örneğin, bir tür beyaz kan hücresi olan nötrofil, ciltteki bir kesikte olduğu gibi, vücudun steril kısımlarına yanlışlıkla erişen bakteri ve mantar hücrelerini kovalar ve içine çeker. Çoğu yuvarlanan hücre gibi, nötrofiller, yeni polimerize edilmiş aktin filamentleri ile doldurulmuş bir çıkıntılı yapıyı genişleterek ilerler. Bu bakteri avı farklı bir yöne doğru hareket ettiğinde, nötrofiller kutuplanmış çıkıntılı yapılarını saniyeler içinde yeniden düzenlemek için hazırlarlar.

### 1.2.Hücre İskeletinin Hücresel Organizasyonu ve Polariteyi Belirlemesi

Olgun nöronlar veya epitel hücreleri gibi stabil, farklılaşmış bir morfolojiye ulaşan hücrelerde, hücre iskeletinin dinamik elementlerinin de hücresel organizasyon için kararlı, büyük ölçekli yapılar sağlaması gerekir. Bağırsak ve akciğer gibi organları düzenleyen özel epitel hücrelerinde, mikrovilli ve kirpikler de dahil olmak üzere hücre iskeleti tabanlı hücre yüzeyi uzantıları, hücrenin tüm ömrü boyunca sabit bir konum, uzunluk ve çapta bulunabilir. Bağırsak epitel hücreleri üzerindeki mikrovilli çekirdeklerinde aktin demetleri için, bu sadece birkaç gündür. Ancak, iç kulaktaki tüylü hücrelerde bulunan stereocilia çekirdeğindeki aktin demetleri, bu hücreler dönüşmediği için hayvanın tüm yaşamı boyunca stabil organizasyonlarını sürdürmelidir. Bununla birlikte, tek tek aktin filamentleri çarpıcı bir şekilde dinamik kalır ve on yıllarca süren kararlı hücre yüzeyi yapılarında bile her 48 saatte bir sürekli olarak yeniden şekillenir ve değiştirilir.

Hücre iskeleti stabil ve özel hücre yüzeyi çıkıntıları oluşturmanın yanı sıra ayrıca hücrelerin üst ve alt veya ön ve arka arasındaki farkın anlaşılmasından yani büyük ölçekli hücresel kutupluluktan da sorumludur. Hücre iskeleti organizasyonu tarafından iletilen büyük ölçekli kutupsal bilgiler genellikle hücrenin ömrü boyunca korunur. Polarize epitel hücreleri, apikal yüzey ile bazolateral yüzey arasındaki kritik farkları korumak için or-

ganize mikrotübüller, aktin filamentleri ve ara filament dizilerini kullanır. Ayrıca, bu tek hücre katmanının etkili bir fiziksel bariyer görevi görmesini sağlamak için güçlü yapışkan temasları da sağlarlar.

### 1.3.Yardımcı ve Motor Proteinler Tarafından Hücre İskeleti Filamentlerinin Düzenlenmesi

Hücreler, hücre iskeleti filamentlerinin uzunluğunu ve stabilitesini, ayrıca sayılarını ve geometrilerini düzenler. Bunu, büyük ölçüde birbirlerine ve hücrenin diğer bileşenlerine bağlanmalarını düzenleyerek yapar, böylece filamentler çok çeşitli yüksek dereceli yapılar oluşturabilir. Filament alt birimlerinin doğrudan kovalent modifikasyonu bazı filament özelliklerini düzenler, ancak düzenlemenin çoğu, sinyal yollarından alınan bilgiyi eyleme dönüştüren filamentlerin uzamsal dağılımını ve dinamik davranışını belirleyen yüzlerce yardımcı protein ile yapılır.

Motor proteinleri ise polarize bir hücre iskeleti filamentine bağlanır ve hareket etmek için tekrarlanan ATP hidroliz döngülerinden üretilen enerjiyi kullanır. Her ökaryotik hücrede onlarca farklı motor proteini bulunur ve bağlandıkları filament türü (aktin veya mikrotübüller), filamentboyunca hareket ettikleri yön ve taşıdıkları kargo bakımından farklılık gösterirler. Birçok motor proteini, mitokondri, golgi veya salgı vezikülleri gibi zarla kaplı organelleri hücre içerisindeki uygun yerlerine taşır. Diğer motor proteinleri hücre iskeleti filamentlerinin gerginlik yaratabilmesine veya birbirlerine karşı kaymasına neden olan kas kasılması ve hücre bölünmesi gibi eylemleri harekete geçiren kuvveti oluşturur (1).

## 2.AKTİN VE AKTİN-BAĞLI PROTEİNLER

Aktin hücre iskeleti, farklı hücre tiplerinde oldukça geniş bir işlev kapasitesine sahiptir. Bazen globüler veya G-aktin olarak adlandırılan her aktin alt birimi, sıkı ilişkili bir ATP veya ADP molekülü taşıyan bir 375-amino asit polipeptididir. Aktin, ökaryotlar arasında olağanüstü derecede iyi korunmuştur. Farklı ökaryotik türlerdeki aktinlerin amino asit dizileri yaklaşık% 90 oranında özdeştir. Aktin amino asit dizisindeki küçük farklılıklar önemli fonksiyonel farklılıklara neden olabilir. Örneğin; omurgalılarda, amino asit dizileri biraz farklı olan ve farklı fonksiyonlara sahip, α-, β- ve γ- olmak üzere üç aktin izoformu vardır. α-aktin sadece kas hücrelerinde eksprese edilirken, β- ve γ-aktinler hemen hemen tüm kas dışı hücrelerde bulunur.

### 2.1.Aktin Filament Oluşumu ve Çekirdeklenme

Aktin filament oluşumunun düzenlenmesi hücrelerin şeklini ve hareketini kontrol ettiği önemli bir mekanizmadır. Aktin alt-birimlerinin küçük oligomerleri kendiliğinden birleşebilir, ancak kararsız bir yapıya sahiptirler bu yüzden de kolayca tekrar ayrılabilirler, çünkü her monomer yalnız-

ca bir veya iki monomere bağlanır. Yeni bir aktin filamentinin oluşması için, alt birimlerin, çoklu alt birim-alt birim temaslarıyla stabilize edilen bir başlangıç agregatı veya çekirdeği içine birleşmesi ve daha sonra daha fazla alt birim eklenmesiyle hızla uzaması gerekir. Bu işleme filament çekirdeklenmesi denir.

### 2.2.Aktin Filament Büyümesi

Filamentteki asimetrik aktin alt ünitelerinin üniform yönelimi nedeniyle, iki ucundaki yapılar farklıdır. Bu yönelim, her polimerin iki ucunun, filament büyüme hızları üzerinde derin etkileri olacak şekillerde farklılığına sebep olur. Aktin alt birimi birleşmesi ve ayrışması için kinetik hız sabitleri sırasıyla $k_{on}$ ve $k_{off}$ olarak gösterilir. Aşırı miktarda saflaştırılmış aktin monomerleri polarite işaretli filamentler üzerinde birleştiğinde filamentin artı ucunun eksi ucuna göre on kat daha hızlı uzadığı görülebilir. Eğer filamentler, serbest alt birim konsantrasyonu kritik konsantrasyonun altına düşecek şekilde hızlı bir şekilde seyreltilirse, artı uç ayrıca daha hızlı depolimerize olur.

n alt birim filamentinin herhangi bir ucuna bir alt birimin eklenmesi, n + 1 alt birim filamentiyle sonuçlanır. Bu nedenle, serbest enerji farkı ve dolayısıyla denge sabiti (ve kritik konsantrasyon), polimerin her iki ucuna alt birimlerin eklenebilmesi için aynı olmalıdır. Bu durumda, hız sabitlerinin koff / kon oranları iki uçta da aynı olmalıdır.

Hücre, mekanik iş yapmak için aktin filament dinamiklerini ve polariteyi kullanır. Çözünebilir alt birimin eklenmesi için serbest enerji değişimi ($\Delta G$) sıfırdan az olduğunda filament uzaması kendiliğinden ilerler. Bu durumda çözelti içindeki alt birimlerin konsantrasyonu kritik konsantrasyonu aşar. Bir hücre, enerjik olarak elverişsiz bir işlemi bu kendiliğinden işlemle birleştirebilir; böylece, hücre, bağlı bir yükü hareket ettirmek için kendiliğinden filament polimerizasyonu sırasında salınan serbest enerjiyi kullanabilir. Örneğin, hareketli bir hücre hızlı büyüyenaktin filament artı uçlarını ön kenarına doğru yönlendirerek, plazma zarını ileri itebilir.

### 2.3.Aktin Filamentleri İçindeki ATP Hidrolizi

Serbest aktin alt birimleri için ATP hidrolizi çok yavaş ilerler; ancak, alt birimler filamentlere dahil olduğunda hızlanır. ATP hidrolizinin meydana gelmesinden kısa bir süre sonra, serbest fosfat grubu her bir alt birimden salınır, ancak ADP filament yapısında sıkışıp kalır. Bu nedenle, biri nükleotid bağlı (ATP) “T formunda” ve diğeri “D form” bağlı (ADP) olmak üzere iki farklı filament yapısı mevcut olabilir.

Canlı hücrelerde, çoğu çözünür aktin alt birimi T formundadır, çünkü ATP’nin serbest konsantrasyonu ADP’ninkinden on kat daha yüksektir. Bununla birlikte, alt birimlerin aktin filamentinde olduğu süre uzadıkça,

ATP'lerini hidrolize etmeleri de daha olası bir durumdur. Aktin monomerlerin konsantrasyonu hem T formunda hem de D formunda polimer için kritik konsantrasyondan daha büyükse, daha sonra eklenen alt ünitelerdeki nükleotidler hidrolize edilmeden önce alt üniteler her iki ucundaki polimere eklenecektir; sonuç olarak, aktin filamentinin uçları T biçiminde kalacaktır. Eğer alt birim konsantrasyonu hem T-form hem de D-form polimer için kritik konsantrasyonlardan daha düşükse, bir sonraki alt-birim eklenmeden önce hidroliz gerçekleşebilir ve filamentin her iki ucu D formunda olacak ve küçülecektir. Aktin alt birimlerinin ara konsantrasyonlarında, alt birimin ekleme hızının, artı uçtaki nükleotid hidrolizinden daha hızlı olması, eksi uçtaki nükleotid hidrolizinden daha yavaş olması mümkündür. Bu durumda, filamentin artı ucu T konformasyonunda kalırken, eksi ucu D konformasyonunu alır. Filament daha sonra artı ucunda net bir alt birim eklenirken, aynı anda eksi ucundan alt birimleri kaybeder. Bu, filament yürümesinin olağanüstü özelliğine yol açar. Belirli bir ara alt birim konsantrasyonunda, artı ucundaki filament büyümesi eksi ucundaki filament küçülmesini tam olarak dengeler. Bu koşullar altında, alt birimler serbest ve filamentli durumlar arasında hızlı bir şekilde dönerken, filamentin toplam uzunluğu değişmeden kalır. Bu "sabit durumlu yürüme" (steady-state treadmilling), ATP hidrolizi formunda sürekli bir enerji tüketimi gerektirir.

### 2.4.Aktin Filamentlerinin İşlevlerinin İnhibisyonu

Aktin filamentlerini stabilize eden veya dengesizleştiren kimyasal bileşikler, filamentlerin hücrelerdeki dinamik davranışı ve fonksiyonlarında önemli araçlardır. Sitokalasinler, aktin filamentlerinin artı ucuna bağlanarak aktin polimerizasyonunu önleyen mantar ürünleridir. Latrunkulin, aktin alt birimlerine bağlanarak aktin polimerizasyonunu önler. Falloidinler, aktin filamentlerinin her tarafına sıkıca bağlanan ve bunları depolimerizasyona karşı stabilize eden Amanita mantarından izole edilen toksinlerdir. Bu bileşiklerin tümü, aktin hücre iskeletinde çarpıcı değişikliklere neden olur.

| Kimyasal | Etkisi | Mekanizması | Orijinal kaynağı |
|---|---|---|---|
| | | | |
| Latrunkulin | Depolimerizasyon | Aktin altbirime bağlanma | Süngerler |
| Sitokalasin B | Depolimerizasyon | Artı Uçlarda Şapka | Mantar |
| Falloidin | Stabilizasyon | Uzayan filamentlerle bağ | Amanita mantarı |

**Tablo 2.1:** *Aktin Filamentlerin kimyasal inhibitörleri*

### 2.5.Aktin Bağlayıcı Proteinlerin Filament Dinamiklerine ve Organizasyonuna etkileri

Hücre içinde, aktin davranışı aktin monomerlerini veya filamentlerini bağlayan çok sayıda yardımcı protein ile düzenlenir. Kas hücresi olmayan bir omurgalı hücresinde, filamentlerdeki aktin yarı ömrü sadece 30 saniyedir, bu da hücresel faktörlerin aktin filamentlerinin dinamik davranışını değiştirdiğini gösterir. Aktin bağlayıcı proteinler, aktin filament dinamiklerini ve organizasyonunu, monomer varlığı, filament çekirdeklenmesi, uzama ve depolimerizasyonun uzamsal ve zamansal kontrolü yoluyla çarpıcı şekilde değiştirir.

### 2.6.Aktin Filament Birleşmesinde Monomer Varlığı

Kas hücresi olmayan omurgalı hücrelerinin çoğunda, aktinlerin yaklaşık%50'sifilamentler şeklinde ve%50'si de çözünür haldedir.Çözünür monomer konsantrasyonu 50–200 μM'dir ve kritik konsantrasyonun oldukça üstündedir. Bu kadar az miktarda aktinin filamentlere polimerize olmasının nedeni, hücrenin, aktin monomerlerine bağlanan ve polimerizasyonu çok daha az uygun kılan proteinler içermesidir. Timosin adlı küçük bir protein bu proteinlerin en bol olanıdır ve timosine bağlı aktin monomerleri, aktin filamentlerinin artı veya eksi uçları ile birleşemedikleri ve bağlı nükleotitlerini hidrolize edemedikleri veya değiştiremedikleri kilitli bir durumdadır.

Hücreler aktin monomerleri bu tamponlanmış depolama havuzundan profilin adı verilen bir monomer bağlayan protein sayesinde alır ve polimerizasyon için kullanır. Profilin ATP bağlanma yarığının karşısındaki aktin monomerin yüzeyine bağlanır, monomerin normal olarak filament eksi ucuyla birleşecek olan tarafını bloke ederken, bölgeyi artı uca bağlanan monomer üzerinde açıkta bırakır. Profilin-aktin kompleksi serbest bir artı uca bağlandığında, aktindeki konformasyonel bir değişiklik profilin için afinitesini azaltır ve profilin düşerek aktin filamentini bir alt ünite daha uzun bırakır

### 2.7.Hücredeki Aktin Dizinleri

Hayvan hücrelerindeki aktin filamentleri birkaç dizin halinde düzenlenmiştir. Bunlar; dendritik ağlar, kasılabilir demetler, jele benzer ağlar ve sıkı paralel demetlerdir.

### 2.8.Miyozin ve Aktin

Aktin temelli motor proteinler miyozin üstailesinin üyeleridirler. İlk bulunan motor protein kas kasılması için kuvvet üretmekten sorumlu çizgili kas miyozinidir. Miyozin II adı verilen bu miyozin, iki ağır zincirden ve iki kopya olmak üzere iki hafif zincirden oluşan uzamış bir proteindir.

### 2.8.1.Miyozin II'nin Aktin Filamentiboyunca Kayması

Motor proteinler, bir hücre iskeleti filamenti ile siklik etkileşimler üretmek için ATP bağlanma bölgelerinde yapısal değişiklikler kullanır. Her ATP bağlanma, hidroliz ve serbest bırakma döngüsü, bunları tek bir yönde filaman boyunca yeni bir bağlanma bölgesine doğru iter. Miyozin II için, aktin boyunca hareketin her adımı, hafif zincirlerin bağlanması ile yapısal olarak stabilize edilen 8.5-nm uzunluğunda bir a sarmalının veya kaldıraç kolunun sallanmasıyla üretilir.

### 2.8.2.Kas Kasılması

Miyozin kalın filamentleri ile aktin ince filamentleri arasındaki kuvvet oluşturan moleküler etkileşimler, sadece motor sinirinden çizgili kasa bir sinyal aktarıldığında ortaya çıkar. Sinir ve kas fibrilleri membran potansiyeline sahiptir. Aksiyon potansiyeli (uyarı) motor sinirlerden kas fibriline taşındığında kasta kasılma başlar. Aksiyon potansiyeli sinir fibrilinden membran yüzeyi boyunca yayılır ve elektriksel yük tersine döner yani depolarizasyon meydana gelir. Bu durum membranda kimyasal değişmelere neden olur. Bu nedenle aksiyon potansiyeli elektrokimyasal bir süreç olarak da ifade edilir.

Bir çok kas fibrili bir miyonöral nokta içerir. Kas fibrili bir çok miyofibrilden oluşmuştur. Bu miyofibrillerin bir çoğu da sarkolemadan uzakta yer almaktadır. Aksiyon potansiyelinin uzak miyofibrillere iletimini sağlayan yapılara transvers tübüller denir. T-tübüller, fibrile gelen uyarıyı sarkolemadan alarak miyofibrillere taşır.

Aksiyon potansiyeli yani uyarı T-tübüller aracılığı ile kası enine geçer. Uyarıyı alan T-tübüller, herbir miyofibrili çevreleyen sarkoplazmik retikulumda depolanmış Ca+ iyonlarının serbest kalmasına neden olur.

#### 2.8.2.1.Kasılmanın Başlatılması

Kasılma sürecinde başlıca dört protein yer almaktadır; aktin,miyosin,tropomiyosin ve troponin. Aktin ve miyosin başlıca kontraktil proteinlerdir ve kasılma ile aktin filamentleri miyosin filamentlerine doğru kayar. Aktin filamentlerinin miyosin filamentlerine doğru kayması ile çapraz köprüler oluşur ve kasılma sırasındaki kasılma kuvvetini oluştururlar. Troponin ve tropomiyozin molekülleri ise bu olayda düzenleyici rol üstlenirler ve sarkoplazmadaki $Ca^{+2}$iyonu konsantrasyonuna bağlı olarak aktin ve miyozin filamentlerini kasılma ve gevşeme için hazırlarlar. Kasın istirahat halinde kalması için, hücre içi $Ca^{+2}$iyon konsantrasyonunun düşük olması ve yüksek konsantrasyonda ATP'nin de $Mg^{+2}$ iyonları ile kompleks yapması gereklidir. Bu komples (ATP-$Mg^{+2}$), aktin ve miyozinin çapraz köprü oluşturmasını önler. Kasılmanın başlaması için hücre içi kalsiyum iyon konsantrasyonunun 10 µM'ün üzerine çıkması gereklidir. Sarkoplazmada

$Ca^{+2}$iyon konsantrasyonu arttığında, $Ca^{+2}$iyonları troponin molekülünün troponin C alt birimine bağlanmaktadır.

Troponin molekülü üç alt birimden oluşmaktadır. Bunlar; troponin I, troponin C ve troponin T'dir.

Troponin T, tropomiyosine bağlı iken, troponin I aktine bağlanarak, aktinin miyosin ile iletişime geçmesini engeller. Troponin C ise $Ca^{+2}$bağlama özelliğindedir ve sarkoplazmada yeterince yüksek düzeyde $Ca^{+2}$olduğunda $Ca^{+2}$'u bağlamaktadır. Troponin C, Ca+2'u bağladığında aktin üzerindeki proteinler troponin T ve tropomiyosin değişime uğramakta ve aktin üzerindeki aktif grup miyosin molekülü ile bağlanmaya açık hale gelmektedir. Tropomiyosin molekülünün yer değiştirmesi ile miyosin molekülünün aktif olan baş kısmı aktin ile çapraz köprü oluşturmakta ve kasılma meydana gelmektedir. Sarkomerde yer alan yarım I bantları sarkomerin merkezine doğru kaymaktadır. Aktin ve miyosin birleşmesi ile oluşan protein komplesi 'aktomiyosin' olarak adlandırılmaktadır.

Kasılma sırasında aktin ve miyosin filamentlerinin uzunluğu değişmez. Fakat iki Z hattı kalın filamentlere doğru yaklaştığından sarkomerin uzunluğu kısalır. Kasılma halinde bir sarkomerde meydana gelen değişmeler şunlardır:

– Sarkomer uzunluğu kısalır.

– İki Z-hattı birbirine yaklaşır.

– I-bandı kısalır.

– H zonu küçülür.

– A bandı herhangi bir değişime uğramaz.

**2.8.2.2.Kas Gevşemesi - Kasın Dinlenme Durumuna Geçmesi**

Kasın gevşemesi, tekrar eski haline dönmesi anlamına gelmektedir. Dinlenme halindeki kasta çok az gerilim vardır ve kas kolayca uzar. Bunun anlamı aktin ve miyosin filamentleri arasında çapraz köprü oluşumu yoktur.Sarkolema tekrar polarize olmuştur ve membran potansiyeli dinlenme durumundaki değerindedir. Sarkoplazmik retikulum kalsiyum depolarını doldurmuştur ve bu durum, sinir ve kas fibrillerinin membranlarında sodyum potasyum dengesini sağlar. Sarkoplazmik retikulum, kalsiyumu pompalaması ve geri alması için enerji kaynağı olarak ATP'yi kullanır. Kalsiyum, sarkoplazmaya bırakıldığında kas üzerinde bir çok etki yapar. Bu etkiler şunlardır:

1. Kalsiyum, troponini aktive eder ve bu şekilde tropomiyosinin şekli değişir ve aktin molekülü miyosinin baş kısmı ile çapraz bağ oluşturur.

2. Kalsiyum, miyosin ATPaz enzimini aktive eder ve bu şekilde kasılma için gerekli enerji serbest kalır.

3. Kalsiyum, kalsiyum pompasındaki ATPazı aktive eder ve bu şekilde kontraksiyonun sona ermesi için T-tübüller aracılığı ile sarkoplazmik retikuluma geri dönmesini sağlar (1,2).

## 3.MİKROTÜBÜLLER

Mikrotübüller, eritrositler hariç bütün ökaryotik hücrelerde sitoplazma içinde bulunur. Bütün mikrotübüller benzer yapıda protein alt birimlerin oluşturduğu protofilamentlerden yapılmıştır. Bu protofilamentlerin 13 tanesi bir araya gelerek ortası boş bir silindir şeklinde düzenlenir ve böylece çapı 25 nm olan mikrotübülü oluştururlar. Hücresel yapılarda mikrotübüller farklı düzenlenmeler gösterir ve bu düzenlenmelere bağlı olarak farklı tipte hareketlerin gerçekleşmesini sağlarlar. Bu hareketler arasında; mitoz iğciği oluşturarak kromozomların kutuplara taşınması, sil ve kamçıların yapısına katılarak sil ve kamçıların hareketi, sitoplazma içinde özel yollar oluşturarak küçük veziküllerin mikrotübüller boyunca taşınması sayılabilir.

### 3.1.Mikrotübüllerin Yapısı, Yapılanması ve Dinamik Kararsızlığı

Birçok farklı fibröz proteinden oluşan ara filamentlerin aksine, mikrotübüller tübülin denilen globüler bir proteinden oluşmuştur. Tübülin, α-tübülin ve β-tübülin olarak adlandırılan iki polipeptidden oluşan bir dimerdir. Ek olarak üçüncü bir tübülin tipi (γ-tübülin) spesifik olarak sentrozomda yer alır ve mikrotübül yapılanmasında kritik rol oynar.

a ve β tübülinler üst üste yerleşerek 8 nm uzunluğunda dimerik alt birimleri oluştururlar. Bu yapı kısaca tübülin olarak adlandırılır. Protofilament içinde bu heterodimerler α-β-α-β olacak şekilde uç uca eklenirler. Böylece oluşan 13 protofilament silindir şeklinde sıralanarak mikrotübülleri oluştururlar.Protofilamentlerdeki bu α-β-α-β sıralanış nedeniyle mikrotübüllerde bir kutuplaşma ortaya çıkar.

#### 3.1.1.Mikrotübüllerin Yapısına Katılan Proteinler

Mikrotübüller tübüline ilaveten mikrotübüle bağlı proteinler (Microtubule Associated Proteins=MAPs) olarak adlandırılan proteinleri içermektedir. Farklı mikrotübül yapılarında mevcut MAP'ların farklı olduğu görülmektedir. Sinir hücrelerinin aksonlarının ihtiva ettiği MAP, tau olarak adIandırılır.

Tau proteinlerinin molekül ağırlıkları 55-62 kDa arasındadır.Tubulin polimerizasyonunu hızlandırırlar. 18 nm uzunluğunda kol benzeri çıkıntılar halinde komşu mikrotübüllerin birbirine tutunmasını sağlayarak mikrotübüllerın stabilizasyonuna katkıda bulunurlar.

Mikrotübüllere bağlanarak onları kalın demetler halinde toplama yetenekleriyle akson mikrotübüllerinin stabilitesini artırırlar. Sinir boyunca uyarı iletimine katkıda bulunurlar.

Sinir hücreleri Tau'ya ilaveten MAPI ve MAP2 olarak adlandırılan iki çeşit protein daha içermektedirler. Bunların her birinin molekül ağırlığı 270 kDa civarındadır. MAPI, esnek çubuklar şeklinde olup hem aksonlarda hem de dendritlerde bulunur. Mikrotübüller arasında çapraz bağlar oluşturur. MAP2 ise sadece dendritlerde bulunur. MAP2'de mikrotübüller arasında fibröz, çapraz köprüler oluşturarak mikrotübülleri birbirine ve ara filamentlere bağlar.

### 3.1.2.Mikrotübüllerin Dinamik Kararsızlığı

Tübülin dimerleri polimerleştikleri gibi ayrışabilirler de ve mikrotübüller de hızlı bir yapılanma ve ayrışma döngüsüne girebilirler.Hem α-tübülin hem de β-tübülin ATP bağlı aktinin polimerleşmesinin kontrolündeki rolü ile aynı işleve sahip, GTPye bağlanır. β-tübüline bağlı GTP polimerleşme sırasında veya sonrasında GDP'ye hidrolize olur. Bu hidroliz tübülinin komşu moleküllere bağlanma eğilimini zayıflatır, böylece ayrışmaya yardımcı olur ve mikrotübüllerin dinamik değişkenliğini sağlar. Aktin filamentleri gibi mikrotübüller de yürüme hareketi yapar. Bu hareket GDP'ye bağlı tübülin moleküllerinin eksi uçtan sürekli kaybedilmesi ve aynı mikrotübülün artı ucuna GTP bağlı tubulin monomerlerinin eklenmesi ile gerçekleşen dinamik bir davranıştır.

### 3.2.Mikrotübüllerden Oluşan Yapılar

Mikrotübüller hücrede sil, kamçı, bazal cisim ve sentriollerin oluşumlarının yapısına katılırlar.

### 3.2.1.Sil ve Kamçının Yapısı

Bütün sil ve kamçılar aynı genel yapıyı taşırlar. Bunların yapısını oluşturan ve aksonem (axonema) adı verilen mikrotübül demeti plazma zarı ile kuşatılmıştır. Tam hücreye birleşme noktasında aksonem bazal cisim ile ilişki kurar. Bazal cisim de mikrotübüllerden yapılmıştır ve aksonemin büyümesinde önemli rol oynar.Her bir aksonem Cl ve C2 olarak adlandırılan iki adet merkezi mikrotübül içermektedir. Bunların her biri 13 adet protofilament taşır. Aksonemin yapısında yine, bunların çevresine dizilmiş 9 mikrotübül çifti yer alır. Her bir çift A ve B olarak adlandırılan subfibrillere sahiptir. A subfibrili 13 proto filamentten, B subfibrili 10 protofilamentten (bazı durumlarda 11) oluşur. A ve B subfibrilleri benzer yapıda oldukları için her bir protofilament bir numara ile işaretlenmiştir.

Sil ve kamçının hareketi iç ve dış dinein kolları ile sağlanır. Bu dinein kollar A subfibrilinden düzenli aralıklarla çıkıntı yaparlar. Bir kamçıdaki tüm dinein kollar ayni tarafa doğru yönelmiştir. Dışta yer alan mikrotübül

çiftleri birbirlerine neksin adı verilen bir proteinle tutunurlar. Neksinler oldukça esnek olup 30 nm uzunluktadır fakat kırılmadan 250 nm kadar uzayabilirler.

### 3.2.2.Bazal Cisim Ve Sentriol'ün Yapısı

Mikrotübüller bir harekete katılabilmek veya yapısal iskelet olarak görev yapabilmek için en az bir uçlarından bir yere kenetlenmeleri gerekir. Sil ve kamçılar sitoplazmik uçlarından bazal cisim olarak adlandırılan ve mikrotübül içeren yapılara tutunurlar.Aynı şekilde mitoz iğciğindeki mikrotübüllere sentriol olarak adlandırılan yapılara tutunurlar. Bazal cisim ve sentrioller görev ve yapı olarak aynı olmamakla birlikte birbirlerine benzerler. Bazı durumlarda bu iki yapı birbirine dönüşebilir.

### 3.3.Sentrozom, Sentriyoller Ve Mikrotübül Düzenlenmesi

Çoğu hücredeki mikrotübüller, eksi uçlarından tutundukları bir mikrotübül düzenleyici merkezden dışarıya doğru yayılır. Hayvan hücrelerinde asıl mikrotübül düzenleyici merkez interfaz aşamasındaki hücrelerde çekirdeğe komşu olarak merkezde yerleşmiş olan sentrozomdur. Mitoz sırasında mikrotübüller, kromozomların ayrılmasından ve yavru hücrelere dağılmasından sorumlu mitotik iğ oluşturmak üzere kopyalanmış sentrozomlardan dışarı doğru uzanır (1-3).

## 4.ARA FİLAMENTLER

Kas hücrelerinin elektron mikrograflarında ince aktin filamentler ile kalın miyozin filamentler arasında bir kalınlıkta görüldükleri için (8-10 nm) bunlara ara filament adı verilmektedir. Ara filamentler, mekanik olarak baskıya maruz kalan epitel hücreleri, sinir aksonları ve kas hücrelerinde bol bulunurlar. Globüler protein olan aktin ve tubülinin aksine ara filamentleri oluşturan protein monomerleri fibröz proteinlerdir.

### 4.1.Ara Filamentlerin Yapısal Oluşumu

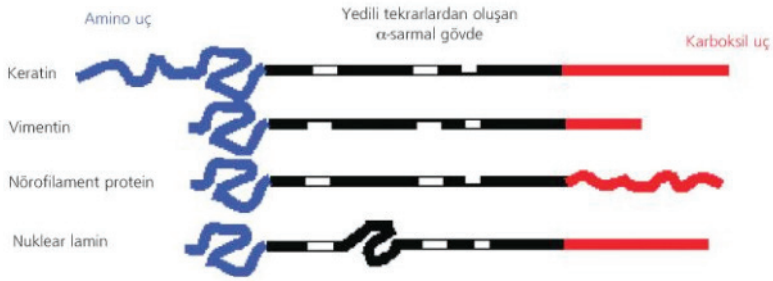
Ara filamentler, amino uç (baş), karboksil uç (kuyruk) ve merkezi bölge (gövde) olmak üzere 3 kısımdan meydana gelmişlerdir. Merkezi bölge, yaklaşık 310 amino asitten oluşan α-sarmal yapıda olup birbiri ardına tekrarlanan farklı amino asit dizileri içerir. Bu motif yedili tekrarlar olarak adlandırılır. Bu yedili amino asit motifi, birbirine paralel uzanan iki α sarmalın birbirine sarılarak kangal şeklinde dimerler oluşturmalarını sağlar. Bu dimerlerin ikisi antiparalel olarak yan yana gelerek tetramerleri, tetramerlerde uç uca eklenirken bir yandan da kangallaşarak sonuçta 10 nm kalınlıktaki ara filamentleri meydana getirirler.

### 4.2.Ara Filament Tipleri

Ara filamentler, aktin ve tübülin eşbçimlerinde görülen dizi farklılığından daha fazla farklılık içerdiklerinden daha çeşitli tiplere sahiptirler.

| Alt tipleri | İçerdiği Polipeptidler | Hücredeki Yerleşimi |
|---|---|---|
| **Nüklear laminler** | Lamin A,B ve C | Çekirdek laminası (Çekirdek zarfının iç yüzeyi) |
| **Vimentin ve benzeri** | Vimentin | Mezenkimal kökenli birçok hücre |
| | Desmin | Kas |
| | Glial fibriler asidik protein (GFAP) | Glial hücreler (Astrositler ve bazı Schwann hücreleri) |
| | Periferin | Bazı nöronlar |
| **Epitelyal** | Tip I Keratinler (Asidik) | Epitel hücreleri ve bunların türevleri (saç ve tırnaklar) |
| | Tip II Keratinler (Bazik) | |
| **Aksonal** | Nörofilament proteinleri (NF-L, NF-M ve NF-H) | Nöronlar |

**Tablo 4.1:** *Omurgalı Hücrelerinde Ara Filament Tipleri*




**Şekil 4.1:** *Ara filament tipleri ve yapıları*

### 4.2.1.Nüklear Laminler

Nüklear lamina, ökaryotik hücrelerde nükleus iç zarının iç yüzünde uzanan intermediate filament ağıdır. Nüklear laminayı oluşturan ve lamin adı verilen proteinlerden oluşan lamin filament ağı, hem iç zara hem de çekirdeğin içinde bulunan kromatin ağına tutunmuştur. Bu ağ nüklear porların olduğu kısımlarda kesintiye uğrar. Böylece makromoleküllerin çekirdeğe giriş ve çıkışı için bir yol oluşturur.

### 4.2.2.Vimentin Ve Vimentin Benzeri Filamentler

Vimentin ve vimentin benzeri proteinlerin oluşturduğu ara filamentler tek tip proteinden oluşan polimerlerdir.Vimentin,fibroblastlar, endotel hücreleri, beyaz kan hücreleri gibimezodermal orijinli birçok hücrede bulunur. Desmin özellikle kas hücrelerinde bulunur. Düz kas hücre sitoplazmasının her tarafına dağılmıştır. Çizgili kas ve kalp kası hücrelerinde komşu miyofibrilleri birbirlerine bağlarlar. Glial fibriler asidik proteinler merkezi sinir sisteminde (astrosit) ve periferal sinir hücrelerinde glial filamentleri oluşturur. Periferin ise nöronlarda yer alır

### 4.2.3.Epitelyal Filamentler

İnsan epitelinde 20'den fazla keratin vardır. Bunların en az 8 tanesi sert keratin olarak bilinir. Saç ve tırnaklara özgü keratinler olup a-keratin olarak tanımlanırlar. Aminoasit dizilişlerine göre keratinler,Tip I (Asidik) keratinler ve Tip II (Nötral/bazik) keratinlerolmak üzere iki tipe ayrılır.

### 4.2.4.Aksonal Filamentler

Sinir hücreleri ara filamentlerin farklı bir tipini bünyesinde bulundurur. Bu filamentler, sinir hücrelerinin gelişiminin özel bir evresinde veya sinir sisteminin farklı bölgelerinde bulunur. Memelilerde 3 tip nörofilament (NF) tanımlanmıştır. Bunlar; NF-L, NF-M ve NF-H olarak adlandırılırlar (L=low, M= middle ve H=high molekül ağırlığını ifade için kullanılmaktadır). NF-M ve NF-H oldukça uzun karboksil uçlara sahiptir. Bu uçlar nörofilament ekseninden çıkıntı yapar ve bir aksonda yer alan nörofilamentlerin yan yana ve düzenli aralıklarla dizilmelerini sağlarlar (1,2).

## 5.HÜCRE İSKELETİ ve HASTALIK İLİŞKİSİ

### 5.1.Kanser Hücrelerinde Sentriyol Anomalileri

Kanser hücresi sentrozomlarında en iyi çalışılan değişiklikler arasında anormal sentrozom konfigürasyonları ve anöploidi ile sonuçlanan spesifik sentrozom proteinlerinin aşırı ifadesi bulunur(4).Kanser hücresi sentrozomlarında bazı proteinler aşırı eksprese edilir veya anormallikler gösterir. Sentrozomla ilişkili protein NuMA da bu proteinlerden biridir. Kromozom 11q13'teki NuMA bölgesi meme kanseri yatkınlığı ile ilişkilendirilmiştir(5).

Kanser hücrelerinde sentriollerin fazla duplike olduğu belirlenmiştir. Normal hücreler, hücre siklusunun G fazında siklinE-cdk2 kompleksleri ile sentriol kopya sayısını düzenler (6). Anormal spindle (asp) gen ürünü mikrotübül ilişkili bir proteindir. Asp proteini kutuplarda herbir mitotik filamentin herbir sentrozoma bağlanmasında rol oynar. Mitozun metafazdan anafaza geçişte tutulmasının nedeni asp mutasyonu sonucu anormal filament morfolojisidir ve p53sentrozom replikasyonunda rol oynayabilir .Fonksiyonel proteini olmayan fare embriyo hücrelerinde bir hücre döngüsü sırasında çok sayıda sentrozom kopyası gösterilmiştir. Mitoz sırasında sentrozom sayısının çok olmasının kromozomların yanlış dağılımına ve bu nedenle anöploidiye yol açtığı bildirilmiştir (7).

Aurora A'daki değişiklikler de, meme kanseri ve diğer kanserlerde sentrozom amplifikasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Hayvan modellerinde, sentrozomla ilişkili önemli bir serin / treonin kinaz olan Aurora A kinazın (AURKA) aşırı ekspresyonu, tümör gelişimi ile güçlü bir şekilde ilişkili bulunmuştur (8). Bu çalışmalar, Aurora A'nın sentrozomlara lokalize olduğunu ve Aurora A'nın aşırı ekspresyonunun, meme tümörlerinin erken

gelişiminde rol oynayan çok kutuplu mitotik iğlere neden olduğunu göstermiştir (9).

### 5.2.Kardiyovasküler Hastalıklarda Hücre İskeleti

β-miyozin ağır zinciri, miyozin bağlayan protein C ve kardiyak troponin T hipertrofik kardiyomiyopatiye en sık sebep olan genler olarak gösterilmektedir. Bunların dışında daha az miyopatiye sebep olan genler de düzenleyici ve esansiyel miyozin hafif zincirleri, titin, alfa-tropomiyozin, alfa-aktin, kardiyak troponin-I ve alfa miyozin ağır zinciri genleridir (10).

β-miyozin ağır zinciri Arg663His mutasyonu ile, hipertrofik kardiyomiyopatide atriyal fibrilasyon riskinin arttığı gösterilmiştir (11).

Bazı kardiyak β-miyozin ağır zincir mutasyonlarının da (Arg403Gln ve Arg719Gln gibi) ve bazı troponin T mutasyonlarının, daha yüksek erken ölüm sıklığı ile ilişkili olduğu, yaşam beklentisini azalttığı ve hastalığın daha erken ortaya çıkmasına neden olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (10).

### 5.3.Nörodejeneratif Hastalıklar ve Hücre iskeleti

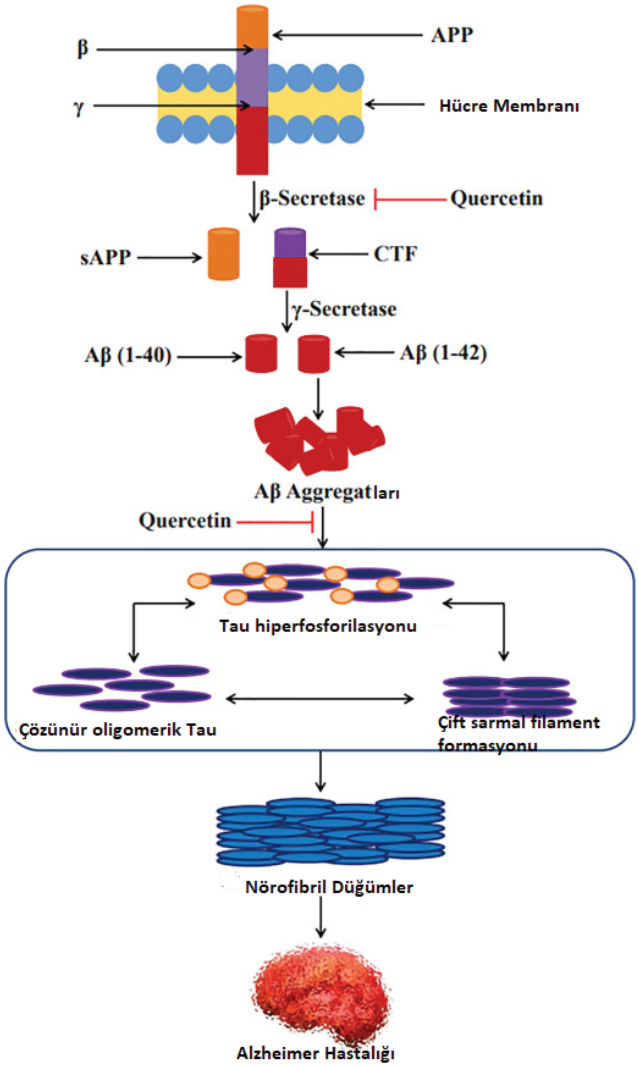
Nörodejeneratif hastalıklarda genellikle hücre iskeleti bileşenleri ve mitokondri gibi aksonlar boyunca taşınan bazı kargolar, aksonda birikebilir. Aksonal transportun işlevinin bozulması, birçok nörodejeneratif hastalığın ortaya çıkmasında önemli role sahiptir(12).

#### 5.3.1.Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığı, esas olarak iki nöropatolojik değişiklikle, nörofibriler düğümlerin oluşumu ve beyindeki amiloid plakların birikmesi ile karakterizedir (13).

Alzheimer hastalarında nörofibriler düğümlerle nöronlarda tübülinin asetillenmesinde ve mikrotübül stabilizasyonunda güçlü bir azalma meydana gelmektedir. Bu sebeple, Alzheimer hastalığında hiperfosforile hale gelmiş tau, aksonal mikrotübülleri destabilize edebilir ve hücre iskeleti geri dönüşsüzbir hasara uğrayabilir, sonuç olarak da bu durum nöronal dejenerasyona neden olmaktadır (14).

Bu hastalıktaki rolü henüz tam olarak anlaşılmamış olmasına rağmen, reaktif astrogliyoz Alzheimer hastalığında iyi tanımlanmıştır. Alzheimer hastalığındaki reaktif astrogliyoz genellikle belli bir bölgededir ve reaktif astrositler amiloid plaklar ile yaygın amiloid birikintileri ile yakından ilişkilidirler. Onlarıçevreler ve çevresinde minyatür yara izleri oluştururlar (15). GFAP düzeyleri ile belirlendiği üzere reaktif astrogliyoz yoğunluğunun, artan hastalık morfolojik yüküne paralel olarak arttığı bildirilmiştir ve bazı çalışmalarda bilişsel bozukluk ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (16,17).




**Şekil 5.1:** *Alzheimer Hastalığı'nda Aβ formasyonu ve Tau patolojisi (18).*

### 5.3.2.Alexander Hastalığı

Nadir görülen bir hastalık olan Alexander hastalığında vakaların%95'i GFAP mutasyonlarından ve bunun sonucunda sitoplazmada birikmesinden kaynaklanır ve küçük ısı şok proteinler, ubikitin ve β cristallin gibi proteinlerle ilişkilidir (19).Alexander hastalığındaki insan GFAP geninde birkaç farklı mutasyon bildirilmiştir, bu mutasyonlar çoğunlukla tam uzunluklu mutant ve wild tip proteinlerin üretimini öngören heterozigot missense değişiklikleri ve ekstrem C-terminal ucundaki küçük çerçeve içi eklemeler ve delesyonlar gibi değişikliklerdir(20).

### 5.3.3.Huntington Hastalığı

Huntington Hastalığı istemsiz hareketler, kişilik değişiklikleri, bilişsel bozukluk ve depresyon ile karakterize edilen dejeneratif nöropsikiyatrik bir hastalıktır. Başlangıç genellikle orta yaşta (35 ila 45 yaşları arasında) ortaya çıkar, ancak çok daha erken yaşlarda da bildirlmiştir (21).

Huntington hastalığı tanısı konmuş bireylerin beyin dokusunda tübülin asetillenmesinin azaldığı görülmüştür.Tübülin asetilasyonu, α-tubulin'in N-terminalinde Lys40'da meydana gelen tersine çevrilebilir post-translasyonel birmodifikasyondur. Bu modifikasyon, kinezinin mikrotübüllere kenetlenmesini kolaylaştırır ve histon deasetilaz-6 da bu kenetlenme görevinde yardımcı rol üstlenir.

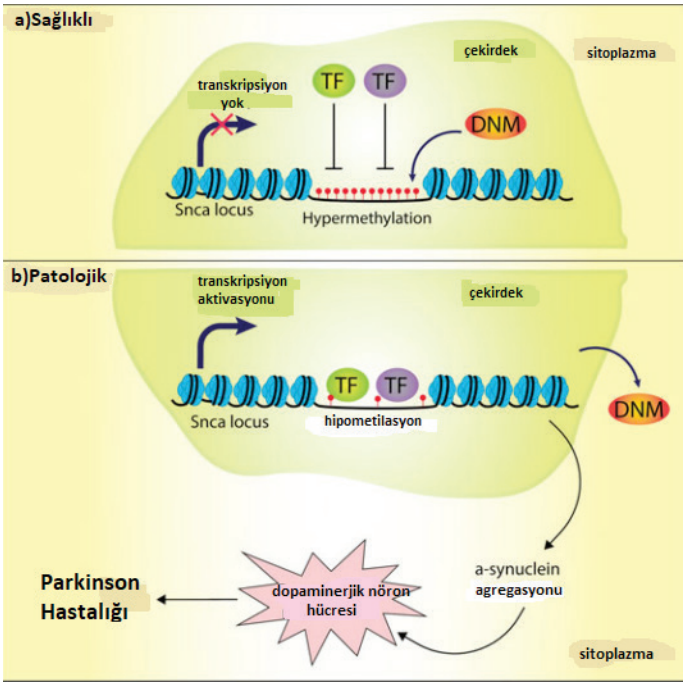
Huntington hastalığı tedavi yöntemlerinde kullanılan HDAC6 inhibitörleri ile farmakolojik tedavi, α -tubulin asetilasyonunu, dinein ve kinezin-1'in mikrotübüllere alınmasını ve BDNF içeren vesiküllerin taşınmasını arttırır(22).

### 5.3.4.Spinal ve Bulbar Kas Atrofisi /Kennedy Hastalığı

Kennedy hastalığı olarak da bilinen spinal bulbar kas atrofisi, androjen reseptörü geninin poliglutamin (polyQ) yolunu kodlayan genişletilmiş bir trinükleotit tekrar uzunluğundan kaynaklanan ilerleyici bir nöromüsküler hastalıktır (23). Düşük motor nöron dejenerasyonu ile karakterize edilen hastalığa sahip erkek bireylerde bazen dizartri ve disfaji gibi bulbar defektleri ile ilişkili ilerleyici kas atrofisi gibi belirtilere sahip olabilmektedirler (21). Farelerle yapılan bir çalışmada,genişletilmiş bir polyQ yolu ile insan andojen reseptörü eksprese eden farelerin, motor nöronlarında, fosforlanmamış nörofilament ağır zincir (NFH) seviyelerinin azaldığı ve distal motor nöron uçlarında nörofilamentlerin arttığı gözlemlenmiştir (24).

### 5.3.5.Parkinson Hastalığı

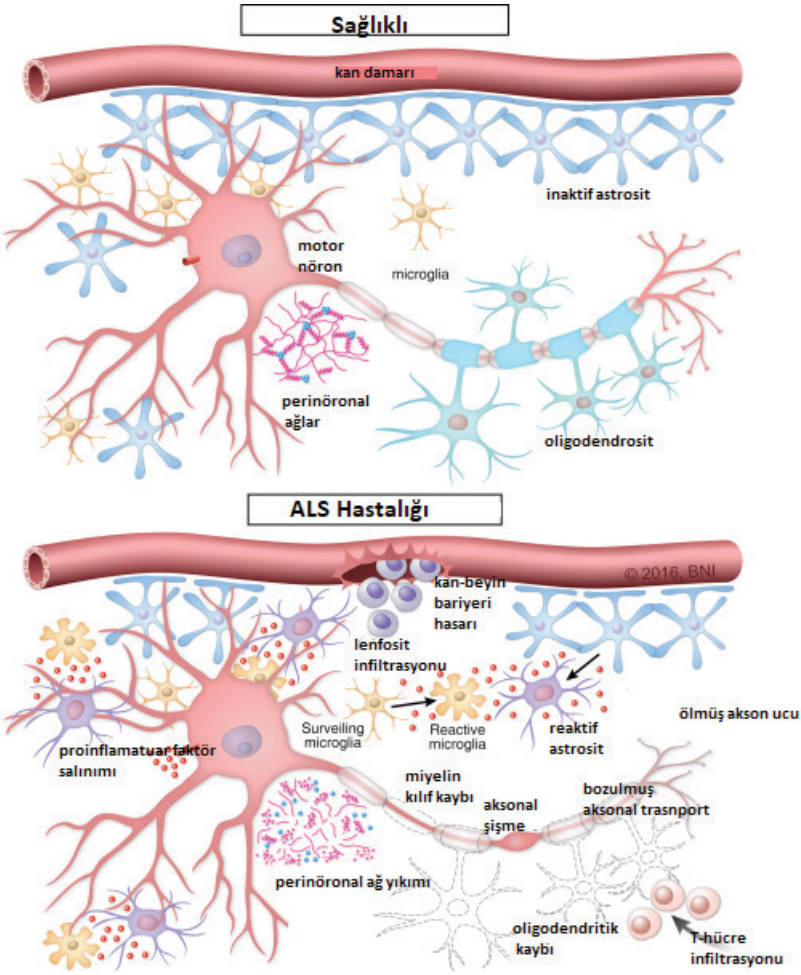
Parkinson hastalığı, hem motor hem de motor olmayan özelliklerle karakterize kronik, ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. Hastalığın motor semptomları striatal dopaminerjik nöronların kaybına bağlanır, ancak motor olmayan semptomların varlığı da nondopaminerjik olmayan alanlarda nöron kaybını destekler. Dinlenme titremesi, bradikinezi ve kas sertliği gibi belirtilerle karakterize bir hastalıktır(25). Parkinson tanısı koyulmuş bireylerde hiperfosforile olmuş α-sinüklein agregatları ayırt edici bir lezyon olarak belirtilmiştir. α-sinüklein (SNCA) kodlayan gendeki mutasyonlar, ailesel otozomal dominant Parkinson hastalığına neden olmaktadır ve a-sinüklein transportunun bozulması, bu proteinin ailesel ve sporadik Parkinson formlarında birikmesine katkıda bulunmaktadır(26).




**Şekil 5.2:** *Parkinson Patogenezine katkıda bulunan genlerden biri olan SNCA bölgesi (27)*

### 5.3.6.Amniyotik Lateral Skleroz

Amyotrofik lateral skleroz (ALS), omurga veya bulbar seviyesinde üst ve alt motor nöronların ilerleyici kaybı ile karakterize ölümcül bir motor nöron bozukluğudur (28). Bu bozukluk, ALS tanısı almış hasta bireyde ilerleyici kas zayıflığı, felç ve sonuçta solunum yetmezliğine yol açan durumlara neden olmaktadır. ALS'li hastalarda motor aksonların ucunda veziküller,lizozomlar, mitokondri ve ara filamentler içeren bir şişme meydana gelir. Bu durum da aksonal transportta bozukluklara işaret etmektedir (29). Nörofilament proteinlerin anormal derecede fosforillenmesi de ALS için bir duyarlılık faktörü olarak belirtilmektedir (30).



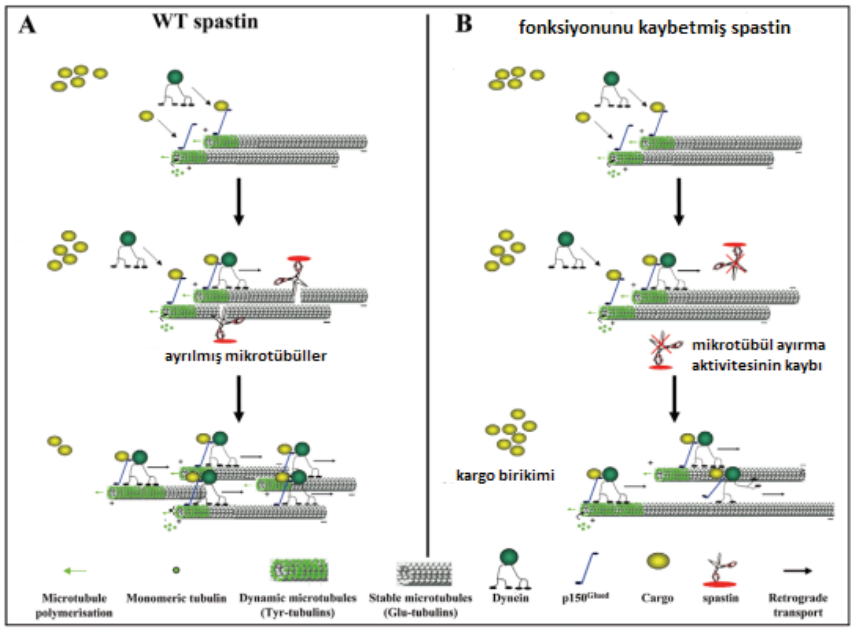

**Şekil 5.3:** *ALS'nin hücre dışı otonom mekanizması (31).*

### 5.3.7.Herediter Spastik Parapleji

Herediter Spastik Parapleji (HSP), klinik olarak heterojen özellik gösteren, alt ekstremitelerde ilerleyici spastisite ve güç kaybı ile karakterize edilen bir üst motor nöron hastalığıdır.HSP tanısı konmuş hastaların, kortikospinal yollarında ve dorsal kolonlarında aksonal dejenerasyon meydana gelmektedir (32).

Nokta mutasyonları ve SPAST(mikrotübül-severing protein) geninin büyük delesyonları, HSP hastalığı ile ilişkilendirilmiştir, bu da mutant spastin proteininin baskın bir negatif etkiye sahip olduğunu veya işlev kaybınauğradığını göstermektedir. İlerleyici aksonal şişkinlik ve organeller ile nöroflamentler agregatları aksonal transportta bir bozukluk olduğunu işaret etmektedir (33). Mikrotübül dinamiklerini düzenleyen spastin

proteini tübülin-tübülin etkileşimlerini destabilize ederek mikrotübüllere bağlanır. Mikrotübüllerin aksonal transportu için tübülin ayrışması gereklidir ve mikrotübül homeostazisi için bu ayrışma ve demetlemenin hassas bir şekilde düzenlenmesi oldukça önemli bir role sahiptir.Mutant spastin azaltılmış mikrotübül-ayırıcı aktiviteye sahiptir ve aksonal mikrotübüller üzerinde yanlış lokalize edilir, bu da mitokondrinin daha sonra yanlış bir şekilde ayrılmasına neden olur (34).




**Şekil 5.4: Spastin fonksiyonu modeli (35).**

## 5.4.Cilt Hastalıkları ve Hücre İskeleti

Hücre iskeletinin elemanı olan ara filamentlerin en büyük ailesi keratinlerdir. Tip I ve Tip II olarak ayrılırlar ve 10 nm filamentlerden oluşan yoğun bir ağ örgüsüyle epitel hücrelerin sitoplazmasında eksprese edilirler (36).Çeşitli keratin genlerindeki mutasyonların epidermisi ve diğer epitel yapılarını etkileyen çeşitli hastalıklara neden olduğu bulunmuştur.

K5 ve K14 keratin genlerinde mutasyon sebebiyle oluşan epidermolisis bulloza hastalığı tanımlanan ilk keratin ilişkili hastalıktır. Bu hastalık sonucunda bazal epidermal keratinositler travmaya karşı daha az dirençli hale gelir ve cilt kırılganlığı artarak deride kabarcıklar oluşur (37). Hastalığının tanımlanmasını takip eden yıllarda farklı mutasyonlar sonucunda oluşan farklı alttipleri de tanımlanmıştır. Epidermolisis Bulloza alttipleri ve sebep olan mutasyonlar tabloda gösterilmiştir.

Epidermolisis Bulloza hastalığı dışında keratin hastalığı olarak tanımlanan farklı keratin mutasyonlarıyla gelişen bir çok cilt hastalığı bulunmaktadır. Bu hastalıklar arasında, Epidermolitik hiperkeratoz, Büllöz konjenital iktiyoziform eritrodermi, Yaygın epidermolitik olmayan palmoplantar keratoderma, Meesmann'ın kornea distrofisi, Siemens Ichthyosis bullosa, Beyaz sünger nevüs hastalığı, Konjenital pakyonişi, Epidermolitik palmoplantar keratoderma, Fokal epidermolitik olmayan palmoplantar keratoderma gibi hastalıklar sayılabilir (39).

## KAYNAKLAR


1. Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., Walter, P., Molecular Biology of the Cell, 6th edition,2015:889-962.
2. Pollard, TD.,Goldman, RD.,The Cytoskeleton,1st edition,2017.
3. Lüders, J., The Microtubule Cytoskeleton: Organisation, Function and Role in Disease, 2016.
4. Lingle, WL., Barrett, SL., Negron, VC., D'Assoro, AB., Boeneman, K., Liu, W., Whitehead, CM., Reynolds, C., Salisbury, JL. (2002) Centrosome amplifi cation drives chromosomal instability in breast tumor development. Proc Natl Acad Sci U S A 99:1978–1983.
5. Kammerer, S., Roth, R.B., Hoyal, C.R., Reneland, R., Marnellos, G. … Brown, A. (2005) Association of the NuMA region on chromosome 11q13 with breast cancer susceptibility. Proc Natl Acad Sci U S A 102(6):2004–2009.
6. Hinchcliffe, E.H., Thompson, E.A., Maller, J.L., Sluder, G. Requirement of Cdk2-cyclin E activity for repeated centrosome reproduction in Xenopus egg extracts. Science 1999; 283 (5403): 851-4.
7. Kearns, W.G., Liu, J.M. Cell cycle checkpoint genes and aneuploidy:A short review. Current Genomics 2001; 2: 171-80.
8. Goepfert, T.M., Adigun, Y.E., Zhong, L. (2002) Centrosome amplifi cation and overexpression of aurora A are early events in rat mammary carcinogenesis. Cancer Res 62:4115–4122.
9. Wang, X., Zhou, Y.X. … Qiao W (2006) Overexpression of aurora kinase A in mouse mammary epithelium induces genetic instability preceding mammary tumor formation. Oncogene 25:7148–7158.
10. Seidman, J.G., Seidman, C.E. The genetic basis for cardiomyopathy. From mutation identification to mechanistic paradigms. Cell 2001;104:557-67.
11. Gruver, E.J., Fatkin, D. … Dodds, G.A. Familial hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation caused by Arg663His beta-cardiac myosin heavy chain mutation. Am J Cardiol 1999;83:13H-8H.
12. Perlson, E., Maday, S., Fu, M. meng, Moughamian, A. J., & Holzbaur, E. L. F. (2010). Retrograde axonal transport: Pathways to cell death? Trends in Neurosciences.
13. Hardy, J. (2006) A hundred years of Alzheimer's disease research. Neuron 52(1):3–13.
14. LaPointe, N. E., Morfini, G., Pigino, G., Gaisina, I. N., Kozikowski, A. P., Binder, L. I., & Brady, S. T. (2009). The amino terminus of tau inhibits kinesin-dependent axonal transport: Implications for filament toxicity. Journal of Neuroscience Research, 87(2), 440–451.

**15.** Sofroniew, M.V., Vinters, H.V. (2010) Astrocytes: biology and pathology. Acta Neuropathol 119(1):7–35.

**16.** Simpson, J.E. (2010) Astrocyte phenotype in relation to Alzheimer-type pathology in the ageing brain. Neurobiol Aging 31(4):578–590.

**17.** Kashon, M.L. (2004) Associations of cortical astrogliosis with cognitive performance and dementia status. J Alzheimers Dis 6(6):595–604, discussion 673–681.

**18.** Zaplatic, E. Corrigendum to "Molecular mechanisms underlying protective role of quercetin in attenuating Alzheimer's disease" Life Sci. 221 (2019) 109–119.

**19.** Brenner, M. (2001) Mutations in GFAP, encoding glial fi brillary acidic protein, are associated with Alexander disease. Nat Genet 27(1):117–120.

**20.** Flint, D. (2012) Splice site, frameshift, and chimeric GFAP mutations in Alexander disease. Hum Mutat 33(7):1141–1148.

**21.** Hayden, M. (1981) Huntington's Chorea. Berlin: Springer-Verlag.

**22.** Bobrowska, A., Paganetti, P., Matthias, P., & Bates, G. P. (2011). Hdac6 knock-out increases tubulin acetylation but does not modify disease progression in the R6/2 mouse model of Huntington's disease. PLoS ONE, 6(6).

**23.** Atsuta, N., Watanabe, H., Ito, M., Banno, H. … Suzuki, K. Natural history of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA): a study of 223 Japanese patients. Brain. 2006;129:1446–1455.

**24.** Morfini, G. (2002). Glycogen synthase kinase 3 phosphorylates kinesin light chains and negatively regulates kinesin-based motility. EMBO Journal, 21(3), 281–293.

**25.** Twelves, D., Perkins, K.S., Counsell, C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. Mov Disord. 2003;18:19–31.

**26.** Chu, Y., Morfini, G. A., Langhamer, L. B., He, Y., Brady, S. T., & Kordower, J. H. (2012). Alterations in axonal transport motor proteins in sporadic and experimental Parkinson's disease. Brain, 135(7), 2058–2073.

**27.** G, Renani. Involvement of aberrant regulation of epigenetic mechanisms in the pathogenesis of Parkinson's disease and epigenetic-based therapies. J Cell Physiol. 2019;1–13.

**28.** Rowland, L.P., Shneider, N.A. Amyotrophic lateral sclerosis. N Engl J Med. 2001;344:1688–700.

**29.** Gros-Louis, F., Larivière, R., Gowing, G., Laurent, S., Camu, W., Bouchard, J. P., Julien, J. P. (2004). A frameshift deletion in peripherin gene associated with amyotrophic lateral sclerosis. Journal of Biological Chemistry, 279(44), 45951–45956.

**30.** Lariviere, R. C., & Julien, J.-P. (2004). Functions of intermediate filaments in neuronal development and disease. Journal of Neurobiology, 58(1), 131–148.

**31.** Collins, M., Bowser, R. Molecular Mechanisms of Amyotrophic Lateral Sclerosis. Molecular and Cellular therapies for motor neuron diseases. 2017, 61-69.

**32.** Stevanin, G., Azzedine, H., Denora, P., Boukhris, A., Tazir, M., Lossos, A., Durr, A. (2008). Mutations in SPG11 are frequent in autosomal recessive spastic paraplegia with thin corpus callosum, cognitive decline and lower motor neuron degeneration. Brain, 131(3), 772–784

**33.** Beetz, C., Nygren, A. O. H., Schickel, J., Auer-Grumbach, M., Bürk, K., Heide, G., … Deufel, T. (2006). High frequency of partial SPAST deletions in autosomal dominant hereditary spastic paraplegia. Neurology, 67(11), 1926–1930.

**34.** Tarrade, A., Fassier, C., Courageot, S., Charvin, D., Vitte, J., Peris, L., … Melki, J. (2006). A mutation of spastin is responsible for swellings and impairment of transport in a region of axon characterized by changes in microtubule composition. Human Molecular Genetics, 15(24), 3544–3558.

**35.** Fassier, C. Microtubule-targeting drugs rescue axonal swellings in cortical neurons from spastin knockout mice. Disease Models & Mechanisms 6, (2013);72-83.

**36.** Quinlan, R.A., Hutchison, C.J., Lane, E.B. Intermediate filaments. In: Protein Profiles, Sheterline P, ed. 1994 London: Academic Press Ltd,

**37.** Coulombe, P.A., Hutton, M.E., Letai, A. Point mutations in human keratin 14 genes of epidermolysis bullosa simplex patients: genetic and functional analysis. Cell 1991; 66: 1301-11.

**38.** Karaduman, A. Inherited Bullous Diseases. Türk derm 2011; 45 Özel Sayı 2: 81-6.

**39.** Irvine, A.D., Mclean, W.H. Human keratin diseases: the increasing spectrum of disease and subtlety of the phenotype±genotype correlation. British Journal of Dermatology 1999; 140, 815-828.

# Bölüm 3

## MUKOZAL MELANOMA ÜZERİNE BİR GÜNCELLEME

*Fatih DAL*[1]

1 Dr Fatih Dal Erciyes Üniversitesi Genel Cerrahi AnabilimDalı

## Giriş

Melanomlar, pigment hücreleri - melanositlerden kaynaklanan malign tümörlerdir. Melanom çoğunlukla kutanöz orijinli olmasına rağmen, pigment hücrelerinin bulunduğu çeşitli ekstrakutanöz bölgelerde de ortaya çıkabilir. Ekstrakütanöz melanomlar arasında oküler melanomlar, mukozal ve leptomeningeal melanomlar ve bazı intestinal organlarda kaynaklanan nadir melanom vakaları bulunur(1).

Primer mukozal melanomlar, solunum, gastrointestinal ve ürogenital yolları kaplayan mukozal zarlarda bulunan melanositlerden kaynaklanır. Mukozal melanomların çoğu burun boşluğunun mukozasından ve aksesuar sinüslerden, ağız boşluğundan, anorektumdan, vulva ve vajinadan kaynaklansa da mukozal zarların hemen hemen her yerinde ortaya çıkabilirler. Mukozal melanomlar nadirdir, ancak diğer melanom alt tiplerine göre daha agresif davrandıkları ve daha az olumlu prognoza sahip oldukları bilinmektedir. Mukozal melanomların çoğu, erken ve spesifik belirtilerin olmaması ile birlikte, geç tanıya ve kötü prognoza katkıda bulunan teşhisi zor bölgelerde meydana gelir. Nadir olmaları nedeniyle patogenezleri ve risk faktörleri hakkındaki bilgilerimiz yetersizdir ve ayrıca mukozal melanomların evrelendirilmesi ve tedavisi için iyi oluşturulmuş protokoller yoktur(2,3).

Bu güncellemede , mukozal membranlar boyunca çeşitli primer melanom lokasyonları, epidemiyolojik ve klinik özellikleri ve tedavi seçeneklerinin kapsamlı bir incelemesini sunduk

## Epidemiyoloji

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2017'de teşhis edilecek tahmini 87.110 melanom vakasının % 2'sinden azı vücudun mukozal yüzeylerinde ortaya çıkması beklenmektedir (4-6). Melanomlar herhangi bir mukozal yüzeyde gelişebilirken, büyük çoğunluğu baş ve boyun mukozası (% 31 ila% 55), anorektal (% 17 ila% 24) ve vulvovajinal (% 18 ila% 40) bölgelede ortaya çıkar (4,5).

Mukozal melanomun epidemiyolojisi, bu hastalıklar arasındaki biyolojik farklılıkları yansıtan kutanöz muadilinden farklıdır Mukozal melanom, kutanöz melanom ile karşılaştırıldığında yaşamın ilerleyen dönemlerinde gelişme eğilimindedir ve tanıda ortalama 70 yaşlarında tanı koyulur(4). Amerika Birleşik Devletleri'nde kutanöz melanom insidansı diğer kanserlere göre daha hızlı artarken, mukozal melanom insidansı sabit kalmıştır(4). Mukozal melanom daha çok hastalığın ileri evresinde teşhis edilir ve daha kötü sonuçlarla ilişkilidir(5). Kutanöz melanom için 5 yıllık genel sağkalım oranı% 80 iken mukozal melanom oranı sadece% 25'tir(4). Düşük sonuçlar, tanı anında genel olarak daha ilerlemiş hastalık, tam re-

zeksiyonu zorlaştıran anatomik faktörler, mukozal yüzeylerin zengin lenfovasküler kaynağı ve diğer biyolojik faktörlerle ilişkili olabilir. İlginç bir şekilde, tanı anından itibaren daha düşük bir sağkalıma sahip olmanın yanı sıra, mukozal melanomlu hastalar, klinik metastatik hastalığın gelişiminden itibaren diğer melanom alt tiplerine göre daha kötü bir evre-eşleşmeli sağkalıma sahip olabilirler(7).

Kutanöz melanom erkeklerde kadınlardan biraz daha sık görülürken, mukozal melanom insidansı kadınlarda erkeklerden daha yüksektir. Bu artan insidans, kadınlarda daha yüksek genital sistem melanom oranlarından kaynaklanmaktadır(5,8,9). İnsidans oranlarında da önemli ırksal farklılıklar vardır. Mukozal melanomlar, siyah hastalarda melanomların% 5 ila% 13'ünü, Çinli hastalarda melanomların % 23'ünü ve beyaz hastalarda melanomların yalnızca% 1 ila% 2'sini oluşturur(5,10). Beyaz olmayan gruplarda kutanöz melanom. Aslında, mukozal melanomun mutlak insidans oranı, siyah bireylere kıyasla beyazlarda iki kat daha yüksektir. Kutanöz melanom, ultraviyole (UV) radyasyona maruz kalma ile ilişkili iken, mukozal melanom için hiçbir net çevresel risk faktörü tanımlanmamıştır(10); ancak ailede kutanöz melanom öyküsü olması, kişinin vulvovajinal ve anorektal mukozal melanom gelişme riskini artırabilir(11).

## Etyopatogenez

Mukozal melanomların gelişimi için risk faktörleri iyi tanımlanmamıştır. Bu tür melanomlar güneşe maruz kalmayan yüzeylerde ortaya çıktığından, kutanöz melanom için bu iyi bilinen risk faktörlerinin geçerli olması olası değildir. Çeşitli çalışmalar, insan papilloma virüsleri, insan herpes virüsleri ve poliomavirüsün mukozal melanomların etiyopatogenezi ile ilişkisini gösteremedi (12-14). Formaldehit maruziyetinin sinonazal mukozal melanom için bir risk faktörü olduğu öne sürülmüştür, çünkü bu maddeye sürekli olarak maruz kalan işçiler arasında bu nadir görülen malignite vakaları bildirilmiştir(15,16). Oral mukozal melanom için sigara içimi risk faktörü olarak önerilmiştir çünkü sigara içenler arasında oral pigmente lezyonların daha yaygın olduğu gösterilmiştir (17).

Tüm melanositler aynı embriyolojik kökene sahip olsalar da, vücuttaki farklı bölgelerdeki son varış yerlerinde mikro ortam çok farklıdır. Epidermal ve dermal melanositlerin yanı sıra mukozal membranların ve uveanın melanositleri farklı doku türlerinde bulunur ve farklı hücre türleriyle çevrilidir. Buna göre, bunların büyüme ve sürdürülmesinde ve sonuç olarak melanom gelişiminde rol oynayan adhezyon molekülleri veya sinyal yollarında da farklılık göstermeleri beklenebilir. Bununla bağlantılı olarak, Aoki ve ark. kütanöz olmayan ve dermal melanositlere karşı epidermal melanositlerin idamesi için farklı sinyal gereksinimi temelinde farelerde iki farklı melanosit türünün varlığını öne sürmüşlerdir (18).

## Mukozal melanomun moleküler biyolojisi

Farklı bir genetik anormallik modeli, mukozal melanomun farklı epidemiyolojik ve klinik özelliklerini yansıtır. Mukozal melanomun en çarpıcı genetik özelliklerinden biri, kutanöz hastalıkla karşılaştırıldığında nispeten düşük mutasyonel yüküdür. Mukozal melanomun diğer bir ayırt edici genetik özelliği, hem diziye dayalı karşılaştırmalı genomik hibridizasyon hem de tüm genom dizileme ile gösterilen yüksek kopya sayısı ve yapısal varyantlarıdır (19-22).

Son genetik çalışmalar, farklı melanom alt tiplerinin farklı genetik mutasyonlar taşıdığını ortaya koydu. Kutanöz melanomlar sıklıkla BRAF'de (serin / treonin kinaz) onkojenik mutasyonlar taşırken(23,24), BRAF mutasyonları mukozal melanomlarda sadece nadiren bulunmuştur (24,25). Bununla birlikte, Curtin ve ark (26), vakaların% 39'unda mukozal melanomların mutasyon taşıdığını ve / veya KIT (reseptör tirozin kinaz) kopya sayısının arttığını gösterdi. Beadling ve ark (27). mukozal melanomların% 15.6'sında KIT mutasyonları buldu. Melanomların diğer bir alt tipi olan uveal melanomlar,% 80'den fazla GNAQ veya GNA11 genlerinde aktive edici mutasyonlar taşır (28,29). Farklı melanom alt tipleri arasındaki altta yatan genetik mutasyonlardaki farklılıklar, bu tümörlerin klinik özelliklerdeki farklılıklarının yanı sıra muhtemelen farklı biyolojik varlıkları temsil ettiğini düşündürmektedir.

Yakın zamanda yapılan bir çalışma, Çinli bir hasta popülasyonunda ortaya çıkan mukozal melanomların% 9.5'inin GNAQ veya GNA11'de mutasyonlara sahip olduğunu ve bu mutasyonların kötü prognozla ilişkili olduğunu bildirdi (30). GNAQ veya GNA11'deki mutasyonlar uveal melanomların çoğunda meydana gelir ve fosfolipaz C / protein kinaz C (PKC), Rho / Rac ve Yes ile ilişkili protein yollarının aktivasyonu yoluyla onkogenezi yönlendirir (31).

## Mukozal membranlardaki melanositler

Melanositler, nöral plakanın dorsal sınırlarında gastrulasyon aşamasında indüklenen geçici bir embriyolojik yapı olan nöral krestten kaynaklanır (32). Melanosit öncüleri, insan vücudundaki nihai varış yerlerine, karakteristik yollar boyunca, sinir tepesinden embriyonik mezenşime doğru göç ederler. Omurgalılardaki melanositlerin çoğu derinin epidermisinde ve dermisinde bulunur, ancak bunlar aynı zamanda göz, mukozal membranlar ve leptomeninges gibi birçok başka yerde de bulunur (33).

Melanositlerin varlığı birçok mukozal membranda gösterilmiş olmasına rağmen, mukozal melanositlerin işlevi anlaşılmamıştır. Mukozal bağışıklık sistemi benzersiz, karmaşıktır ve derininkinden farklıdır ve bu ayırt edici bağışıklık sisteminin özelliklerinin mukozal yüzeylerde ortaya

çıkan melanomun biyolojisini etkileyebileceği varsayılabilir. Melanositlerin antimikrobiyal ve immünolojik fonksiyonlarını destekleyen kanıtlar vardır. Melanositler fagositik , muhtemelen antijen sunan hücre fonksiyonuna sahiptir ve ayrıca çeşitli sitokinler üretir. Yüzeysel deri tabakasındaki konumları ve olası immünolojik fonksiyonları ile birlikte, doğuştan gelen immün savunma sisteminin bir parçası olma olasılıkları yüksektir (34,35).

## Teşhis

Primer kutanöz melanomdan metastatik lezyon olasılığını dışlamak büyük önem taşımaktadır (1). Mukozal melanomum oldukça değişken klinik görünümü ve fizik muayene sırasında ulaşılması zor olan oluşum alanları nedeniyle sıklıkla diğer durumlarla karıştırılır ve tanı biyopsi ile teyit edilene kadar bu durum hastalığın ilerlemesine yol açar (36) . Baş ve boyun Mukozal melanomları genellikle düzdür, ancak ağız boşluğunda mevcut olduklarında eleve olabilir, ancak bunlar genellikle polipoiddir veya sinonazal bölgede tespit edildiğinde yetersiz tanımlanmış kitleler olarak görülür. Vulvovajinal Mukozal melanom da genellikle polipoiddir, ancak yine de uydu lezyonları veya nevüsler olarak karşımıza çıkabilir (3). Mukozal melanom teşhisi doğrulandığında, önceki bir melanomun ve kutanöz veya göz melanom metastazının gerilemesini dışlamak, bu hastaların daha önce hastalık öyküsü olmasa bile dermatolojik ve oftalmolojik takibinin önemini pekiştirmek önemlidir (36).

## Evreleme

Literatüre göre, spesifik bir TNM sınıflandırması yalnızca deri ve oküler lezyonlar için mevcuttur .Baş ve boyun mukozal melanomu için 3 aşamaya dayanan basit bir sistem vardır, yani evre I: MM birincil bölgeyle sınırlı; evre II: boyun lenf nodu metastazı olan MM; ve evre III: uzak metastazlı MM (37). Bununla birlikte, yeni TNM sınıflandırması, üst solunum ve sindirim kanalının malign melanomlarını içerir. Ancak Ballester Sánchez ve ark. Ballantyne basitleştirilmiş evreleme sisteminin tüm MM'ler için geçerli olduğunu, yalnızca evre II'yi boyun lenf düğümleri yerine bölgesel lenf düğümü tutulumuna kadar genişlettiğini düşünülmesini önerdi (36). Diğer MM lokasyonları için uygun evreleme sistemlerinin uygulanması, sadece yeterli evreleme sağlamakla kalmaz, aynı zamanda hastalar için tedavi planlaması ve prognozun tahmimi için de gereklidir (1). Melanom evrelemesine ilişkin diğer veriler, MM'nin spesifik olarak belirtilmemesine rağmen AJCC tarafından yayınlandı (38,39).

## Gastrointestinal sistemin mukozal melanomları

Primer mukozal melanom, gastrointestinal mukozanın herhangi bir yerinde ortaya çıkabilir, ancak en sık anorektal (anal kanalda% 31,4 ve

rektumda% 22,2) ve orofaringeal bölgede (% 32,8), yemek borusu (% 5,9) ise midede görülür. (% 2,7), ince bağırsak (% 2,3), safra kesesi (% 1,4) ve kalın bağırsak (% 0,9) son derece nadir menşe bölgeleridir [55]. Primer gastrointestinal melanomlu hastaların yaklaşık% 50'si 70 yaşın üzerindedir ve% 14'ü 50 yaşın altındadır (38). Hastaların çoğu, yaklaşık% 95'i beyaz ırklıdır (38). Cheung ve ark. Tümörün gastrointestinal mukoza yerleşimine ait 659 primer melanomu içeren, ileri tümör evresi, cerrahi rezeksiyon yapılamaması, pozitif lenf nodu durumu ve yaşın daha kötü sonucun bağımsız prediktörleri olduğu bulunmuştur(38).

Gastrointestinal lezyonların çoğu metastatiktir ve ince bağırsak, kolon ve mide en yaygın metastaz bölgeleridir (39,40). Bu nedenle, nadir görülen bu bölgeler söz konusu olduğunda başka bir birincil bölgeden metastatik melanom ekarte edilmelidir.

Ağız boşluğunun mukozal melanomu, milyonda 0.2 insidansla nadir görülen bir tümördür (41). Japonlar arasında daha sıktır(42,43) ve aralarında daha az yaygın olan kutanöz melanomun aksine tüm melanomların% 7.5'ini oluşturur (42). Oral melanomlar normalde oral mukozada bulunan melanositlerden kaynaklanır(6) Alt dudaktaki melanosit yoğunluğunun yaşla birlikte arttığı ve bu artışın erkeklerde anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir [60]. Ağız boşluğunun herhangi bir yerinde ortaya çıkabilir, ancak damak, özellikle sert damak ve maksiller diş eti en yaygın bölgelerdir (42,43,45,46) Diğer bölgeler arasında mandibular gingiva, labial ve bukkal mukoza ve son derece nadir ağız tabanı, dil, tonsiller, uvula ve parotis bezi bulunur (43,45,47].

Oral melanomlu hastaların% 25'inde bölgesel lenf nodu metastazları mevcuttur [66]. Cerrahi temel tedavi seçeneğidir ve adjuvan radyoterapi ve kemoterapi ile kombine edilebilir, ancak her şeye rağmen prognoz kötüdür. Hastaların yaklaşık yarısında lokal başarısızlık ortaya çıkar(48). Radyoterapi, baş ve boyun bölgesindeki mukozal melanomlarda lokal kontrolü iyileştirir ancak sağkalımı iyileştirmez(49,50). Oral melanom için beş yıllık sağkalım% 12.3-16.6 çok kötüdür (43,45,46) ve ortalama sağkalım yaklaşık 2 yıldır(45).

Özofagus mukozal melanomu, 2011 yılına kadar dünya literatüründe bildirilen toplam 337 vaka ile nadir bir tümördür ve tüm özofagus malignanslarının sadece% 0.1-0.2'sini oluşturur (51). Özofagus melanomu vakaların çoğunda yemek borusunun orta ve alt kısmında yer alır (51,53) vakaların sadece yaklaşık% 10'unda yerleşim yeri yemek borusunun üst üçte birlik kısmındadır(52) . Literatürde bildirilen özofagus melanomu vakalarının yaklaşık yarısı Japonlar arasındadır(53). Çoğu hasta altıncı ve yedinci on yılda olup, erkek / kadın oranı 2: 1'dir(52). Sunulan semptomlar arasında en yaygın semptom olarak disfaji, retrosternal ağrı, kilo kaybı ve nadir görülen hematemez ve melena bulunur. Üst gastrointestinal endos-

kopide genellikle kabarık, pigmentli, nadiren ülsere lezyon olarak ortaya çıkar ve bazen etrafı uydu lezyonlarla çevrilidir. Radikal cerrahi tedavi tercih edilen tedavi olmaya devam etmektedir ve sağkalım için en iyi umudu sağlarken, adjuvan tedavi esas olarak palyatif role sahiptir (53)

Midenin primer melanomu, literatürde bildirilen 20'den az vaka ile son derece nadir bir tümördür. Mide ve bağırsak epitelinde melanositlerin varlığı kanıtlanmadığından, bu bölgelerdeki melanomun kaynağı belirsiz kalmaktadır. Literatürde tanımlanan mevcut semptomlar spesifik değildir ve karın ağrısı, kilo kaybı, üst gastrointestinal kanama ve anemiyi içerir (54,55) Primer gastrik melanom, tüm primer gastrointestinal melanomlar için 17 aya kıyasla sadece 5 aylık bir medyan sağkalımla çok kötü prognoza sahiptir(38).

İnce bağırsağın birincil melanomu son derece nadirdir, ancak bu, metastatik gastrointestinal melanomun en yaygın yerleşim yeridir (39,40). İnce bağırsakta melanosit varlığı gösterilmemiştir ve ince bağırsakta birincil melanomun kaynağı bilinmemektedir. Olası açıklamalardan biri, ince bağırsağın primer melanomunun omfalomezenterik kanal yoluyla distal ileuma göç eden melanoblastlardan kaynaklanmasıdır(56). Mevcut semptomlar spesifik değildir ve mide bulantısı ve kusma, iştahsızlık, karın ağrısı, kilo kaybı, sekonder anemi ile gastrointestinal kanama, obstrüktif semptomlarla invajinasyonu içerir. İnce bağırsaktaki melanomun prognozu kötüdür ve medyan sağkalımı 16 aydır(38) Cerrahi temel tedavi seçeneğidir, ancak ince bağırsakta bulunan tümörlerin cerrahi olarak çıkarılmasında sağkalımda önemli bir iyileşme gözlenmemiştir(38).

Anorektal mukozal melanom, gastrointestinal sistemin primer melanomları arasında en yaygın olanıdır (37) ve kutanöz ve okülerden sonra üçüncü en yaygın yerleşimdir. Tüm mukozal melanomların% 16,5'ini oluşturur ve insidans oranı milyonda 0,4'tür (41). Rektum ve anal kanalın normal mukozasında melanosit varlığı gösterilmiştir(7,8). Clemmensen ve ark.(8) melanositlerin genellikle anal skuamöz bölgede mevcut olduğunu, sadece ara sıra anal geçiş bölgesinde mevcut olduğunu ve kolorektal bölgede hiç bulunmadığını buldu. Bununla birlikte, rezeke edilen primer anal melanomları çevreleyen epitelde, sadece skuamöz ve geçiş zonunda değil, aynı zamanda kolorektal zonda da artmış sayıda benign melanosit gösterilmiştir(8). Anorektal melanom en sık 65-70 yaşları arasında ortaya çıkar, kadınlarda üstünlük gösterir (41,57,58) ve beyazlarda siyahlara göre 1,7 kat daha yüksektir(57) . Lezyonlar anal kanalı, rektumu veya her ikisini birden etkileyebilir, ancak tümörlerin büyük çoğunluğu anal kenarın 6 cm içinde yer alır(59). Anorektal melanomun en yaygın semptomları rektal kanama, anorektal ağrı veya rahatsızlık ve anüste tümör kitlesinin prolapsusudur. Tümör genellikle pigmentasyonlu veya pigmentasyonsuz polipoiddir ve ülsere de olabilir (60). Amelanotik tümörler, hastaların yaklaşık% 30'unda

görülür(61) ve lezyonun polipoid yapısı ve spesifik olmayan semptomlarla birlikte yanlış tanıya katkıda bulunur. Anorektal melanom, hastaların yaklaşık üçte ikisinde yanlış teşhis edilir ve çoğunlukla hemoroid, adenokarsinom, polip ve rektal kanser olarak teşhis edilir(59,62). Tanı anında hastaların yaklaşık üçte birinde bölgesel veya uzak metastazlar vardır(58,63).

Abdominoperineal rezeksiyon uzun süredir anorektal melanom için ilk tedavi olarak kabul edildi. Ancak son zamanlarda yapılan bazı çalışmalar abdominoperineal rezeksiyonun daha kapsamlı bir operasyon olarak geniş lokal eksizyona kıyasla sağkalım için bir avantaj göstermediğini göstermiştir(58,62). Geniş lokal eksizyon, kolostomi ihtiyacını ortadan kaldırdığı ve daha az morbiditeye neden olduğu ve sağkalım için bir avantajı olmadığı için ilk tedavi seçeneği olarak önerilmektedir(62). Lokal rekürrens geniş lokal eksizyon ile tedavi edilen hastalarda daha sık görülmesine rağmen sağkalımı etkilemez(62). Lokal eksizyon sonrası radyoterapi daha iyi lokal kontrol sağlar ancak sağkalımı iyileştirmez(64) . Lenf nodu tutulumu, sağkalımı önemli ölçüde etkiler; lokalize hastalığı olan hastalarda ortalama sağkalım, lenfatik metastazlı hastalar için 17 aya kıyasla 24 aydır ve beş yıllık sağkalım% 9.8'e kıyasla% 26.7'dir(58) . Iddings ve ark. (58) anorektal melanomun tedavisinde selektif lenfadenektomiyi önermişlerdir. En yaygın uzak metastaz bölgeleri karaciğer ve akciğerdir  Tüm tedavi yöntemlerine rağmen, anorektal melanom için genel beş yıllık sağkalım, yaklaşık% 20 (4,62)] ve medyan sağkalım 14-20 ay (59) için zayıf kalır. Hemoroidler iyi huylu ve yaygın bir hastalıktır, sıklıkla hem hasta hem de hekim tarafından ihmal edilir ve hemoroid prognozu ciddi şekilde etkilediği için anorektal melanomun bu yanlış teşhisi nedeniyle (59). Hemoroid olarak yanlış tanı konulan anorektal melanomlu hastaların bir yıllık sağkalımı yalnızca% 29 ve medyan sağkalımı yalnızca 6 aydır(59). Çoğu lezyon dentat çizginin yakınında yer aldığından, dijital inceleme çoğu vakada kitleyi tespit edebilir. Doğru ve hızlı tanı konulabilmesi için spesifik olmayan şikayetleri olan ve hemoroid şüphesi olan hastalarda dijital muayene yapılmalıdır. Tümör hastaların yaklaşık üçte birinde amelanotik olabileceğinden, pigment yokluğu teşhisi dışlamaz ve bu durumlarda biyopsi sadece anorektal melanomun erken teşhisi için yardımcı olmakla kalmaz, aynı zamanda diğer anorektum malignitelerinin erken teşhisine de katkıda bulunur.

Kolonun primer melanomu, bugüne kadar bildirilen 12 vaka ile son derece nadir bir tümördür(65). Hastaların başvuru sırasındaki ortalama yaşı, cinsiyet tercihi olmaksızın 60,4'tür. Bildirilen vakaların çoğunda tümörler sağ kolon ve çekumda yerleşmiştir (65,66), ancak enine kolonda yerleşim yeri de bildirilmiştir(66). Karın ağrısı ve kilo kaybı en yaygın şikayetlerdi(65). Kolonoskopi, ilk tanı için en güvenilir prosedürdür ve tedavinin temel dayanağı cerrahi rezeksiyondur.

Safra yolunun primer melanomu oldukça nadirdir ve safra kesesi veya safra kanalında ortaya çıkabilir. Literatürde safra kanalının yalnızca 9 primer melanomu ve 30 primer safra kesesi melanomu bildirilmiştir(67,68). Semptomlar safra yolları taşında veya kolesistitte olduğu gibidir, karın sağ üst kadranda tıkanma sarılığı ağrısı, kaşıntı ve koyu idrar(67,69). Safra yolu melanomlarının büyük çoğunluğu metastatiktir ve çoklu, düz pigmentli lezyonlar olarak ortaya çıkma eğilimindeyken, birincil tümörler genel muayenede soliter, polipoid lezyon olarak bulunur ve bileşke in situ bileşenine sahiptir(67)

## Solunum yolunun mukozal melanomları

Solunum yolundaki birincil mukozal melanom, en sık burun boşluğu ve paranazal sinüslerde görülürken, gırtlak mukozasında veya trakeobronşiyal ağacın çok nadir görülür. Öte yandan akciğer,primer kutanöz, oküler veya diğer primer mukozal bölgeden metastatik melanom için çok yaygın bir bölgedir(70-72).

Nazal kavite, paranazal sinüsler ve nazofarenksin mukozal melanomu nadirdir ve tüm sinonazal malignitelerin yaklaşık% 4'ünü oluşturur(16). Sinonazal yolun melanomu çoğunlukla yaşlılarda görülür ve ortalama başvuru yaşı 64,3'tür . En sık görülen semptomlar tek taraflı nazal obstrüksiyon, kitle lezyonu ve epistaksistir (16) Gizli konumu nedeniyle nadiren yanlışlıkla teşhis edilir ve burun kanaması olan hastalar genellikle obstrüktif semptomları olanlardan daha erken doktora başvurur.. Cerrahi tedavi sinonazal melanom için tercih edilen tedavi olmaya devam etmektedir, ancak cerrahi müdahalenin tamamı genellikle çevredeki yapılar tarafından sınırlandırılır, bu nedenle negatif sınırlara ulaşmak kolay değildir.

Nazal melanomlu hastalar, sinüs melanomu olanlara göre daha iyi prognoza sahiptir. Beş seriden 203 hastanın havuzlanmış verilerinde, nazal melanomlu hastalar için beş yıllık sağkalım% 31 iken, sinüs melanomu olanlar için% 0 idi(46)

Larinksin mukozal melanomu, tıbbi literatürde bildirilen yaklaşık 60 vaka ile son derece nadir bir tümördür (73). Normal laringeal mukozada melanosit varlığı gözlenmiştir (74) bu nedenle nadir olmasına rağmen, larenkste primer mukozal melanomun kaynağı mümkündür. Çoğunlukla supraglottik bölgede ve gerçek ses tellerinde görülür En yaygın başvuru semptomu ses kısıklığı ve ardından boğazda iritasyondur (73). Akciğerin primer melanomu, literatürde bildirilen yaklaşık 30 vaka ile son derece nadir görülen bir tümördür. Trakeobronşiyal ağaçta melanosit varlığı gösterilmemiştir ve akciğerin primer melanomunun kaynağı belirsizliğini korumaktadır. Olası bir açıklama embriyolojide yatmaktadır. Solunum sistemi, daha sonra ağız boşluğu ve altındaki yemek borusu haline gelecek alanlar arasında yer alan ilkel ön bağırsaktan aşağı doğru tübüler bir büyüme olarak gelişir(75-77).

## Vulvovajinal mukozal melanom

Melanom nadir de olsa ürogenital sistemin vulva ve vajina, rahim ağzı, üretra ve mesane dahil hemen hemen her yerinde ortaya çıkabilir. Ürogenital sistemin mukozal melanomları kadınlarda daha yaygındır. Kadın genital sistemi tüm mukozal melanomların% 18'ini ve idrar yolu melanomlarının yaklaşık% 3'ünü oluşturur(4). Kadın genital yolları arasında en yaygın olanı vulvar melanomdur (% 76,7), onu vajinal (% 19,8) takip ederken, servikal melanom en az yaygındır (5).

Vulvar melanom, yassı hücreli karsinomdan sonra vulvanın en sık görülen ikinci malignitesidir ancak yine de her yıl 100.000 kadında 0.1'lik insidansla nadirdir(78,79). Vulvar melanomu, vulvanın tüylü ve tüysüz derisinde ortaya çıkmasına rağmen, güneşten korunaklı konumu ve vajinal mukoza ile devamlılığı nedeniyle çoğunlukla mukozal melanomlarla tanımlanır. En yaygın menşe bölgeleri klitoral alan ve labia majoradır, bunu labia minora ve periüretral alan takip ederken, vajinal introitus en az yaygın olanıdır (80). En sık görülen semptomlar kanama, yumru veya vulvar kitle, kaşıntı, ağrı veya iritasyon, miksiyon rahatsızlığı ve akıntıdır(80,81) Yaş, evre ve lenf nodu tutulumu vulvar melanomda sağkalım için önemli bulunmuştur(78) . Vulvar melanom için ana tedavi seçeneği ameliyattır. Radikal ile tedavi edilen hastalar arasında konservatif cerrahiye kıyasla sağkalım oranlarında bir fark bulunamadığından daha az kapsamlı rezeksiyona doğru eğilimler vardır(82).

Literatürde bildirilen 300'den az vaka ile vajinanın melanomu çok nadirdir ve tüm vajinal malignansların% 3'ünden azını oluşturur (83). Melanositler kadınların% 3'ünde vajinal epitel yüzeyinin bazal tabakasında bulunmuştur . Vajinal melanom esas olarak yaşlı kadınların hastalığıdır ve ağırlıklı olarak beyaz bireylerde görülür. En sık menopoz sonrası kadınları etkiler (% 80) ve ortalama tanı yaşı 60 civarındadır(84,85). Vajinal melanom en sık vajinanın alt üçte birlik kısmında ve ön duvarında görülür(83) En sık görülen semptomlar vajinal kanama ve akıntı, kitle lezyonunun varlığı ve daha az yaygın ağrıdır(84). Vakaların yaklaşık% 20'sinde hastalık multifokaldir(85). Tümör boyutu sağkalım için en öngörücü gibi görünmektedir ve boyutu <3 cm olan tümörler daha iyi sağkalıma sahiptir (84,86). Cerrahi vajinal melanom için mevcut en iyi tedavi yöntemidir ve son yayınlar radikal cerrahinin konservatif cerrahiye göre bir avantaj göstermediğini göstermiştir(82). Radyoterapi ve ardından geniş lokal eksizyon birçok hasta için uygundur, ancak mümkün olmadığında ekzenterasyon mantıklıdır (82)

Serviks melanomu, literatürde bildirilen yaklaşık 80 vaka ile son derece nadirdir (87). Tanı anında kadınların% 60'ından fazlası 50 yaşın üzerindedir(88,89). Hastaların çoğu tanıda semptomatiktir, vajinal kanama en sık görülen semptomdur ve bunu vajinal akıntı izler(84). Hastaların çoğu

erken evrede teşhis edilir(88) ancak buna rağmen prognoz kötü kalır ve hastaların sadece% 10.7'si beş yıldan fazla hayatta kalır (87). Tedavi, radikal cerrahiyi içeren servikal karsinom gibidir, radyoterapi ve kemoterapi çoğunlukla palyatif role sahiptir(82).

Üretranın melanomu çok nadir görülen bir tümördür ve tüm üretral malignitelerin yaklaşık% 4'ünü oluşturur (82). Distal üretra, üriner sistemde melanomun en sık görüldüğü yerdir(89,90). Çoğunlukla yaşlı hastalarda görülür ve kadınlarda daha yaygındır(86). Hastaların yaklaşık beşte birinde tümör amelanotiktir ve polipoid büyümeyle birlikte üretral polipler, karunkül, mukozal prolapsus, şankr veya ürotelyal tümörler için kolaylıkla yanlış teşhis edilebilir (91). Cerrahi temel tedavi seçeneğidir, ancak optimal cerrahi kapsamı tanımlanmamıştır (82).

Mesane melanomu, literatürde bildirilen yaklaşık 20 vaka ile son derece nadirdir. Hastaların çoğu 50 yaşın üzerindedir (92). En sık görülen semptomlar hematüri ve dizüridir, ancak semptomlar ortaya çıktığında tümör genellikle lokal olarak ilerlemiştir(92). Tanı genellikle sistoskopi ve tümör biyopsisi ile konur, ancak bildirilen bir vakada idrarın sitolojik incelemesi ile konulmuştur(93). Mesane melanomunun ana tedavisi cerrahidir, ancak prognoz kötüdür. Mesanenin metastatik melanomu da nadirdir (94), ancak primer tümör tanısı konmadan önce daima dışlanmalıdır.

**Mukozal melanomun tedavisi**

Tümörlerin serbest sınır rezeksiyonu, lezyonların karmaşık yerleşimi ve hastalığın multifokal yapısı nedeniyle genellikle zordur. Lenf nodu cerrahisinin ve radyasyon tedavisinin faydası tam olarak belirlenmemiş olsa da, cerrahi rezeksiyon sıklıkla birincil tümörlere ilk yaklaşımdır Bununla birlikte, radyoterapi, adjuvan tedavi olarak kullanılabilir; lezyonların çıkarılamadığı durumlarda küratif radyoterapi düşünülebilir. Agresif lokal yönetime rağmen, tekrarlayan hastalık yaygındır ve tedavisi zordur (2).

**Primer hastalığın yönetimi**

Cerrahi, mukozal melanom için birincil terapötik müdahale olmaya devam etmektedir. Kutanöz hastalıkta olduğu gibi, tam rezeksiyon, uzun süreli hastalıksız sağkalım ve iyileşme için en iyi şansı sunar. Ne yazık ki, anatomik kısıtlamalar, hastalık multifokalitesi ve / veya lentijinöz büyüme paterni nedeniyle mukozal melanomda geniş negatif sınırlar elde etmek genellikle zordur (95,96)

Radyoterapi, rezeke edilemeyen, lokal olarak ilerlemiş mukozal melanomun kesin tedavisinde rol oynayabilir; cerrahi rezeksiyon sonrası adjuvan tedavi olarak da kullanılabilir. Küratif radyasyon, baş ve boyundan kaynaklanan mukozal melanom vakalarının yaklaşık% 30'unda tam yanıt ile ilişkilidir ve vakaların% 40'ında lokal kontrol sağlanmıştır(97,98)

Bu hastalığın görece radyore direnci nedeniyle mukozal melanom için alternatif radyasyon fraksiyonasyon programları düşünülebilir. Kuzey Japonya Radyasyon Tedavisi Onkoloji Grubu, fraksiyon başına 3 Gy veya daha fazla dozların, geleneksel olarak fraksiyone radyasyona göre lokal kontrole ulaşmada daha etkili olduğunu ve daha genç hastalarda bu tür dozlarla sağkalımın artırılabileceğini bildirdi. Etkilenmemiş kritik organların yakınlığı göz önüne alındığında, yoğunluk ayarlı radyasyon veya proton tedavisi gibi gelişmiş tedavi modaliteleri düşünülebilir. Baş ve boyun mukozal melanomu için kesin proton tedavisi (15 fraksiyonda 60 GyE) ile ilgili bir pilot çalışma, kabul edilemez tedavi toksisitesi olmaksızın 14 hastanın sadece 1'inde 3 yıllık sağkalım oranının% 58 olduğunu ve lokal tedavi başarısızlığını gösterdi (99).

**Adjuvan tedavi**

Küratif tedaviyi takiben mukozal melanomlu hastalarda adjuvan sistemik tedavinin rolü net değildir. Mukozal melanomda adjuvan kemoterapinin tek randomize çalışması, interferon alfa-2b veya gözlem ile karşılaştırıldığında temozolomid ve cisplatin alan hastalarda anlamlı derecede artmış relapssız ve genel sağkalım göstermiştir. Kemoterapi grubunda medyan relapssız sağkalım, interferon ve gözlem gruplarında sırasıyla 20,8 aya karşılık 9,4 ay ve 5,4 aydı. Bununla birlikte, bu bulgular bugüne kadar çoğaltılmamıştır ve bu tek merkezli Çin denemesinin etkileyici sonuçlarının diğer popülasyonlara genellenebilir olup olmadığı bilinmemektedir(100).

Baş ve boyun mukozasında ortaya çıkan melanomlarda yaygın olduğu gibi, özellikle anatomik kısıtlamalar nedeniyle cerrahi sınırların yetersiz olabileceği durumlarda mukozal melanom için lokal eksizyon sonrası yardımcı radyoterapi düşünülebilir.

Moreno ve arkadaşları, sinonazal mukozada ortaya çıkan melanomlar için, geleneksel olarak en az 54 Gy'lik bir doza bölünmüş radyasyonun, hipofraksiyone radyasyona (% 0) kıyasla üstün lokorejyonel kontrol (% 45.4) sağladığını bulmuşlardır (101).

Geniş lokal eksizyonu takiben anorektal melanom için postoperatif radyoterapi kullanımının, 5 yılda yüksek lokorejyonel kontrol oranları (% 74 ila% 82) ile ilişkili olduğu ve neredeyse tüm hastaların abdominoperineal rezeksiyon ve kalıcı kolostomi ihtiyacından kaçındığı bildirilmiştir(102,103) .Vulvovajinal mukozal melanom için radyoterapi kullanımına ilişkin çok az veri vardır; bununla birlikte, Jinekolojik Kanser InterGroup konsensüsü, daha az radikal bir lokal eksizyon elde etmek için neoadjuvan hipofraksiyone radyasyonun değerlendirilmesini önermektedir(104).

**İleri hastalık için sistemik tedavi**

İlerlemiş mukozal melanom için tedavi seçenekleri son derece sınırlı kalmıştır. Dakarbazin ve paklitaksel / karboplatin gibi standart kemoterapi rejimlerine ilişkin çalışmalar, mukozal melanomlar için kutanöz melanomlarda görülenlere benzer yanıt oranları göstermiştir (105,106). Biyokemoterapi ile ilgili küçük retrospektif çalışmalar (cisplatin, vinblastine, dakarbazin, interferon alfa-2b, ve IL-2) kutanöz ve mukozal melanomlarda benzer aktivite gösterdi (107,108).

**Hedefe yönelik tedavi**

Carvajal RD, ve ark faz II imatinib çalışmasında KIT değişiklikleri barındıran ilerlemiş mukozal melanomlu 11 hastayı tedavi etti. Bu hastalardan 1'i kalıcı bir tam yanıt elde etti 1'i kalıcı bir kısmi yanıt elde etti , 1'i geçici bir kısmi yanıt aldı ve 3'ü çalışmanın sonunda stabil bir hastalığa sahipti(109).

Diğer iki faz II klinik çalışma, KIT mutasyonları ve / veya amplifikasyonları barındıran mukozal melanomlar dahil melanomlu hastalarda, mukozal primerleri içeren bir vaka alt kümesiyle imatinibin etkinliğini değerlendirildi ve her ikisi de yaklaşık% 50'lik bir hastalık kontrol oranı buldu(110,111).Tepkiler oldukça değişken olmasına rağmen, mutasyonlu hastalar amplifikasyonlu hastalara göre daha sık bir klinik yanıt elde etti ve 11 ve 13 eksonlarını etkileyen tümör mutasyonları olan hastalar vakaların% 40'ından fazlasında önemli radyolojik yanıtlar elde edildi(112). Sorafenib, dasatinib ve sunitinib gibi diğer KIT inhibitörlerinin de KIT mutasyonlarını barındıran mukozal melanomlarda yararlı etkileri olduğu bildirilmiştir(113-115).

Ne yazık ki, başlangıçta KIT inhibisyonuna yanıt verenler bile sonuçta hastalık progresyonuıyaşarlar. KIT inhibisyonuna ikincil direnç mekanizmaları kapsamlı bir şekilde incelenmemiştir. Bildirilen mekanizmalar, ikincil bir NRAS Q61K mutasyonunun edinimini ve mTOR yolağının yukarı regülasyonunu içerir(113-115) Ek olarak, melanomlarda nilotinib ile ilgili faz II çalışmamız, önceki bir KIT inhibitörüne dirençli veya daha önceki bir KIT inhibitörüne toleranssız olarak hastaların% 18'inde kısmi yanıtlar ve% 27'sinde 4 ay boyunca hastalık kontrolü bulmuştur. [75]

Mukozal melanomda yaygın olarak bulunan diğer mutasyonlar, küçük moleküllü inhibitörler tarafından hedeflenme potansiyeline sahiptir. Kutanöz melanomda olduğu gibi, BRAF V600 mutasyonlarını barındıran mukozal melanomlar, kombine BRAF ve MEK inhibisyonuna iyi yanıt verebilir. Önemli olarak, bu ajanlar özellikle mukozal melanomlu hastalarda test edilmemiştir ve kutanöz ve mukozal melanom arasındaki biyolojik farklılıkların bu tedavi stratejilerine farklı yanıtlara yol açıp açmayacağı

açık değildir. Altta yatan diğer moleküler değişikliklere dayalı olarak ek rasyonel stratejiler önerilebilir. NF1 mutasyonlarını barındıran mukozal melanomlar da MEK inhibitörleri ile hedeflenebilir. CDK4'te mutasyonlara sahip mukozal melanomlar, gelişmiş hormon reseptörü pozitif, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 – negatif meme kanserinde aktivite göstermiş olan palbociclib veya ribosiklibe yanıt verebilir. Son olarak, PKC veya MEK inhibitörleri, GNAQ / GNA11 mutasyonları ile mukozal melanomların tedavisinde faydalı olabilir(118).

**İmmünoterapi tedavi stratejileri**

Anti-sitotoksik T-lenfosit ile ilişkili antijen 4 (CTLA-4) veya anti-programlanmış ölüm 1 (PD-1) / programlanmış ölüm ligand 1 (PD-L1) ajanları ile immünolojik kontrol noktası blokajı, İlerlemiş mukozal melanomda, küçük retrospektif seriler veya prospektif çalışmaların alt küme analizleri ile sınırlıdır. İtalya'da genişletilmiş bir erişim programı aracılığıyla ipilimumab ile tedavi edilen metastatik mukozal melanomlu 71 hastanın değerlendirilmesi, ortalama 21,8 aylık takip süresinde% 12 yanıt oranı ve% 36 hastalık kontrol oranı bildirmiştir. Medyan progresyonsuz sağkalım 4,3 aydı ve medyan genel sağkalım 6,4 aydı (119).

Anti-PD-1 / PD-L1 ajanları, ilerlemiş mukozal melanomda da klinik etkinlik göstermiştir. Yakın tarihli bir retrospektif çok merkezli çalışma, 35 mukozal melanomlu hasta ve 25 akral melanomlu hasta dahil olmak üzere melanomun nadir alt tiplerinde anti-PD-1 ajanlarının etkinliğini değerlendirdi (120). Mukozal melanom hastalarının çoğunluğu (% 69) M1c hastalığına sahipti ve vahşi tip BRAF, NRAS ve KIT (% 74) vardı. Mukozal melanom alt grubu içinde, 8 kısmi yanıt (% 23) ve stabil hastalığı olan 7 hasta (% 20) vardı, ancak hiçbir tam yanıt gözlenmedi. Medyan progresyonsuz sağkalım 3,9 aydı ve medyan genel sağkalım 12,4 aydı (120). Toksisite nedeniyle tedavinin kesilmesini gerektiren sadece 2 hasta ile tedavi iyi tolere edildi. Bu çalışmaların küçük hasta sayılarıyla sınırlı olmasına rağmen, bu hastalığın nadir görülmesi göz önüne alındığında, PD-1 yolağı blokajının tolere edilebilir bir güvenlik profiliyle mukozal melanomda klinik etkinliği var gibi görünmektedir.

Bugüne kadar mukozal melanomda PD-1 blokajının en büyük analizinde, klinik çalışmalarda nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombine nivolumab ile tedavi edilen hastalar havuzlanmış bir analizde değerlendirildi (121). Nivolumab monoterapi analizine ilerlemiş mukozal melanomlu toplam 86 hasta dahil edildi ve kombinasyon tedavisi analizine mukozal melanomlu 35 hasta dahil edildi; ek olarak, bu hastalardaki sonuçlar, bu klinik çalışmalarda tedavi edilen kutanöz melanom hastalarının sonuçlarıyla karşılaştırıldı. Nivolumab monoterapisi ile gözlenen objektif yanıt oranı, mukozal melanom grubunda% 23,3 iken kutanöz melanom

grubunda% 40,9 idi. Medyan progresyonsuz sağkalım, mukozal ve kutanöz melanom grupları için sırasıyla 3.0 ay ve 6.2 aydı. Kombine nivolumab ve ipilimumab ile yanıt oranları, her iki melanom alt tipinde nivolumab monoterapisine göre daha yüksekti. Objektif yanıt oranı mukozal ve kutanöz melanom gruplarında sırasıyla% 37.1 ve% 60.4 idi ve medyan progresyonsuz sağkalım 11.7 aya karşı 5,9 aydı (121). İlginç bir şekilde, PD-L1 ekspresyonu mukozal ve kutanöz melanom grupları arasında farklılık gösterdi; daha az mukozal melanom hastası PD-L1 pozitiftir (sırasıyla nivolumab monoterapi grubunda ve kombinasyon grubunda ≥% 5 PD-L1 ekspresyonu ile% 17.4 ve% 28.6 ) kutanöz melanom popülasyonu ile karşılaştırıldığında (nivolumab monoterapisi ve kombinasyon gruplarında sırasıyla ≥% 5 PD-L1 ekspresyonu ile% 34,3 ve% 36,8). Genel olarak, yanıt oranları% 5 PD-L1 mukozal melanom grubunda daha yüksekti, ancak yine de yanıtlar hem monoterapi alan hem de kombinasyon tedavisi alan hastalar arasında <% 5 PD-L1 grubunda gözlendi. Kutanöz melanomda olduğu gibi, mukozal melanomda bir immün biyobelirteç olarak PD-L1 durumunun rolü belirsizliğini korumaktadır (121).

İmmünolojik kontrol noktası blokajı ve radyoterapi kombinasyonu ile sinerji potansiyeli önemli ölçüde dikkat çekmiştir (122).

**Sonuç**

Mukozal melanom, diğer melanom alt tiplerinden farklı klinik değerlendirmeler gerektiren benzersiz bir hastalıktır. Göz önünde bulundurulması gereken kritik faktörler arasında mukozal bağışıklık sistemi ve tolerojenik mikro ortamın hastalığın gelişimi ve ilerlemesi üzerindeki potansiyel etkisi yer alır. Etkili lokorejyonel kontrol, tam cerrahi rezeksiyonla elde edilebilir, ancak geniş negatif sınırlara ulaşmak zor olabilir. Bu nedenle adjuvan ortamda radyoterapi uygun olabilir; lezyonların çıkarılamayacağı durumlarda kesin radyoterapi düşünülmelidir. Agresif yerel yönetime rağmen, tekrarlayan hastalık yaygındır ve bu durumda tedavi zor olmaya devam etmektedir. BRAF ve KIT için rutin moleküler profilleme önerilir ve potansiyel hedefli tedavi seçeneklerini belirleyebilir. İmmünolojik kontrol noktası blokajı, ilerlemiş mukozal melanomda klinik etkinlik göstermiştir, ancak aktivite kutanöz melanomda gözlemlenene kıyasla daha düşük görünmektedir. Tek ajanlı kontrol noktası blokajına kıyasla daha yüksek yanıt oranları göz önüne alındığında, daha agresif tedavileri tolere edebilenlerde kombinasyon anti-PD-1 ve anti-CTLA-4 tedavisi tercih edilen yaklaşım olabilir.

Genel olarak, melanom alanında başka yerlerde yapılan dramatik terapötik ilerlemelere rağmen, mukozal melanomlu hastaların kötü prognozu, bu nadir hastalık alt kümesindeki laboratuvar ve klinik araştırma çabalarına vurgu yapmaya devam etti.

## Kaynaklar

1- Mihajlovic, M., Vlajkovic, S., Jovanovic, P., & Stefanovic, V. (2012). Primary mucosal melanomas: a comprehensive review. International journal of clinical and experimental pathology, 5(8), 739.

2- Cohen Goldemberg, D., Claudio Santos Thuler, L., & Cristina de Melo, A. (2019). An update on mucosal melanoma: future directions. Acta dermatovenerologica Croatica, 27(1), 11-11..

3- Tacastacas, J. D., Bray, J., Cohen, Y. K., Arbesman, J., Kim, J., Koon, H. B., ... & Gerstenblith, M. R. (2014). Update on primary mucosal melanoma. Journal of the American Academy of Dermatology, 71(2), 366-375.

**4-** Chang, A. E., Karnell, L. H., & Menck, H. R. (1998). The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 83(8), 1664-1678.

**5-** McLaughlin, C. C., Wu, X. C., Jemal, A., Martin, H. J., Roche, L. M., & Chen, V. W. (2005). Incidence of noncutaneous melanomas in the US. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 103(5), 1000-1007.

**6-** Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2016). Cancer statistics, 2016. CA: a cancer journal for clinicians, 66(1), 7-30.

**7-** Shoushtari, A. N., Bluth, M. J., Goldman, D. A., Bitas, C., Lefkowitz, R. A., Postow, M. A., ... & Fitzpatrick, L. J. (2017). Clinical features and response to systemic therapy in a historical cohort of advanced or unresectable mucosal melanoma. Melanoma research, 27(1), 57.

**8-** Pandey, M., Mathew, A., Abraham, E. K., Ahamed, I. M., & Nair, K. M. (1998). Primary malignant melanoma of the mucous membranes. European Journal of Surgical Oncology (EJSO), 24(4), 303-307.

**9-** Sutherland, C. M., Chmiel, J. S., Henson, D. E., & Winchester, D. P. (1994). Patient characteristics, methods of diagnosis, and treatment of mucous membrane melanoma in the United States of America. Journal of the American College of Surgeons, 179(5), 561-566.

**10-** Garland, C. F., Garland, F. C., & Gorham, E. D. (2003). Epidemiologic evidence for different roles of ultraviolet A and B radiation in melanoma mortality rates. Annals of epidemiology, 13(6), 395-404.

**11-** Cazenave, H., Maubec, E., Mohamdi, H., Grange, F., Bressac-de Paillerets, B., Demenais, F., & Avril, M. F. (2013). Genital and anorectal mucosal melanoma is associated with cutaneous melanoma in patients and in families. British Journal of Dermatology, 169(3), 594-599.

12- Dahlgren, L., Schedvins, K., Kanter-Lewensohn, L., Dalianis, T., & Ragnarsson-Olding, B. K. (2005). Human papilloma virus (HPV) is rarely detected in malignant melanomas of sun sheltered mucosal membranes. Acta Oncologica, 44(7), 694-699.

13Lundberg, R., BRYTTING, M., Dahlgren, L., Kanter-Lewensohn, L., Schloss, L., Dalianis, T., & Ragnarsson-Olding, B. (2006). Human herpes virus DNA is rarely detected in non-UV light-associated primary malignant melanomas of mucous membranes. Anticancer research, 26(5B), 3627-3631.

14- Giraud, G., Ramqvist, T., Ragnarsson-Olding, B., & Dalianis, T. (2008). DNA from BK virus and JC virus and from KI, WU, and MC polyomaviruses as well as from simian virus 40 is not detected in non-UV-light-associated primary malignant melanomas of mucous membranes. Journal of clinical microbiology, 46(11), 3595-3598.

15- Holmstrom, M., & Lund, V. J. (1991). Malignant melanomas of the nasal cavity after occupational exposure to formaldehyde. Occupational and Environmental Medicine, 48(1), 9-11..

16- Thompson, L. D., Wieneke, J. A., & Miettinen, M. (2003). Sinonasal tract and nasopharyngeal melanomas: a clinicopathologic study of 115 cases with a proposed staging system. The American journal of surgical pathology, 27(5), 594-611.

17- AXEIX, T., & HEDIN, C. A. (1982). Epidemiologic study of excessive oral melanin pigmentation with special reference to the influence of tobacco habits. European Journal of Oral Sciences, 90(6), 434-442.

18- Aoki, H., Yamada, Y., Hara, A., & Kunisada, T. (2009). Two distinct types of mouse melanocyte: differential signaling requirement for the maintenance of non-cutaneous and dermal versus epidermal melanocytes. Development, 136(15), 2511-2521.

19- Furney, S. J., Turajlic, S., Stamp, G., Nohadani, M., Carlisle, A., Thomas, J. M., ... & Larkin, J. (2013). Genome sequencing of mucosal melanomas reveals that they are driven by distinct mechanisms from cutaneous melanoma. The Journal of pathology, 230(3), 261-269.

20- Alexandrov, L. B., Nik-Zainal, S., Wedge, D. C., Aparicio, S. A., Behjati, S., Biankin, A. V., ... & Boyault, S. (2013). Erratum: Signatures of mutational processes in human cancer (Nature (2013) 500 (415-421. Nature, 502(7470), 258.

**21-** Krauthammer, M., Kong, Y., Ha, B. H., Evans, P., Bacchiocchi, A., McCusker, J. P., ... & Ariyan, S. (2012). Exome sequencing identifies recurrent somatic RAC1 mutations in melanoma. Nature genetics, 44(9), 1006-1014..

**22-** Curtin, J. A., Fridlyand, J., Kageshita, T., Patel, H. N., Busam, K. J., Kutzner, H., ... & Pinkel, D. (2005). Distinct sets of genetic alterations in melanoma. New England Journal of Medicine, 353(20), 2135-2147.

23- Davies, H., Bignell, G. R., Cox, C., Stephens, P., Edkins, S., Clegg, S., ... & Davis, N. (2002). Mutations of the BRAF gene in human cancer. Nature, 417(6892), 949-954.

24- Poynter, J. N., Elder, J. T., Fullen, D. R., Nair, R. P., Soengas, M. S., Johnson, T. M., ... & Gruber, S. B. (2006). BRAF and NRAS mutations in melanoma and melanocytic nevi. Melanoma research, 16(4), 267-273.

25- Maldonado, J. L., Fridlyand, J., Patel, H., Jain, A. N., Busam, K., Kageshita, T., ... & Bastian, B. C. (2003). Determinants of BRAF mutations in primary melanomas. Journal of the National Cancer Institute, 95(24), 1878-1890.

26- Curtin, J. A., Busam, K., Pinkel, D., & Bastian, B. C. (2006). Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. Journal of clinical oncology, 24(26), 4340-4346..

27- Beadling, C., Jacobson-Dunlop, E., Hodi, F. S., Le, C., Warrick, A., Patterson, J., ... & Rubin, B. P. (2008). KIT gene mutations and copy number in melanoma subtypes. Clinical Cancer Research, 14(21), 6821-6828.

28-Van Raamsdonk, C. D., Bezrookove, V., Green, G., Bauer, J., Gaugler, L., O'Brien, J. M., ... & Bastian, B. C. (2009). Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi. Nature, 457(7229), 599-602.

29- Van Raamsdonk, C. D., Griewank, K. G., Crosby, M. B., Garrido, M. C., Vemula, S., Wiesner, T., ... & Sozen, M. M. (2010). Mutations in GNA11 in uveal melanoma. New England Journal of Medicine, 363(23), 2191-2199.

30- Sheng, X., Kong, Y., Li, Y., Zhang, Q., Si, L., Cui, C., ... & Wang, X. (2016). GNAQ and GNA11 mutations occur in 9.5% of mucosal melanoma and are associated with poor prognosis. European journal of cancer, 65, 156-163.

31- Yoo, J. H., Shi, D. S., Grossmann, A. H., Sorensen, L. K., Tong, Z., Mleynek, T. M., ... & Zhu, J. (2016). ARF6 is an actionable node that orchestrates oncogenic GNAQ signaling in uveal melanoma. Cancer cell, 29(6), 889-904..

32- Dupin, E., & Le Douarin, N. M. (2003). Development of melanocyte precursors from the vertebrate neural crest. Oncogene, 22(20), 3016-3023.

33- Goldgeier, M. H., Klein, L. E., Klein-Angerer, S., Moellmann, G., & Nordlund, J. J. (1984). The distribution of melanocytes in the leptomeninges of the human brain. Journal of investigative dermatology, 82(3), 235-238.

34- Mackintosh, J. A. (2001). The antimicrobial properties of melanocytes, melanosomes and melanin and the evolution of black skin. Journal of theoretical biology, 211(2), 101-113..

35- Plonka, P. M., Passeron, T., Brenner, M., Tobin, D. J., Shibahara, S., Thomas, A., ... & Nordlund, J. J. (2009). What are melanocytes really doing all day long…?. Experimental dermatology, 18(9), 799-819.

36- Sánchez, R. B., de Unamuno Bustos, B., Mira, M. N., & Estrada, R. B. (2015). Mucosal melanoma: an update. Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition), 106(2), 96-103.

37- Ascierto, P. A., Accorona, R., Botti, G., Farina, D., Fossati, P., Gatta, G., ... & Ravanelli, M. (2017). Mucosal melanoma of the head and neck. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 112, 136-152.

38- Gershenwald, J. E., Scolyer, R. A., Hess, K. R., Sondak, V. K., Long, G. V., Ross, M. I., ... & Haydu, L. E. (2017). Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA: a cancer journal for clinicians, 67(6), 472-492..

39- Amin, M. B., Greene, F. L., Edge, S. B., Compton, C. C., Gershenwald, J. E., Brookland, R. K., ... & Winchester, D. P. (2017). The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. CA: a cancer journal for clinicians, 67(2), 93-99.

40- Capizzi, P. J., & Donohue, J. H. (1994). Metastatic melanoma of the gastrointestinal tract: a review of the literature. Comprehensive therapy, 20(1), 20-23.

41- Seetharamu, N., Ott, P. A., & Pavlick, A. C. (2010). Mucosal melanomas: a case-based review of the literature. The oncologist, 15(7), 772.

42- Takagi, M., Ishikawa, G., & Mori, W. (1974). Primary malignant melanoma of the oral cavity in Japan. With special reference to mucosal melanosis. Cancer, 34(2), 358-370..

43- Tanaka, N., Amagasa, T., Iwaki, H., Shioda, S., Takeda, M., Ohashi, K., & Reck, S. F. (1994). Oral malignant melanoma in Japan. Oral surgery, oral medicine, oral pathology, 78(1), 81-90.

44- Yanagi, K., Haneji, N., Ishimaru, N., Hamano, H., & Hayashi, Y. (1996). Immunopathological analysis of mucosal melanocyte distribution in the human lower lip of the elderly. Pathobiology, 64(3), 156-160.

45- Hicks, M. J., & Flaitz, C. M. (2000). Oral mucosal melanoma: epidemiology and pathobiology. Oral oncology, 36(2), 152-169.

46- Manolidis, S., & Donald, P. J. (1997). Malignant mucosal melanoma of the head and neck: review of the literature and report of 14 patients. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 80(8), 1373-1386..

47- Aguas, S. C., Quarracino, M. C., Lence, A. N., & Lanfranchi-Tizeira, H. E. (2009). Primary melanoma of the oral cavity: ten cases and review of 177 cases from literature. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 14(6), E265-71.

48- Patel, S. G., Prasad, M. L., Escrig, M., Singh, B., Shaha, A. R., Kraus, D. H., ... & Shah, J. P. (2002). Primary mucosal malignant melanoma of the head

and neck. Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck, 24(3), 247-257.

49- Owens, J. M., Roberts, D. B., & Myers, J. N. (2003). The role of postoperative adjuvant radiation therapy in the treatment of mucosal melanomas of the head and neck region. Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery, 129(8), 864-868..

50- Benlyazid, A., Thariat, J., Temam, S., Malard, O., Florescu, C., Choussy, O., ... & Toussaint, B. (2010). Postoperative radiotherapy in head and neck mucosal melanoma: a GETTEC study. Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery, 136(12), 1219-1225.

51- Bisceglia, M., Perri, F., Tucci, A., Tardio, M., Panniello, G., Vita, G., & Pasquinelli, G. (2011). Primary malignant melanoma of the esophagus: a clinicopathologic study of a case with comprehensive literature review. Advances in anatomic pathology, 18(3), 235-252..

52- Sabanathan, S., Eng, J., & Pradhan, G. N. (1989). Primary malignant melanoma of the esophagus. American journal of Gastroenterology, 84(12)..

53- Iwanuma, Y., Tomita, N., Amano, T., Isayama, F., Tsurumaru, M., Hayashi, T., & Kajiyama, Y. (2012). Current status of primary malignant melanoma of the esophagus: clinical features, pathology, management and prognosis. Journal of gastroenterology, 47(1), 21-28..

54- Jelincic, Z., Jakic-Razumovic, J., Petrovic, I., Cavcic, A. M., Unušic, J., & Trotic, R. (2005). Primary malignant melanoma of the stomach. Tumori Journal, 91(2), 201-203.

55- Ravi, A. (2008). Primary gastric melanoma: a rare cause of upper gastrointestinal bleeding. Gastroenterology & hepatology, 4(11), 795.

56- Amar, A., Jougon, J., Edouard, A., Laban, P., Marry, J. P., & Hillion, G. (1992). Primary malignant melanoma of the small intestine. Gastroenterologie clinique et biologique, 16(4), 365.

57- Coté, T. R., & Sobin, L. H. (2009). Primary melanomas of the esophagus and anorectum: epidemiologic comparison with melanoma of the skin. Melanoma research, 19(1), 58-60.

58- Iddings, D. M., Fleisig, A. J., Chen, S. L., Faries, M. B., & Morton, D. L. (2010). Practice patterns and outcomes for anorectal melanoma in the USA, reviewing three decades of treatment: is more extensive surgical resection beneficial in all patients?. Annals of surgical oncology, 17(1), 40-44.

59- Zhang, S., Gao, F., & Wan, D. (2010). Effect of misdiagnosis on the prognosis of anorectal malignant melanoma. Journal of cancer research and clinical oncology, 136(9), 1401-1405..

60- Chute, D. J., Cousar, J. B., & Mills, S. E. (2006). Anorectal malignant melanoma: morphologic and immunohistochemical features. American journal of clinical pathology, 126(1), 93-100.

61- Hillenbrand, A., Barth, T. F. E., Henne-Bruns, D., & Formentini, A. (2008). Anorectal amelanotic melanoma. Colorectal Disease, 10(6), 612-615.5.

62- Zhou, H. T., Zhou, Z. X., Zhang, H. Z., Bi, J. J., & Ping, Z. H. A. O. (2010). Wide local excision could be considered as the initial treatment of primary anorectal malignant melanoma. Chinese medical journal, 123(5), 585-588.

63- Weyandt, G. H., Eggert, A. O., Houf, M., Raulf, F., Bröcker, E. B., & Becker, J. C. (2003). Anorectal melanoma: surgical management guidelines according to tumour thickness. British journal of cancer, 89(11), 2019-2022.

64- Kelly, P., Zagars, G. K., Cormier, J. N., Ross, M. I., & Guadagnolo, B. A. (2011). Sphincter-sparing local excision and hypofractionated radiation therapy for anorectal melanoma: a 20-year experience. Cancer, 117(20), 4747-4755.

65- Khalid, U., Saleem, T., Imam, A. M., & Khan, M. R. (2011). Pathogenesis, diagnosis and management of primary melanoma of the colon. World journal of surgical oncology, 9(1), 1-9..

66- Kenney, B., Dotto, J., Homer, R., Shafi, N., & Davydova, L. (2007). Primary malignant melanoma of the transverse colon: report of a case and review of the literature. International journal of surgical pathology, 15(4), 401-407.

67- Smith, N. E., Taube, J. M., Warczynski, T. M., Collier, K. D., & Pawlik, T. M. (2012). Primary biliary tract melanoma: Report of a case and review of the literature. International journal of surgery case reports, 3(9), 441-444.

68- Gligorijevic, J., Zivkovic, V., Djordjevic, B., & Dimov, I. (2011). Primary gallbladder melanoma in dysplastic nevus syndrome: report of case and literature review. Turk J Gastroenterol, 22(6), 626-630..

69- Velez, A. F., Penetrante, R. B., Spellman Jr, J. E., Orozco, A., & Karakousis, C. P. (1995). Malignant melanoma of the gallbladder: report of a case and review of the literature. The American Surgeon, 61(12), 1095.

70- Leiter, U., Meier, F., Schittek, B., & Garbe, C. (2004). The natural course of cutaneous melanoma. Journal of surgical oncology, 86(4), 172-178.

71- Willson, J. K. V., Albert, D. M., Diener-West, M., McCaffrey, L., Moy, C. S., & Scully, R. E. (2001). Collaborative Ocular Melanoma Study Group: Assessment of metastatic disease status at death in 435 patients with large choroidal melanoma in the Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS): COMS report No. 15. Arch Ophthalmol, 119(5), 670-676..

72- DeMatos, P., Tyler, D. S., & Seigler, H. F. (1998). Malignant melanoma of the mucous membranes: a review of 119 cases. Annals of surgical oncology, 5(8), 733-742..

73- Terada, T., Saeki, N., Toh, K., Uwa, N., Sagawa, K., Mouri, T., & Sakagami, M. (2007). Primary malignant melanoma of the larynx: a case report and literature review. Auris Nasus Larynx, 34(1), 105-110.

74- Goldman, J. L., Lawson, W., Zak, F. G., & Roffman, J. D. (1972). The presence of melanocytes in the human larynx. The Laryngoscope, 82(5), 824-835..

75-- Reddy, V. S., Mykytenko, J., Giltman, L. I., & Mansour, K. A. (2007). Primary malignant melanoma of the lung: review of literature and report of a case. The American Surgeon, 73(3), 287-289.

76- Pan, X. D., Zhang, B., Guo, L. C., Gu, D. M., Mao, Y. Q., Jie, L. I., ... & Ling, W. A. N. G. (2010). Primary malignant melanoma of the lung in the elderly: case report and literature review. Chinese medical journal, 123(13), 1815-1817.

77- Taboada, C. F., McMurray, J. D., Jordan, R. A., & Seybold, W. D. (1972). Primary melanoma of the lung. Chest, 62(5), 629-631.

78- Sugiyama, V. E., Chan, J. K., Shin, J. Y., Berek, J. S., Osann, K., & Kapp, D. S. (2007). Vulvar melanoma: a multivariable analysis of 644 patients. Obstetrics & Gynecology, 110(2), 296-301.

79- Weinstock, M. A. (1994). Malignant melanoma of the vulva and vagina in the United States: patterns of incidence and population-based estimates of survival. American journal of obstetrics and gynecology, 171(5), 1225-1230..

80- Ragnarsson-Olding, B. K., Kanter-Lewensohn, L. R., Lagerlöf, B., Nilsson, B. R., & Ringborg, U. K. (1999). Malignant melanoma of the vulva in a nationwide, 25-year study of 219 Swedish females: clinical observations and histopathologic features. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 86(7), 1273-1284.

81- Verschraegen, C. F., Benjapibal, M., Supakarapongkul, W., Levy, L. B., Ross, M., Atkinson, E. N., ... & Legha, S. S. (2001). Vulvar melanoma at the MD Anderson Cancer Center: 25 years later. International Journal of Gynecologic Cancer, 11(5).

82- Piura, B. (2008). Management of primary melanoma of the female urogenital tract. The lancet oncology, 9(10), 973-981.

83- Gungor, T., Altinkaya, S. O., Ozat, M., Bayramoglu, H., & Mollamahmutoglu, L. (2009). Primary malignant melanoma of the female genital tract. Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology, 48(2), 169-175.

84- Reid, G. C., Schmidt, R. W., Roberts, J. A., Hopkins, M. P., Barrett, R. J., & Morley, G. W. (1989). Primary melanoma of the vagina: a clinicopathologic analysis. Obstetrics and gynecology, 74(2), 190-199.

85- Frumovitz, M., Etchepareborda, M., Sun, C. C., Soliman, P. T., Eifel, P. J., Levenback, C. F., & Ramirez, P. T. (2010). Primary malignant melanoma of the vagina. Obstetrics & Gynecology, 116(6), 1358-1365..

86- Buchanan, D. J., Schlaerth, J., & Kurosaki, T. (1998). Primary vaginal melanoma: thirteen-year disease-free survival after wide local excision and review of recent literature. American journal of obstetrics and gynecology, 178(6), 1177-1184..

87- Pusceddu, S., Bajetta, E., Carcangiu, M. L., Formisano, B., Ducceschi, M., & Buzzoni, R. (2012). A literature overview of primary cervical malignant melanoma: an exceedingly rare cancer. Critical reviews in oncology/hematology, 81(2), 185-195.

88- Cantuaria, G., Angioli, R., Nahmias, J., Estape, R., & Penalver, M. (1999). Primary malignant melanoma of the uterine cervix: case report and review of the literature. Gynecologic oncology, 75(1), 170-174.

89- DiMARCO, D. S., DiMARCO, C. S., Zincke, H., Webb, M. J., Keeney, G. L., Bass, S., & Lightner, D. J. (2004). Outcome of surgical treatment for primary malignant melanoma of the female urethra. The Journal of urology, 171(2), 765-767.

90- Gupta, R., Bhatti, S. S., Dinda, A. K., & Singh, M. K. (2007). Primary melanoma of the urethra: a rare neoplasm of the urinary tract. International Urology and Nephrology, 39(3), 833-836.

91- Nakamoto, T., Inoue, Y., Ueki, T., Niimi, N., & Iwasaki, Y. (2007). Primary amelanotic malignant melanoma of the female urethra. International journal of urology, 14(2), 153-155.

92- Pacella, M., Gallo, F., Gastaldi, C., Ambruosi, C., & Carmignani, G. (2006). Primary malignant melanoma of the bladder. International Journal of Urology, 13(5), 635-637.

93- Khalbuss, W. E., Hossain, M., & Elhosseiny, A. (2001). Primary malignant melanoma of the urinary bladder diagnosed by urine cytology: a case report. Acta cytologica, 45(4), 631-635..

94- Efesoy, O., & Cayan, S. (2011). Bladder metastasis of malignant melanoma: a case report and review of literature. Medical Oncology, 28(1), 667-669.

95- Carvajal, R. D., Spencer, S. A., & Lydiatt, W. (2012). Mucosal melanoma: a clinically and biologically unique disease entity. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 10(3), 345-356.

**96-** Lee, S. P., Shimizu, K. T., Tran, L. M., Juillard, G., & Calcaterra, T. C. (1994). Mucosal melanoma of the head and neck: the impact of local control on survival. The Laryngoscope, 104(2), 121-126.

97- Wada, H., Nemoto, K., Ogawa, Y., Hareyama, M., Yoshida, H., Takamura, A., ... & Yamada, S. (2004). A multi-institutional retrospective analysis of external radiotherapy for mucosal melanoma of the head and neck in

Northern Japan. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 59(2), 495-500.

**98-** Christopherson, K., Malyapa, R. S., Werning, J. W., Morris, C. G., Kirwan, J., & Mendenhall, W. M. (2015). Radiation therapy for mucosal melanoma of the head and neck. American Journal of Clinical Oncology, 38(1), 87-89.

**99-** Zenda, S., Kawashima, M., Nishio, T., Kohno, R., Nihei, K., Onozawa, M., ... & Ogino, T. (2011). Proton beam therapy as a nonsurgical approach to mucosal melanoma of the head and neck: a pilot study. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 81(1), 135-139.

100- Lian, B., Si, L., Cui, C., Chi, Z., Sheng, X., Mao, L., ... & Guo, J. (2013). Phase II randomized trial comparing high-dose IFN-α2b with temozolomide plus cisplatin as systemic adjuvant therapy for resected mucosal melanoma. Clinical Cancer Research, 19(16), 4488-4498.

101- Moreno, M. A., Roberts, D. B., Kupferman, M. E., DeMonte, F., El-Naggar, A. K., Williams, M., ... & Hanna, E. Y. (2010). Mucosal melanoma of the nose and paranasal sinuses, a contemporary experience from the MD Anderson Cancer Center. Cancer, 116(9), 2215-2223.

**102-** Kelly, P., Zagars, G. K., Cormier, J. N., Ross, M. I., & Guadagnolo, B. A. (2011). Sphincter-sparing local excision and hypofractionated radiation therapy for anorectal melanoma: a 20-year experience. Cancer, 117(20), 4747-4755.

**103-** Ballo, M. T., Gershenwald, J. E., Zagars, G. K., Lee, J. E., Mansfield, P. F., Strom, E. A., ... & Ross, M. I. (2002). Sphincter-sparing local excision and adjuvant radiation for anal-rectal melanoma. Journal of clinical oncology, 20(23), 4555-4558.

**104-** Leitao, M. M., Cheng, X., Hamilton, A. L., Siddiqui, N. A., Jurgenliemk-Schulz, I., Mahner, S., ... & Freyer, G. (2014). Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for vulvovaginal melanomas. International Journal of Gynecologic Cancer, 24(Supp 3).

105- Chang, W., Lee, S. J., Park, S., Choi, M. K., Hong, J. Y., Kim, Y. S., ... & Lee, J. (2013). Effect of paclitaxel/carboplatin salvage chemotherapy in noncutaneous versus cutaneous metastatic melanoma. Melanoma Research, 23(2), 147-151..

**106-** Yi, J. H., Yi, S. Y., Lee, H. R., Lee, S. I., Lim, D. H., Kim, J. H., ... & Lee, J. (2011). Dacarbazine-based chemotherapy as first-line treatment in noncutaneous metastatic melanoma: multicenter, retrospective analysis in Asia. Melanoma research, 21(3), 223-227.

**107-** Bartell, H. L., Bedikian, A. Y., Papadopoulos, N. E., Dett, T. K., Ballo, M. T., Myers, J. N., ... & Kim, K. B. (2008). Biochemotherapy in patients with advanced head and neck mucosal melanoma. Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck, 30(12), 1592-1598.

**108-** Kim, K. B., Sanguino, A. M., Hodges, C., Papadopoulos, N. E., Eton, O., Camacho, L. H., ... & Gershenwald, J. E. (2004). Biochemotherapy in patients with metastatic anorectal mucosal melanoma. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 100(7), 1478-1483.

109- Carvajal, R. D., Antonescu, C. R., Wolchok, J. D., Chapman, P. B., Roman, R. A., Teitcher, J., ... & Pavlick, A. C. (2011). KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. Jama, 305(22), 2327-2334.

110- Hodi, F. S., Corless, C. L., Giobbie-Hurder, A., Fletcher, J. A., Zhu, M., Marino-Enriquez, A., ... & O'Day, S. J. (2013). Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. Journal of clinical oncology, 31(26), 3182.

**111-** Guo, J., Si, L., Kong, Y., Flaherty, K. T., Xu, X., Zhu, Y., ... & Cui, C. (2011). Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification. Journal of clinical oncology, 29(21), 2904-2909.

**112-** Carvajal, R. D., Hamid, O., & Antonescu, C. R. (2014). Selecting patients for KIT inhibition in melanoma. In Molecular Diagnostics for Melanoma (pp. 137-162). Humana Press, Totowa, NJ..

113- Minor, D. R., Kashani-Sabet, M., Garrido, M., O'Day, S. J., Hamid, O., & Bastian, B. C. (2012). Sunitinib therapy for melanoma patients with KIT mutations. Clinical cancer research, 18(5), 1457-1463.

114- Woodman, S. E., Trent, J. C., Stemke-Hale, K., Lazar, A. J., Pricl, S., Pavan, G. M., ... & Ivan, D. (2009). Activity of dasatinib against L576P KIT mutant melanoma: molecular, cellular, and clinical correlates. Molecular cancer therapeutics, 8(8), 2079-2085..

115- Quintás-Cardama, A., Lazar, A. J., Woodman, S. E., Kim, K., Ross, M., & Hwu, P. (2008). Complete response of stage IV anal mucosal melanoma expressing KIT Val560Asp to the multikinase inhibitor sorafenib. Nature clinical practice Oncology, 5(12), 737-740.

**116-** Si, L., Xu, X., Kong, Y., Flaherty, K. T., Chi, Z., Cui, C., ... & Guo, J. (2012). Major response to everolimus in melanoma with acquired imatinib resistance. Journal of Clinical Oncology, 30(4), e37-e40..

**117-** Carvajal, R. D., Lawrence, D. P., Weber, J. S., Gajewski, T. F., Gonzalez, R., Lutzky, J., ... & Sullivan, R. J. (2015). Phase II study of nilotinib in melanoma harboring KIT alterations following progression to prior KIT inhibition. Clinical Cancer Research, 21(10), 2289-2296.

118- Lerner, B. A., Stewart, L. A., Horowitz, D. P., & Carvajal, R. D. (2017). Mucosal melanoma: new insights and therapeutic options for a unique and aggressive disease.

119- Del Vecchio, M., Di Guardo, L., Ascierto, P. A., Grimaldi, A. M., Sileni, V. C., Pigozzo, J., ... & Ferrucci, P. F. (2014). Efficacy and safety of ipilimumab 3 mg/kg in patients with pretreated, metastatic, mucosal melanoma. European Journal of Cancer, 50(1), 121-127.

**120-** Shoushtari, A. N., Munhoz, R. R., Kuk, D., Ott, P. A., Johnson, D. B., Tsai, K. K., ... & Gangadhar, T. C. (2016). The efficacy of anti-PD-1 agents in acral and mucosal melanoma. Cancer, 122(21), 3354-3362.

**121-** D'Angelo, S. P., Larkin, J., Sosman, J. A., Lebbé, C., Brady, B., Neyns, B., ... & Savage, K. J. (2017). Efficacy and safety of nivolumab alone or in combination with ipilimumab in patients with mucosal melanoma: a pooled analysis. Journal of Clinical Oncology, 35(2), 226.

**122-** Schiavone, M. B., Broach, V., Shoushtari, A. N., Carvajal, R. D., Alektiar, K., Kollmeier, M. A., ... & Leitao Jr, M. M. (2016). Combined immunotherapy and radiation for treatment of mucosal melanomas of the lower genital tract. Gynecologic oncology reports, 16, 42-46.

# Bölüm 4

## ÇOCUKLARDA İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARI VE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

*Emine YURDAKUL ERTÜRK*[1]

1 Dr. Öğretim Üyesi, Ordu Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üriner sistemi böbrekler, idrarı böbreklerden idrar torbasına taşıyan üreterler, idrarın toplandığı mesane ve idrarın dışarı atıldığı üretra oluşturur. Büyük çoğunlukla bakteriler olmak üzere, virüsler, mantarlar veya parazitlerin üriner sistemin bu bölümlerinden birinde bulunması idrar yolu enfeksiyonu (İYE) olarak tanımlanır (Hansson ve Jodal, 2004). İdrar yolu enfeksiyonları çocuklarda en sık görülen bakteriyel enfeksiyonlar olup akut ve kronik morbiditeye neden olurlar. İYE'ler ateş, dizüri ve yan ağrısı gibi kısa süreli morbidite yanında etkilenen çocukların yaklaşık %5'inde kalıcı böbrek yaralanması gibi uzun vadeli sorunlara da neden olmaktadırlar (Coulthard ve ark. 1997; Wennerstrom, 2000) Bu nedenle İYE'lerde, hızlı tanı ve tedaviye hemen başlanması son derece önemlidir.

Vezikoüreteral reflü (VUR) işeme sırasında üreterovezikal bileşkedeki valv mekanizmasının yetersiz çalışması nedeniyle idrarın üreter ve böbreğe geri kaçmasıdır. İYE geçiren çocukların %20-50'sinde VUR olduğu bildirilmiştir (Orellana ve ark. 2004). VUR'u olan ve tekrarlayan İYE geçiren çocuklarda kronik böbrek yetmezliği (KBY), hipertansiyon (HT) ve son dönem böbrek hastalığı (SDBH) riskinin arttığı bilinmektedir (Paintsil, 2013). Bu nedenle de bu hastalara 40 yıl öncesi bilgiler ışığında agresif görüntüleme yöntemleri, profilaktik ilaç, cerrahi tedavi gibi yaklaşımlar uygulanmaktaydı. Ancak son 20 yıldaki çalışmalarda VUR olup KBY geliştiren, SDBH'na giren bazı hastalar takip edildiğinde, bunların izole reflüsü olan hastalar olmadığı, böbrek hasarının intrauterin hayattaki displazi ile ilişkili olduğu görsterilmiştir (Coelho ve ark. 2007; Montini ve ark 2011). Edinilen bu yeni bilgiler çocuklarda İYE'ye yaklaşımda farklılıklara neden olmuştur. İngiltere National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Amerika Pediyatri Akademisi (AAP) ve İtalyan Pediyatrik Nefroloji Derneği tarafından geliştirilen ve güncellenen kılavuzlar İYE'de agresif görüntüleme yapılmasından, profilaktik antibiyotiklerin gelişigüzel kullanımından ziyade, hedefe yönelik bir yaklaşım gerekliliği üzerinde durmaktadır. (Subcommittee, 2016; NICE, 2018; Ammenti, 2000)

**Tanım ve Sınıflama**

İdrar yolu enfeksiyonu idrarda anlamlı sayıda bakteri bulunması veya kontamine olmadan alınmış idrar örneğinde tek tip bakteri izole edilmesi olarak tanımlanır. Üriner sistem distal üretra dışında sterildir. İYE alt idrar yolu enfeksiyonu (mesane ve üretranın iltihabı) ve üst idrar yolu enfeksiyonu (böbrek ve üreterlerin iltihabı) olmak üzere iki grupta incelenmektedirler (Hansson ve Jodal, 2004).

**Bakteriüri:** İdrar alınma yöntemine göre değişmekle birlikte İşeme ile alınan orta idrarda $>10^5$ koloni varlığıdır.

**Piyüri:** İdrar mikroskobisinde santrifüje idrarda hpf'de 5 ve daha fazla lökosit (yaklaşık 25 BK/µL) ya da sayım kamerasında 10 lökosit/µL olmasıdır.

**Akut piyelonefrit:** Renal parankime bakteriyel invazyonun olduğu enfeksiyondur. (Hansson ve Jodal, 2004).

**Akut sistit:** Mesane yüzeyine sınırlı bakteriyel invazyondur. (Hansson ve Jodal, 2004).

**Semptomatik İYE:** Belirgin bakteriüri ve semptom varlığıdır.

**Asemptomatik bakteriüri:** Klinik belirtiler olmaksızın idrar kültüründe üreme olmasıdır. Rutin taramalar ya da riskli çocukların (nörojen mesanesi olan, aralıklı temiz kateterizasyon uygulanan çocuklar gibi) takibi sırasında alınan idrar kültürlerinde görülür.

**Rekürren İYE:** 5 yıl içinde 3'den fazla İYE varlığıdır (reenfeksiyon)

**İYE relapsı:** Aynı mikroorganizma ile İYE tekrarıdır.

**Gizli İYE:** Belirgin bakteriüri ve sorgulamada hafif semptom varlığıdır.

**Komplike İYE:** Altta yatan hazırlayıcı bir faktör; fonksiyonel ya da yapısal-anatomik bozukluk, obstrüksiyon, cerrahi ya da enstrümental girişim varlığı, klinik olarak yüksek ateş, toksik ve hasta görünüm, inatçı kusma ve dehidratasyon varlığıdır (Linshaw, 1996; Hansson ve Jodal, 2004).

**Unkomplike İYE:** Herhangi bir patoloji veya bozukluk olmaksızın İYE varlığıdır.

**Atipik İYE:**

- Ciddi derecede hastalık hali
- İdrar çıkışında azalma
- Karında veya mesanede ele gelen kitle
- Serum kreatinin düzeyinde yükselme
- Septisemi varlığı
- *E.coli* dışında bir üropatojen tespit edilmesi
- Antibioterapiye 48 saat içerisinde yanıt alınamaması (NICE, 2018)

**Tekrarlayan İYE:**

- ≥ 2 kez üst İYE

- 1 kez üst İYE ve ≥ 1 alt İYE
- ≥ 3 kez alt İYE geçirilmiş olmalısıdır (NICE, 2018)

**Epidemiyoloji**

İYE hayatın ilk 1 yılında diğer yaş dönemlerine göre daha fazla görülmektedir. İlk 6 ayda erkeklerde, daha sonraki aylarda ise kızlarda sıktır. Erkek /kız oranı ilk 1 yaşta 2.8-5,4/1 iken; 1 yaşından sonra 1/10 olarak tespit edilmiştir. İki ayrı yaş döneminde (0-1 yaş ve tuvalet eğitimi olan 2-4 yaşta) pik yapar, adölesan kızlarda da artış gösterir. (Stark, 1997). Çocukluk çağındaki kızların %8'i, erkeklerin ise %2'sinde İYE görülür. Bunun sebebi kızlarda üretranın daha kısa oluşu ve fekal bulaş ile asendan enfeksiyonun kolaylıkla oluşmasıdır. Altı aydan küçük erkek çocuklarda görülme sıklığının sünnet olmayanlarda; sünnet olanlara oranla 10 kat daha yüksek saptandığı bildirilmiştir (Schoen ve ark. 2000). İYE'nin ırklara göre dağılımında ise Hispanik ve beyaz çocuklarda; siyahi çocuklara göre 2-4 kat daha fazla görülmektedir (Balighian ve Burke, 2018).

Rekürrens oranı kızlarda %30, erkeklerde %15-20'dir (Korbel ve ark. 2017). Bu tekrarların yaklaşık % 17,5'i ilk enfeksiyondan sonraki ilk 3 ayda ve % 53'ü ilk ataktan 9 ila 12 ay sonra meydana gelir (Kosmeri ve ark. 2019). Renal skar, VUR, işeme bozukluğu, kabızlık varlığı ve 6 aydan küçük olma nüksler için riks faktörleridir (Bensman, 2009).

**Etiyoloji**

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE), çocuklarda en sık görülen bakteriyel enfeksiyonlardır. Enterobacteriaceae ailesinden gram negatif enterik bakteriler tüm yaş grubundaki çocuklarda İYE'lerin çoğuna neden olur. Bu ailenin üyesi olan *Escherichia. coli (E. coli)* olguların %80-90'ından sorumludur. En sık görülen serotipler ise 1,2,4,6,7,8,16,18,25,75 dir (Orskov ve ark. 1982). Daha az sıklıkla etken olan *Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter, Citrobacter* ve *Morganella morganii* diğer gram negatif bakterilerdir. *Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus saprophyticus, Enterococcus faecalis, Grup B Streptococcus* nadiren etken olan gram pozitif bakterilerdir (Simões E Silva ve ark. 2020). Yenidoğanlardaki İYE'lerde genellikle etken *Grup B Streptococcus* iken, *Staphylococcus saprophyticus* tipik olarak adölesan kızlarda görülür (Abrahamsson ve ark 1993). *Adenovirus, enterovirus, coxsackievirus, echovirus* gibi virüsler ve mantarlardan *candida* türleri de İYE etkeni olabilirler. Viral etkenlerle oluşan İYE alt üriner sisteme sınırlı kalır. Altta yatan immunsupresyon, uzun süre geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve kalıcı üriner katater gibi predispozan faktör varlığında mantarlara bağlı idrar yolu enfeksiyonu gelişebilir (Kauffman ve ark. 2000).

**Patogenez**

İYE patogenezine ait bilgiler son 20 yılda bu hastalık konusundaki bilgilerin gelişimine katkıda bulunmuştur. İYE'nin oluşmasında ve ciddiyetinde mikrobiyolojik özellikler ve konağa ait faktörler belirleyicidir. Virülansı düşük bir bakteri, üriner sistemde yapısal veya işlevsel bir bozukluğun bulunduğu durumlarda önemli bir enfeksiyona yol açabilirken; yapısal ve işlevsel bir bozukluğu olmayan ve immun sistemde sorunu bulunmayan konakta, bakteri miktarı ve virülans faktörleri enfeksiyonun gelişmesi için önem kazanır ( Ragnarsdóttir ve ark. 2011; Svanborg, 2013; Spencer ve ark. 2014).

Üropatojenler idrar yollarına esas olarak asendan ve hematojen yol olmak üzere 2 şekilde ulaşır.

*Asendan yol (aşağıdan yukarıya):* Üriner sistemde patojeniteye neden olan mikroorganizmalar normal koşullarda üretra, periüretral bölge ve vajen girişindeki florada kolonizedir. Özellikle antibiyotik kullanımı, hormonal, metabolik ve kişisel hijyen alışkanlıkları flora dengesinin bozulmasına yol açar ve üropatojen bakteriler transüretral geçiş ile mesaneye ulaşır (Simões E Silva, 2020).

*Hematojen yol:* İYE'lerin %1'inden daha azında rastlanır ve çoğunlukla bakteriyemiye bağlı olarak, özellikle de *S. aureus'*un neden olduğu sepsislerde görülür (Dougherty ve ark. 1991). Özellikle yenidoğan ve üç aydan küçük bebekler ile bağışıklık sisteminin baskılandığı çocuklarda böbreklere patojenlerin erişmesi hematojen yol aracılığıyla gerçekleşir (Fernandes, 2002).

***Mikrobiyolojik belirleyiciler***

Barsak florasına ait bakteriler perine yoluyla periüretral bölgeye yayıldıktan sonra idrar akışına karşı üriner sistemde yukarı doğru çıkarak çeşitli mekanizmalarla enfeksiyon oluştururlar. Bu mekanizmalar; üroepitelial hücrelere yapışmayı, flagella aracılı hareketliliği, antibakteriyel savunmalara direnci ve diğer adaptasyon stratejilerini destekleyen fimbriaları içermektedir (Svanborg, 2013; Spencer ve ark. 2014).

İYE'de %80'den fazla olguda etken olan *Escherichia coli* (*E. coli)'*nin mikrobiyoljik özellikleri bu mikroorganizmanın idrar yollarına yayılma ve yerleşme özelliğini arttırmaktadır.

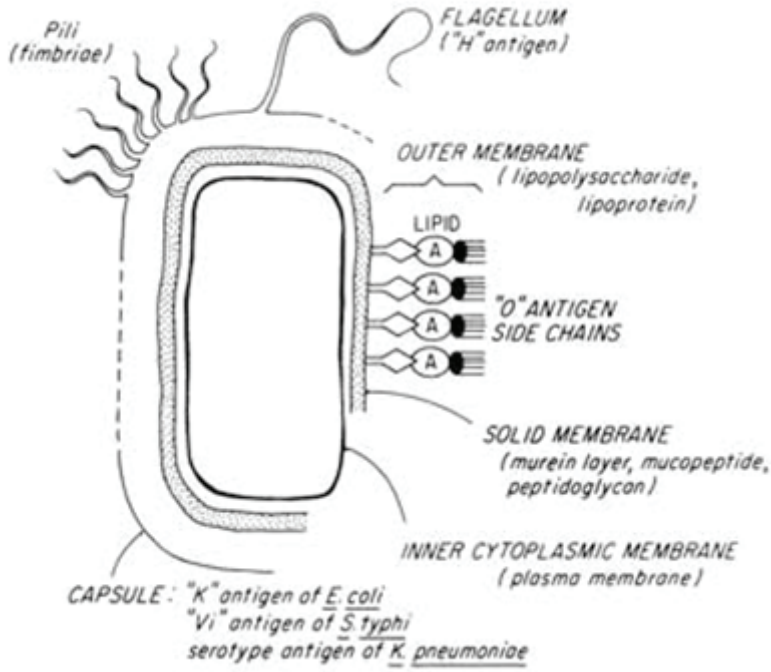
*Adezinler veya fimbrialar: E. coli*'nin yüzeyinde bulunan ve bakterinin üriner epitelyum hücresine yapışmasını sağlayan mikroskobik uzantılardır. Fimbrialar bakterinin üroepitelial hücreler üzerindeki spesifik glikolipid reseptörlere bağlanmasını ve konağın savunma mekanizmalarından kurtulmasını sağlar. Tip I fimbria, P fimbria olarak bilinen Tip II fimbria ve Dr hemaglutinin klinik önemi olan üç fimbria tipidir. Tip I fimbria mannoza

duyarlı hemaglutinasyon özelliği gösterir ve mesane epitelyum hücrelerine saldırır. P fimbria mannoza dirençli hemaglutinasyon özelliği gösterir akut piyelonefrit ile ilişkilidir. Fimbria benzeri bir adezin olan Dr hemaglutinin ise sistit gelişiminde etkilidir.

*Hemolizin ve kolisin:* Eritrositleri ve diğer hücreleri parçalayan sitotoksik protein olan hemolizin ve kolisin üreten *E. coli* suşları piyelonefrit ile ilişkilidir (O'Brien ve ark. 1996).

*Serotipler: E.coli,* suşun virulansı ve invazyon yeteneği ile ilişkili, üç (hücre duvarının dış membranında bulunan O antijeni, Kapsüler antijen- K antijeni, Flajellar antijen- H antijeni) antijen içerir (Kunin, 1987).

*Bakteriyel genetik:* üropatojenik *E. coli*, virülans faktörlerini kodlayan genlere sahiptir ve bunlar "patojenite adaları" olarak adlandırılır. Hemolizin ve P fimbria üretimini kodlayan, bakteri genomunda farklı DNA bölümlerinde yerleşmiş olan bu genlerin aktivasyonu, konakçı doku saldırısını ve bakteriyel hayatta kalmayı artırır (Hacker ve ark. 1990).




*Şekil. Gram-negatif basilin başlıca hücre duvarı antijenleri.*

***Konağa ait faktörler***

İdrar yollarına yerleşen bakteriye karşı konak tarafından interleukin-6 ve interleukin-8 üretimi ile verilen inflamatuar yanıt, İYE'nin şiddetinin

ve prognozunun temel belirleyicisidir (Svanborg ve ark. 2001). Kemokin reseptörü olmayan farelere intravezikal olarak verilen *E. coli*' nin akut piyeloneftit ve renal hasarlanmaya neden olması İYE'de moleküler temelin önemini göstermektedir (Frendéus ve ark. 2000).

İYE için konağa ait kolaylaştırıcı faktörler; anatomik veya fonksiyonel anormallik, yaş (<5 yaş, özellikle <1 yaş), kız cinsiyet, sünnetsiz olmak, VUR ve anti aderans faktörlerin yetersiz (idrarın pH'sının düşüklüğü, osmolaritesinin yüksekliği, salgısal IgA, Tamm-Horsfall proteinleri, oligosakkaritler ve hippurik asit, beta hidroksibitürik asit, mandelik asit) olmasıdır. Üretral anotominin rolü tam olarak anlaşılmış olmamakla beraber kızlarda üretranın kısa ve çapının küçük olması enfeksiyonun yayılımını kolaylaştırıcı bir faktör olarak ileri sürülmektedir. Çalışmalarda sünnetsiz erkek çocuklarda sünnetli olanlara göre İYE'nin 3-7 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu prepisyumun enteropatojen bakteriler için bir konak olabileceği şeklinde açıklanmaktadır. (To ve ark. 1998; Newman ve ark. 2002).

VUR mesanedeki bakterilerin üst üriner sisteme geçişini kolaylaştırdığı için pyelonefrite zemin hazırlamaktadır. Vezikoüreteral reflü primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır. Primer VUR da altta yatan herhangi bir nöromüsküler bozukluk veya obstruktif hastalık yoktur. Esas patoloji; üreterin mesaneye açılmadan önce submukoza altındaki kısmının kısalığıdır. Tek ya da çift taraflı olabilir Sekonder VUR'da mesanenin fizyolojik boşaltımını engel olan ve mesane içi basıncın artmasına sebep olan nörojen mesane, işeme disfonksiyonu, mesane boynu obstrüksiyonları, posterior üretral valv, üreterosel, divertikül gibi yapısal ve nörojenik nedenlere bağlıdır. VUR ve İYE birlikteliği sonucu oluşan renal hasar reflü nefropatisi olarak adlandırılır. (Cleper ve ark. 2004).

Bireyin kan grubu İYE'ye yatkınlığı etkiyebilir (Lomberg ve ark. 1986; Sheinfeld ve ark. 1990). Kan grubu antijenleri, eritrosit ve üroepitelial hücrelerin yüzeylerinde bulunan karbonhidrat molekülleridir. Fimbrialı bakterilerin üroepitelial hücreler üzerinde yer alan karbonhidrat reseptörlerine bağlanmasını, bu antijenler etkilemektedir. P fimbriae, P kan grubu sistemindeki antijenler olan glikolipidlerdeki Gal 1-4Gal epitoplarını tanır. Bazı kan grup fenotipleri ile İYE arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (Sheinfeld ve ark. 1990; Jantausch ve ark. 1994). Ek olarak, fonksiyonel mesane ve bağırsak disfonksiyonu da İYE'lerin patofizyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır (Tullus ve Shaikh, 2020).

**Klinik -Tanı**

İYE'de klinik belirtiler, çocukların yaşı ve enfeksiyonun yeri ile oldukça ilişkilidir. İYE bebeklerde ve küçük çocuklarda nonspesifik bulgulara neden olduğundan, gözden kaçabilir, ya da gereksiz ve abartılı tedavi-

lerin uygulanmasına sebep olabilir. İnfant döneminden sonra ise spesifik semptomlar eşlik ettiği için kolaylıkla tanı konulup tedavi edilmektedir (Smellie, 1964).

3 aydan küçük bebekler ve yenidoğanlarda İYE, sepsis şeklinde ortaya çıkabilir ve büyük ölçüde anoreksi, kötü kokulu idrar, kusma, emmede azalma, uyuşukluk, konvülsiyonlar, solukluk, hipotermi ve bazen sarılık gibi spesifik olmayan klinik özelliklere neden olabilir. Çoğu enfeksiyonda olduğu gibi, bu yaş grubunda, enfeksiyonun diğer bölgelere yayılması nedeniyle (örneğin menenjit) bakteremi olasılığı ve ölüm oranı (yaklaşık% 10) yüksektir (Simões ve Oliveira, 2015).

3 ay ile 2 yaş arasındaki infantlarda ateş, iştahsızlık, kusma, karın ağrısı, dehidratasyon ve kilo almada azalma gibi spesifik olmayan belirtiler yanında nadiren dizüri ve kötü kokulu idrar gibi üriner sistemle ilgili spesifik belirtiler görülebilir.

Daha büyük çocuklar şikayetlerini daha iyi ifade edebilirler ve bu nedenle spesifik İYE semptomları daha yaygın olarak tanımlanır. Karın ağrısı ve ateş, 2 ila 5 yaş arasındaki çocuklarda en sık görülen semptomlardır. Beş yaşından sonra genellikle dizüri, sık idrara gitme, suprapubik veya yan ağrısı, inkontinans ve kostovertebral açı hassasiyeti, hematüri gibi klasik idrar yolu semptomları mevcuttur (Simões E Silva ve ark. 2020). 2007 yılında İngiltere'de yayınlanan ve 2018 yılında güncellenen NICE kılavuzunda yaşlara göre klinik bulgular belirtilmiştir (Tablo 1) (NICE, 2018).

**Tablo 1.** *NICE Rehberine göre İYE'de klinik bulgular*

| 0-3 ay | | | 3 ay-3 yıl | | >3 yıl | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| İYE düşündüren semptom ve bulgular | | | | | | |
| **Daha sık** | | **Daha az** | **Daha sık** | | | **Daha az** |
| Ateş<br>Kusma<br>Letarji<br>İrritabilite | Zayıf beslenme<br>Kilo alamama | Karın ağrısı<br>Sarılık<br>Hematüri<br>İdrar yapmada zorluk | Konuşma öncesi | Ateş | Karın ağrısı<br>Bel hassasiyeti<br>Kusma<br>Zayıf beslenme | Letarji<br>İrritabilite<br>Hematüri<br>İdrar yapmada zorluk<br>Gelişme geriliği |
| | | | Konuşma sonrası | Sık idrar<br>Dizüri | İşeme disfonksiyonu<br>İnkontinans<br>Bel hassasiyeti<br>Karın ağrısı | Ateş<br>Halsizlik<br>Kusma<br>Hematüri<br>İdrar yapmada zorluk<br>Bulanık idrar |

İYE'nin lokalizasyonunu belirlemede klinik bulgular, laboratuar sonuçları ve görüntüleme yöntemlerinden faydalanılır. NICE kılavuzu bakteriüri ve 38 ° C veya daha yüksek ateşi olan bebeklerde ve çocuklarda ile 38 ° C'nin altında ateşle bel ağrısı / hassasiyeti ve bakteriüri ile başvuran bebekler ve çocuklarda üst idrar yolu enfeksiyonu (akut piyelonefrit), bakteriüri olan ancak sistemik semptom veya bulguları olmayan diğer tüm bebek ve çocuklarda alt idrar yolu enfeksiyonu (sistit) düşünülmesini önermektedir. Rehbere göre akut piyelonefriti sistitten ayırt etmek için tek başına C-reaktif protein kullanılmamalıdır. İYE'nin lokalizasyonunda rutin görüntüleme kullanımı önerilmemektedir**.** Üst üriner sistem enfeksiyonunu doğrulamanın veya dışlamanın klinik olarak önemli olduğu nadir durumlarda, Doppler ultrasonografi önerilir. Bu mevcut olmadığında veya tanı hala doğrulanamadığında, dimerkaptosüksinik asit (DMSA) sintigrafi taraması önerilir. İtalyan Pediyatrik Nefroloji Derneği tarafından oluşturulan protokolde ise 38 ° C veya daha yüksek ateşle başvuran çocuklarda görünür bir enfeksiyon kaynağı yoksa İYE düşünülmesi önerilir (Ammenti ve ark. 2020). Alt ve üst İYE'yi birbirinden ayırt etmek için inflamatuar belirteçlerle ilgili olarak sağlam bir kanıt yoktur. Bununla birlikte, C-reaktif protein düzeyleri (CRP <20 mg/l), Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR<25mm/s), prokalsitonin (PCT <0.5 µg/l) düşük ise akut piyelonefrit tanısından uzaklaşılır (Buettcher ve ark. 2020). Enfeksiyon bölgesini belirlemek için rutin kan testleri gerekli olmamakla birlikte 3 ayın altındaki bebeklerde ve çocuk hastaneye yatırılacak ise tam kan sayımı, C-reaktif protein, prokalsitonin ve böbrek fonksiyon testleri istenmelidir (Ammenti, 2020).

2011 yılında yayınlanan ve 2016 yılında güncellenen AAP rehberi; enfeksiyon kaynağı bulunmayan, hasta görünümünden dolayı antibiyotik tedavisi gerektiren ateşli bir bebekte İYE düşünülmesi ve hem kültür hem de idrar tahlili için idrar örneğinin alınmasının gerektiğini belirtmektedir (Subcommittee, 2016). Yine bu rehbere göre ateş kaynağı belirgin olmayan ateşli bir bebek acil antimikrobiyal tedavi gerektirecek kadar hasta değilse, İYE olasılığı (risk değerlendirmesi) değerlendirilmelidir. Ateşli bebekte İYE olasılığı düşük (risk <%1 altında) ise test yapmaksızın klinik takip yeterlidir. Risk faktörleri kızlar için: ateşin ≥ 39 °C, ateş süresinin ≥ 2 gün, 12 ayın altında olmak, beyaz ırk ve başka bir enfeksiyon kaynağı olmaması, erkeklerde: ateşin ≥ 39 °C, ateş süresinin ≥ 1, siyah ırk olmaması, başka bir enfeksiyon kaynağı olmamasıdır. Kızlar için üç veya daha fazla, erkekler için dört risk faktörü varsa enfeksiyon olasılığı %2'nin üzerindedir ve araştırılması gerekir (Subcommittee, 2016). Ateşli bebek yüksek riskli ise o zaman iki seçenek vardır. 1. seçenek; kültür ve idrar analizi için kateterizasyon veya suprapubik aspirasyon (SPA) yoluyla idrar örneği almaktır. 2. seçenek; en uygun yolla idrar örneği almak ve idrar tahlili yapmaktır. İdrar tahlili sonuçları İYE (pozitif lökosit esteraz veya nitrit

testi veya lökositler veya bakteriler için pozitif mikroskobik analiz sonuçları) gösteriyorsa, o zaman kateterizasyon veya SPA yoluyla idrar örneği alınmalı ve kültürlenmelidir. Taze idrarda idrar tahlilinde lökosit esteraz ve nitrit testi negatif sonuç veriyorsa, antimikrobiyal tedaviye başlamadan klinik seyrin izlenmesi uygundur. Rehberde İYE tanısı için, hem enfeksiyonu (piyüri ve/veya bakteriüri) gösteren idrar tahlili sonuçlarına hem de transüretral kateterizasyon veya SPA ile elde edilen idrar örneğinden kültürlenen bir üropatojenin en az 50.000 CFU/mL koloni varlığına ihtiyaç olduğu belirtilmektedir. (Subcommittee, 2016). İtalyan Pediyatrik Nefroloji Derneği transüretral kateterizasyon veya SPA ile alınan idrar kültürü için pozitif eşik değeri ≥ 10.000 CFU/mL olarak kabul eder (Ammenti, 2020).

NICE kılavuzunda da açıklanamayan 38 °C veya daha yüksek ateşle başvuran bebekler ve çocukların 24 saat içinde bir idrar örneğinin test edilmesi önerilir. Bu kılavuzda idrar çubuğu ve mikroskopi sonuçları da yorumlanmıştır. İdrar çubuğu değerlendirmesi Tablo 2 ve Tablo 3'de gösterilmiştir (NICE, 2018). İdrardaki nitratın gram (-) bakteriler tarafından nitrite dönüşümü için mesanede yaklaşık 4 saat kalması gerekir, bu nedenle nitratın sensitivitesi sık idrar yapan bebeklerde düşüktür. Lökositüri, İYE'si olan çoğu çocukta bulunur ve AAP tarafından tanı koymak için bir ön koşul olarak kabul edilir (Subcommittee, 2016). Bununla birlikte, özellikle *E. coli* dışındaki organizmaların neden olduğu İYE'si olan çocukların en az %10'unun idrarlarında beyaz kan hücreleri veya lökosit esteraz bulunmadığı gösterilmiştir (Tullus ve Shaikh, 2020). Lökosit esteraz pozitif, nitrit negatif ise steril piyüri (Ateş, dehidratasyon, balanit-vulvit, viral enfeksiyonlar, polio aşısı sonrası, renal taş-tüberküloz, akut apandisit, glomerülonefrit, akut toksemi, tübüler asidoz, analjezik nefropatisi) nedenleri de araştırılmalıdır.

Kateterizasyon yoluyla elde edilen idrarda ≥10.000 CFU/mL ve orta akım idrar örneğinde ≥100.000 CFU/mL'lik tek bir üropatojenin üremesi İYE'yi kuvvetle düşündürür. Sık idrar yapan bebeklerde (<3 aylık), kateterizasyon ile elde edilen idrarda 1000-10.000 CFU/mL üreme de İYE göstergesidir. Suprapubik aspirasyonla elde edilen idrarda ise herhangi bir sayıda bakteri üremesi yüksek oranda İYE düşündürür (Buettcher ve ark. 2020).

**Tablo 2.** *NICE 2018 Rehberi'ne göre idrar çubuğunun değerlendirilmesi*

| | Nitrit pozitif | Nitrit negatif |
|---|---|---|
| LEA pozitif | Anb başla, İK gönder | Klinik uyumlu ise anb başla |
| LEA negatif | Anb başla, İK gönder | Anb başlama, İK gönder, araştır |

**Tablo 3.** *NİCE 2018 Rehberi'ne göre idrar mikroskobisinin değerlendirilmesi*

| | Piyüri pozitif | Piyüri negatif |
|---|---|---|
| Bakteriüri pozitif | İYE var | İYE var |
| Bakteriüri negatif | Klinik bulguları varsa anb başla | İYE yok |

DSÖ idrar örneği almak için altın standart yöntemin SPA olduğunu belirtir. Ayrıca perineal ve prepisyel flora ile kontamine olmayan idrarı elde etmek için de standart yöntem olarak kabul edilmiştir. SPA ile İdrar elde etmek için değişken başarı oranları bildirilmiş olup (% 23-% 90) ultrasonografi eşliğinde başarı oranları artar (Long ve Vince, 2007). DSÖ tuvalet eğitimi olmayan ve hemen antibiyotik tedavisi gerektiren infant ve küçük çocuklarda İYE tanısı için SPA ya da kateter ile örnek alınmasını önermektedir. Acil antibiyotik tedavisine ihtiyaç duymayan daha büyük çocuklarda ve bebeklerde, idrar örneği almak için temiz yakalama veya orta akım idrar tercih edilen yöntemlerdir. İYE tanısında steril torba örnekleri, %50'den fazla yalancı pozitiflik gösterdiğinden, önerilmez (Long ve Vince, 2007). Ancak günümüzde tüm yaş grubundaki çocuklarda İYE tanısı için steril torba yöntemi yaygın olarak kullanılmaktadır. Hadjipanayis ve ark. nın çocuk doktorlarına idrar toplamak için hangi yöntemi kullandıklarını web tabanlı olarak sordukları çalışmaya 26 Avrupa ülkesinden 1206 çocuk doktoru katılmış ve katılımcıların %53'ü <3 ay çocuklarda, %59'u 4-36 ay arası çocuklarda steril torba yöntemini kullandığını belirtmiştir (Hadjipanayis ve ark. 2015). Ayrıca 30 dk. da bir torba değiştirilen grup ile değiştirilmeden tek- aynı torba kullanılarak idrar örneği alınan iki grubun karşılaştırıldığı bir çalışmada kontaminasyon oranının %9,6'dan %35'e çıktığı görülmüştür (Rao ve ark. 2004). Kontaminasyon idrar kültüründe patojenik olmayan organizmaların, (*Lactobacillus* türleri, *Koagülaz negatif Staphylococcus*, *Corynebacterium* türleri), iki veya daha fazla organizmanın üremesi olup steril torba kullanımında kontaminasyon olasılığını azaltmak için bazı önerilerde bulunulur. Perine bölgesi uygun şekilde temizlenir ve durulanır, idrar torbası idrar torbaya boşaldıktan sonra hemen çıkarılır ve işlenir. Eğer numune hemen işlenemeyecekse oda ısısında en fazla 1 saat, buzdolabında en fazla 4 saat bekletilmelidir (Long ve Vince, 2007). Çocuk acile başvuran, tuvalet eğitimi olmayan 24 aydan küçük 7584 çocuktan alınan torba ve kateter örnekleri incelenmiş, steril torba örneklerinin % 62.8'inde, kateter örneklerinin %9,1'inde kontaminasyon olduğu görülmüş**.**. Bu nedenle kateterle alınan idrar örneğinde idrarın ilk 1-2 damlasının dışarı akıtılması önerilir (Al-Orifi ve ark. 2000).

**Görüntüleme**

Çocukların çoğu, ilk İYE'yi takiben tekrarlayan İYE veya böbrek hasarı riskini artıran anormalliklerin belirlenmesi için bir veya daha fazla görüntüleme çalışmasına tabi tutulmaktaydı. İlk İYE sonrası tüm erkek çocuklara, < 5 yaş ateşli ateşsiz tüm kız çocuklara, > 5 yaş sonrası 38.5 °C

ateş ile İYE geçiren kız çocuklara üriner sistem ultrasonografisi (USG) + voiding sistoüretrografisi (VCUG) +/- (Dimerkaptosüksinik asit) DMSA yapılmalıdır diyen rehberler vardır (Blane ve ark. 1993). Ancak 2000 yılından sonraki çalışmalarla detaylı görüntüleme, antibiyotik profilaksisi ve özellikle VUR'un cerrahisi konusunda tartışmalar başlamıştır (Subcommittee, 2016; NICE, 2018; Ammenti, 2020).

AAP ateşli İYE olan bebeklerde USG önermektedir. Üriner USG'nin zamanlaması klinik duruma bağlıdır. Klinik şiddetli olduğunda veya önemli klinik iyileşme meydana gelmediğinde obstrüktif üropati ile ilişkili renal veya perirenal apseler veya piyonefroz gibi ciddi komplikasyonları tanımlamak için tedavinin ilk iki günü yapılması önerilir. Bunun dışında, önemli klinik iyileşme gösteren İYE'si olan ateşli bebekler için, USG'nin akut enfeksiyon sırasında erken yapılması gerekmez hatta yanıltıcı olabilir. Yine AAP rehberine göre ilk ateşli İYE'den sonra VCUG rutin değildir, USG'de hidronefroz, skarlaşma, yüksek dereceli VUR veya obstrüktif üropatiyi düşündüren diğer bulguların yanı sıra atipik veya komplike klinik durumlarda endikedir (Subcommittee, 2016). NICE kılavuzuna göre de 6 aydan küçük bebeklerde 48 saat içinde tedaviye yanıt iyi ise üriner USG akut enfeksiyon sırasında değil 6 hafta içinde yapılmalıdır, ancak atipik İYE veya TİYE durumunda enfeksiyon sırasında yapılması önerilir. 6 aydan büyük çocuklarda Üriner USG atipik İYE'de enfeksiyon sırasında, TİYE'de 6 hafta içinde yapılmalıdır. DMSA sintigrafisi 3 yaştan büyük çocuklarda sadece TİYE'de önerilir. MCUG 6 ayın altında atipik ve TİYE'de, 6ay-3yaş arası çocuklarda Üriner USG'de dilatasyon, zayıf idrar akımı, E. coli dışı enfeksiyon, VUR için aile öyküsü varsa yapılmalıdır. >3 yaş çocuklarda önerilmemektedir (NICE, 2018). İtalyan Pediyatrik Nefroloji Derneği üriner USG'yi tüm çocuklara ilk ateşli İYE'den 2-4 hafta sonra önermektedir. Atipik, komplike, tedaviye 3 gün içinde yanıt vermeyen İYE'lerde, septisemi, kreatinin yüksekliği veya oligüri varsa da hemen yapılmasını önermektedir. DMSA grade IV, V VUR varsa, VCUG ise E.coli dışı patojen ve/veya en az bir tane anormal USG bulgusu (Unilateral ya da bilateral renal hipoplazi, anormal renal ekojenite, pelvikaliksiyel dilatasyon, üreteral dilatasyon, renal pelviste incelme, üreterosel, divertikül) ya da ikinci kez ateşli İYE öyküsünde önerilir (Ammenti, 2000). İlk ateşli İYE'de nefroloji birliklerinin görüntüleme önerileri Tablo 4'de gösterilmiştir.

Preda I et al İYE olan 290 çocuğa dmsa ve voiding yapmış, dmsa sı normal olan 141 çocuktan sadece 1 tanesinde grade 3 ve daha yüksek dereceli vur saptanmış..yani dmsa normal ise %00 yüksek dereceli vur yoktur (Preda, 2007) .

**Tablo 4.** *İlk ateşli İYE'de nefroloji birliklerinin görüntüleme önerileri*

| Rehber | USG | Voiding | DMSA |
|---|---|---|---|
| NICE | Atipik veya TİYE ve <6 ay | Hayır (Tedaviye iyi yanıt)<br>Evet (Anormal USG var veya Atipik veya TİYE'li <6 ay) | Evet (Atipik veya TİYE'den 4-6 ay sonra) |
| AAP | Evet | Hayır<br>Evet (Anormal USG varsa) | Hayır |
| İtalya | Evet | Hayır<br>Evet (E.coli dışı patojen ve/ veya anormal USG ya da ikinci ateşli İYE varsa) | Evet (VUR varsa İYE'den 6 ay sonra) |

## Tedavi

İYE tedavisinde amaç, akut enfeksiyonu düzeltmek, komplikasyonları önlemek, renal hasar oluşumunu azaltmaktır. AAP kılavuzunda tedaviye başlarken oral parenteral ilaç seçimini klinisyenin pratik uygulamaya göre tercih etmesi gerektiği bildirilmektedir. Bu iki uygulama yolu arasında etkinlik farkı olmadığı ve kültürde izlole edilen ajan varsa antibiyograma göre duyarlı ilacın seçilmesi tavsiye edilmektedir. Tedavi süresi sistit için 2-4 gün, piyelonefrit için 7-14 gündür (Michael ve ark 2003; Subcommittee, 2016). NICE kılavuzuna göre tedavi önerileri Tablo 5'de gösterilmiştir. Ayrıca bu kılavuzda ilk kez İYE geçiren bebeklerde ve çocuklarda antibiyotik profilaksisi rutin olarak önerilmemektedir (NICE, 2018). VUR olan ya da olmayan ateşli İYE'li 2-24 aylık çocuklarda antibiyotik proflaksisi ile ilgili yapılan randomize klinik çalışmalara bakıldığında, toplam 1091 bebeğin meta analizi sonucunda G 0, I, II, III ve IV VUR'lu hastanın ateşli İYE ya da piyelonefrit rekürrensinin önlenmesinde proflaksinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmektedir (Garin ve ark. 2006; Montini ve ark. 2008; Pennesi ve ark. 2008; Roussey-Kesler ve ark. 2008; Craig ve ark, 2009; Brandström va ark. 2010). Oysa 2014'de 607 vaka ile en kapsamlı çalışma olan RIVUR çalışmasında bunun aksine, profilaksi alan grupta İYE geçirme oranı %12,9, plasebo alan grupta ise %23,6 bulunmuştur. Ancak bu çalışmanın ilginç sonuçlarından biri 2 yıl boyunca sürekli antibiyotik profilaksisi alındığı için bir İYE başına 5840 doz antibiyotik kullanılmış olmasıdır. Bunun sonucu olarak da plasebo alan grupta *E. coli*'ye karşı direnç %19,3 iken profilaksi alan grupta %63,3 olarak oldukça yüksek bulunmuştur (RIVUR, 2014).

**Tablo 5.** *NICE kılavuzu tedavi önerileri*

| | |
|---|---|
| Toksik bulgular varsa | Hastaneye yatır, geniş spektrumlu parenteral antibiyotik başla, tedavide gecikme |
| 0-3 ay | Hastaneye yatır, geniş spektrumlu parenteral antibiyotik başla |

| | |
|---|---|
| >3 ay akut piyelonefrit ise | 7-10 gün oral antibiyotik (cefaleksin) ver, oral antibiyotik alamıyorsa hastanede 2-4 gün IV antibiyotik ver, oral antibiyotik (cefaleksin) ile 10 güne tamamla |
| >3 ay sistit ise | 3 gün oral antibiyotik (sefiksim) ver, 24-48 saat sonra iyi değilse tekrar değerlendir, ikx gönder |

AAP rehberi akut piyelonefritte skar riskini azaltmak için ilk 48 sat içinde tedavi başlanmasını önermektedir (Subcommittee, 2016). Oh ve ark. tedavide 4,5 günden fazla gecikme ile skar arasında anlamlı ilişki olduğunu bulmuşlardır (Oh ve ark. 2012). İYE yapan mikroorganizmaların >%50 ampisilin, %30'u TMP-SMX ve 1. jenerasyon sefalosporinlere dirençlidir. Ampirik tedavide ideal seçim hastanelerin florası ve kültür antibiyogram sonuçlarındaki antibiyotik direncine göre belirlenmelidir. Enterekok türlerine karşı sefalosporinler %100 doğal dirençli olduğu için ampisilin önerilmektedir. Özellikle sık antibiyotik (Amoksisilin+klavulonik asit ya da 2., 3. kuşak sefalosporinler) kullanılan gelişmekte olan ülkelerde genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz (ESBL) + *E.coli* gibi çoklu dirençli İYE riskinin arttığı bildirilmektedir (Hodson ve Craig, 2016). Ayrıca erişkinlerde uygulanan tek doz antibiyotik kullanımı, çocuklarda bakteriyel temizlenme için yetersiz bulunduğundan kesinlikle önerilmemektedir (Fitzgerald ve ark. 2012). İYE tedavisinde kullanılan ilaçlar ve dozları Tablo 6, 7 ve 8'de gösterilmiştir (Hodson ve Craig, 2016; Subcommittee, 2016).

**Tablo 6.** *Tedavide ilaç seçimi (Hodson ve Craig, 2016).*

| Klinik | Antibiyotik |
|---|---|
| Afebril | Sefalosporinler (sefaleksin, sefiksim) 2-4 gün<br>TMP-SMX 2-4 gün<br>Amoksisilin-klavulonik asit 2-4 gün |
| Febril/oral alabilir | Sefalosporinler (sefaleksin, sefiksim) 7-10 gün<br>TMP-SMX 7-10 gün<br>Amoksisilin-klavulonik asit 7-10 gün |
| <3 ay, iyi değil, oral alamıyor | IV ampisilin+gentamisin 2-3 gün, sonra İkx'ne göre oral anb ile 10 güne tamamla<br>IV sefalosporin (seftriakson, seftazidim)2-3 gün, sonra İK göre oral anb ile 10 güne tamamla |

**Tablo 7.** *İYE oral tedavisinde kullanılan bazı ampirik antibiyotikler ve dozları (Subcommittee, 2016*)

| Antimikrobial ajan | Doz |
|---|---|
| Amoksisilin-klavulonat | 20-40 mg/kg/gün: 3 dozda |
| Sulfonamidler | 6-12 mg/kg/güm TMP: 2 dozda |
| TMP-SMX | 120-150 mg/kg/gün: 4 dozda |
| Sulfisoxazol | 8 mg/kg/gün: tek dozda |
| Sefalosporinler | 10 mg/kg/gün: 2 dozda |
| Sefiksim | 30 mg/kg/gün: 2 dozda |
| Sefpodoksim | 20-30 mg/kg/gün: 2 dozda |
| Sefprozil | 50-100 mg/kg/gün: 4 dozda |
| Sefuroksim aksetil | |
| Sefaleksin | |

**Tablo 8.** *İYE parenteral tedavisinde kullanılan bazı ampirik antibiyotikler ve dozları (Subcommittee, 2016*)

| Antimikrobial ajan | Doz |
|---|---|
| Seftriakson | 75 mg/kg/gün: tek dozda |
| Sefotaksim | 150 mg/kg/gün: 3-4 dozda |
| Seftazidim | 100-150 mg/kg/gün: 3 dozda |
| Gentamisin | 7,5 mg/kg/gün: tek dozda |
| Tobramisin | 5 mg/kg/gün: 3 dozda |
| Piperasilin | 300 mg/kg/gün: 3-4 dozda |

***İYE'de antibiyotik dışı tedaviler***

*Cranberry suyu:* içinde bulunan proantosiyandinler üropatojenik *E. coli*'nin P. fimbrialarının üroepiteliuma adhezyonunu engeller. 24 randomize kontrollü çalışma (RKÇ) içeren Cochrane Database Sistematik Reviewde su, plasebo ve cranberry arasında semptomatik İYE oluşumunda fark bulunmamış. Çocuklarda üç RKÇ da suya ya da tedavisizliğe göre en az bir rekürrens geçiren çocuk sayısını azaltmamış, ancak hasta başına yılda düşen İYE sayısında azalma olmuş (Jepson ve ark. 2012).

*Probiyotikler:* Antimikrobiyal etkili canlı m.o lar olan probiyotikler salgıladıkları antibakteriyel ürünlerle patojenlerin barsak duvarına adhezyonunu önler. Kadınlarda laktobacillus probiyotikleri ile olumlu sonuç bildiren çalışmalar vardır. Lactobacillus'un probiyotik suşları, yetişkin kadınlarda tekrarlayan İYE'yi önlemede güvenli ve etkilidir. Ancak bu meta-analiz verilere katkıda bulunan hasta popülasyonu küçük olduğu için, kesin bir öneride bulunulmadan önce daha fazla RKÇ gereklidir (Grin ve ark. 2013; Hanson ve ark. 2016). Çocuklarda bu konu ile ilgili iki çalışmada etkisiz bulunmuşlardır. Mevcut meta-analiz, probiyotiklerin İYE insi-

dansını veya nüksünü azaltmada yararlı bir etkiye sahip olmadığını göstermiştir. Antibiyotiklere adjuvan tedavi olarak bir probiyotik kullanıldığında yalnızca orta düzeyde bir etkinlik görülmüştür (Schwenger ve ark. 2015; Hosseini ve ark. 2017).

*Aşılar:* Erişkinlerde dört çalışmayı içeren derlemede oral immünostimulan OM-89 (URO-Vaxom *E.Coli*'nin öldürülmüş 18 serotipini içermektedir) ile İYE'de belirgin azalma bildirilmiştir. Oral immünostimülan OM-89'un etkinliğine dair kanıtlar umut vericidir. Bazen istatistiksel olarak anlamlı olsa da, diğer müdahaleler için havuzlanmış bulgular, daha fazla araştırma ile desteklenene kadar geçici kabul edilmelidir (Beerepoot ve ark. 2013). Ancak çocuklarda aşı konusunda henüz çalışma bulunmamaktadır.

*Genel destek tedavisi:* İYE'de genel destek tedavisi çok önemlidir. Genel önlemlerde; perine-anüs çevresinin önden arkaya temizlenmesi, küvette köpük banyosundan kaçınmak, ayakta akan suda-duş biçiminde yıkanmak, kabızlığın önlenmesi, günlük-pamuklu tahriş etmeyen iç çamaşırı kullanılması, yeterli su alımı (1-2 lt), idrarı tutmamak, uygun işeme pozisyonu (klozet kullanımında ayakların altına yükseltici konulması, dizlerin kalçanın üzerinde ve açık olması) önerilmelidir. Ayrıca barsak mesane disfonksiyonu araştırılmalıdır ve gerekirse de tedavisinde standart üroterapi, antikolinerjikler veya biofeedback yöntemleri kullanılmalıdır (Subcommittee, 2016).

## Kaynaklar

Abrahamsson, K., Hansson, S., Jodal, U., & Lincoln, K. (1993). Staphylococcus saprophyticus urinary tract infections in children. *European journal of pediatrics*, *152*(1), 69–71. https://doi.org/10.1007/BF02072520

Al-Orifi, F., McGillivray, D., Tange, S., & Kramer, M. S. (2000). Urine culture from bag specimens in young children: are the risks too high?. *The Journal of pediatrics*, *137*(2), 221–226. https://doi.org/10.1067/mpd.2000.107466

Ammenti A, Alberici I, Brugnara M, Chimenz R, Guarino S, Marra G, La Manna A, La Scola C, Maringhini S, Materassi M, Morello W, Nicolini G, Pennesi M, Pisanello L, Pugliese F, Scozzola F, Sica F, Toffolo A, Montini G. (2020). Updated Italian recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of the first febrile urinary tract infection in young children. Italian Society of Pediatric Nephrology. 101:451-7. DOI: 10.1111/apa.14988.

Balighian, E., & Burke, M. (2018). Urinary Tract Infections in Children. *Pediatrics in review*, *39*(1), 3–12. https://doi.org/10.1542/pir.2017-0007.

Beerepoot, M. A., Geerlings, S. E., van Haarst, E. P., van Charante, N. M., & ter Riet, G. (2013). Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The Journal of urology*, *190*(6), 1981–1989. https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.04.142

Bensman A, Dunand O, Ulinski T. (2009) Urinary tract infections. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N (eds). Pediatric Nephrology (6th Ed), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg. 12(3):1299-1310. ISBN: 978-3-540-76341-3.

Brandström, P., Esbjörner, E., Herthelius, M., Swerkersson, S., Jodal, U., & Hansson, S. (2010). The Swedish reflux trial in children: III. Urinary tract infection pattern. *The Journal of urology*, *184*(1), 286–291. https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.01.061

Blane, C. E., DiPietro, M. A., Zerin, J. M., Sedman, A. B., & Bloom, D. A. (1993). Renal sonography is not a reliable screening examination for vesicoureteral reflux. *The Journal of urology*, *150*(2 Pt 2), 752–755. https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)35605-7

Buettcher, M., Trueck, J., Niederer-Loher, A., Heininger, U., Agyeman, P., Asner, S., Berger, C., Bielicki, J., Kahlert, C., Kottanattu, L., Meyer Sauteur, P. M., Paioni, P., Posfay-Barbe, K., Relly, C., Ritz, N., Zimmermann, P., Zucol, F., Gobet, R., Shavit, S., Rudin, C., … Neuhaus, T. J. (2020). Swiss consensus recommendations on urinary tract infections in children. *European journal of pediatrics*, 10.1007/s00431-020-03714-4. Advance online publication. https://doi.org/10.1007/s00431-020-03714-4

Cleper, R., Krause, I., Eisenstein, B., & Davidovits, M. (2004). Prevalence of vesicoureteral reflux in neonatal urinary tract infection. *Clinical pediatrics*, *43*(7), 619–625. https://doi.org/10.1177/000992280404300706

Coelho G.M., Bouzada M.C., Pereira A.K., Figueiredo B.F., LeiteM.R., Oliveira D.S., Oliveira E.A. (2007). Outcome of isolated antenatalhydronephrosis: a prospective cohort study. Pediatr Nephrol. *22(10)*:1727-34.13. DOI: 10.1007/s00467-007-0539-6

Coulthard M.G., Lambert H.J., Keir M.J.. (1997). Occurrence of renal scars in children after their first referral for urinary tract infection. BMJ. *315(7113)*:918–919. DOI: 10.1136/bmj.315.7113.918

Craig, J. C., Simpson, J. M., Williams, G. J., Lowe, A., Reynolds, G. J., McTaggart, S. J., Hodson, E. M., Carapetis, J. R., Cranswick, N. E., Smith, G., Irwig, L. M., Caldwell, P. H., Hamilton, S., Roy, L. P., & Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection in Children with Vesicoureteric Reflux and Normal Renal Tracts (PRIVENT) Investigators (2009). Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. *The New England journal of medicine*, *361*(18), 1748–1759. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0902295

Dougherty, F. E., Gottlieb, R. P., Gross, G. W., & Denison, M. R. (1991). Neonatal renal abscess caused by Staphylococcus aureus. *The Pediatric infectious disease journal*, *10*(6), 463–466. https://doi.org/10.1097/00006454-199106000-00010

Fernandes, R. C., & Duarte, P. D. (2002). Perinephric and renal abscesses in children: a study of three cases. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*, *44*(6), 341–344. https://doi.org/10.1590/s0036-46652002000600009

Fitzgerald, A., Mori, R., Lakhanpaul, M., & Tullus, K. (2012). Antibiotics for treating lower urinary tract infection in children. *The Cochrane database of systematic reviews*, (8), CD006857. https://doi.org/10.1002/14651858.CD006857.pub2

Frendéus, B., Godaly, G., Hang, L., Karpman, D., Lundstedt, A. C., & Svanborg, C. (2000). Interleukin 8 receptor deficiency confers susceptibility to acute experimental pyelonephritis and may have a human counterpart. *The Journal of experimental medicine*, *192*(6), 881–890. https://doi.org/10.1084/jem.192.6.881

Grin, P. M., Kowalewska, P. M., Alhazzan, W., & Fox-Robichaud, A. E. (2013). Lactobacillus for preventing recurrent urinary tract infections in women: meta-analysis. *The Canadian journal of urology*, *20*(1), 6607–6614.

Garin, E. H., Olavarria, F., Garcia Nieto, V., Valenciano, B., Campos, A., & Young, L. (2006). Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics*, *117*(3), 626–632. https://doi.org/10.1542/peds.2005-1362

**Hacker, J., L. Bender, M. Ott, J. Wingender, B. Lund, R. Marre, and W. Goebel.** (1990). Deletions of chromosomal regions coding for fimbriae and hemolysins occur *in vitro* and *in vivo* in various extraintestinal *Escherichia coli* isolates. Microb. Pathog. 8**:**213-225.

Hadjipanayis, A., Grossman, Z., Del Torso, S., van Esso, D., Dornbusch, H. J., Mazur, A., Drabik, A., & Montini, G. (2015). Current primary care management of children aged 1-36 months with urinary tract infections in Europe: large scale survey of paediatric practice. *Archives of disease in childhood*, *100*(4), 341–347. https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-306119

Hodson E.M., & Craig J.C. (2016). Urinary Tract Infections in Children. In: Avner E.D., Harmon W, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein S.L.(Eds). Pediatric Nephrology,. (7th Ed), 1695-1714.

Hansson, S., & Jodal. U. (2004). Urinary tract infection. In: Avner E.D., Harmon W.E., Niaudet P (Eds). Pediatric Nephrology, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, (5th Ed), *Vol. 3*, 1007-1027. ISBN: 978-0781735452

Hanson, L., VandeVusse, L., Jermé, M., Abad, C. L., & Safdar, N. (2016). Probiotics for Treatment and Prevention of Urogenital Infections in Women: A Systematic Review. *Journal of midwifery & women's health*, *61*(3), 339–355. https://doi.org/10.1111/jmwh.12472

Korbel, L., Howell, M., & Spencer, J. D. (2017). The clinical diagnosis and management of urinary tract infections in children and adolescents. *Paediatrics and international child health*, *37*(4), 273–279. https://doi.org/10.1080/20469047.2017.1382046

Hosseini, M., Yousefifard, M., Ataei, N., Oraii, A., Mirzay Razaz, J., & Izadi, A. (2017). The efficacy of probiotics in prevention of urinary tract infection in children: A systematic review and meta-analysis. *Journal of pediatric urology*, *13*(6), 581–591. https://doi.org/10.1016/j.jpurol.2017.08.018

Jepson, R. G., Williams, G., & Craig, J. C. (2012). Cranberries for preventing urinary tract infections. *The Cochrane database of systematic reviews*, *10*(10), CD001321. https://doi.org/10.1002/14651858.CD001321.pub5

Jantausch, B. A., Criss, V. R., O'Donnell, R., Wiedermann, B. L., Majd, M., Rushton, H. G., Shirey, R. S., & Luban, N. L. (1994). Association of Lewis blood group phenotypes with urinary tract infection in children. *The Journal of pediatrics*, *124*(6), 863–868. https://doi.org/10.1016/s0022-3476(05)83172-5

Kauffman, C. A., Vazquez, J. A., Sobel, J. D., Gallis, H. A., McKinsey, D. S., Karchmer, A. W., Sugar, A. M., Sharkey, P. K., Wise, G. J., Mangi, R., Mosher, A., Lee, J. Y., & Dismukes, W. E. (2000). Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. The National Institute for Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. *Clinical infectious diseases : an official publication of*

*the Infectious Diseases Society of America*, *30*(1), 14–18. https://doi.org/10.1086/313583

Kosmeri, C., Kalaitzidis, R., & Siomou, E. (2019). An update on renal scarring after urinary tract infection in children: what are the risk factors?. *Journal of pediatric urology*, *15*(6), 598–603. https://doi.org/10.1016/j.jpurol.2019.09.010.

Kunin C., Detection. (1987). Prevention and Management of Urınary Tract Infection (4th Ed). Philadelphia: Lea Febiger. 130.

Linshaw M. (1996). Asymptomatic bacteriuria and vesicoureteral reflux in children. Kidney Int. *50(6)*: 312–329.

Lomberg, H., Cedergren, B., Leffler, H., Nilsson, B., Carlström, A. S., & Svanborg-Edén, C. (1986). Influence of blood group on the availability of receptors for attachment of uropathogenic Escherichia coli. *Infection and immunity*, *51*(3), 919–926. https://doi.org/10.1128/IAI.51.3.919-926.1986

Long, E., & Vince, J. (2007). Evidence behind the WHO guidelines: Hospital Care for Children: what are appropriate methods of urine collection in UTI?. *Journal of tropical pediatrics*, *53*(4), 221–224. https://doi.org/10.1093/tropej/fmm031

Michael M, Hodson EM, Craig JC, Martin S, Moyer VA. Short versus standard duration oral antibiotic therapy for acute urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD003966. doi:10.1002/14651858.CD003966

Montini, G., Rigon, L., Zucchetta, P., Fregonese, F., Toffolo, A., Gobber, D., Cecchin, D., Pavanello, L., Molinari, P. P., Maschio, F., Zanchetta, S., Cassar, W., Casadio, L., Crivellaro, C., Fortunati, P., Corsini, A., Calderan, A., Comacchio, S., Tommasi, L., Hewitt, I. K., … IRIS Group (2008). Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics*, *122*(5), 1064–1071. https://doi.org/10.1542/peds.2007-3770

Montini G, Tullus K, Hewitt I. (2011). Febrile urinary tract infectionsin children. N Engl J Med. *365(3)*:239-50.15. DOI: 10.1056/NEJMra1007755.

National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines (NICE). Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management. (2018). National Institute for Health and Care Excellence (UK).

Newman, T. B., Bernzweig, J. A., Takayama, J. I., Finch, S. A., Wasserman, R. C., & Pantell, R. H. (2002). Urine testing and urinary tract infections in febrile infants seen in office settings: the Pediatric Research in Office Settings' Febrile Infant Study. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, *156*(1), 44–54. https://doi.org/10.1001/archpedi.156.1.44

O'Brien, G. J., Chambers, S. T., Peddie, B., & Mahanty, H. K. (1996). The association between colicinogenicity and pathogenesis among

uropathogenic isolates of Escherichia coli. *Microbial pathogenesis*, *20*(3), 185–190. https://doi.org/10.1006/mpat.1996.0017

Oh, M. M., Kim, J. W., Park, M. G., Kim, J. J., Yoo, K. H., & Moon, d. (2012). The impact of therapeutic delay time on acute scintigraphic lesion and ultimate scar formation in children with first febrile UTI. *European journal of pediatrics*, *171*(3), 565–570. https://doi.org/10.1007/s00431-011-1614-3

Orellana, P., Baquedano, P., Rangarajan, V., Zhao, J. H., Eng, N. D., Fettich, J., Chaiwatanarat, T., Sonmezoglu, K., Kumar, D., Park, Y. H., Samuel, A. M., Sixt, R., Bhatnagar, V., & Padhy, A. K. (2004). Relationship between acute pyelonephritis, renal scarring, and vesicoureteral reflux. Results of a coordinated research project. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, *19*(10), 1122–1126. https://doi.org/10.1007/s00467-004-1501-5

Orskov, I., Orskov, F., Birch-Andersen, A., Kanamori, M., & Svanborg-Edén, C. (1982). O, K, H and fimbrial antigens in Escherichia coli serotypes associated with pyelonephritis and cystitis. *Scandinavian journal of infectious diseases. Supplementum*, *33*, 18–25.

Paintsil E. (2013). Update on recent guidelines for the managementof urinary tract infections in children: the shifting paradigm.Curr Opin Pediatr. *25(1)*:88---94. DOI: 10.1097/MOP.0b013e32835c14cc

Pennesi, M., Travan, L., Peratoner, L., Bordugo, A., Cattaneo, A., Ronfani, L., Minisini, S., Ventura, A., & North East Italy Prophylaxis in VUR study group (2008). Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. *Pediatrics*, *121*(6), e1489–e1494. https://doi.org/10.1542/peds.2007-2652.

Ragnarsdóttir, B., Lutay, N., Grönberg-Hernandez, J., Köves, B., & Svanborg, C. (2011). Genetics of innate immunity and UTI susceptibility. *Nature reviews. Urology*, *8*(8), 449–468. https://doi.org/10.1038/nrurol.2011.100

Rao, S., Bhatt, J., Houghton, C., & Macfarlane, P. (2004). An improved urine collection pad method: a randomised clinical trial. *Archives of disease in childhood*, *89*(8), 773–775. https://doi.org/10.1136/adc.2003.037770

RIVUR Trial Investigators, Hoberman, A., Greenfield, S. P., Mattoo, T. K., Keren, R., Mathews, R., Pohl, H. G., Kropp, B. P., Skoog, S. J., Nelson, C. P., Moxey-Mims, M., Chesney, R. W., & Carpenter, M. A. (2014). Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *The New England journal of medicine*, *370*(25), 2367–2376. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1401811

Preda, I., Jodal, U., Sixt, R., Stokland, E., & Hansson, S. (2007). Normal dimercaptosuccinic acid scintigraphy makes voiding cystourethrography unnecessary after urinary tract infection. *The Journal of pediatrics*, *151*(6), 581–584.e1. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.05.008

Roussey-Kesler, G., Gadjos, V., Idres, N., Horen, B., Ichay, L., Leclair, M. D., Raymond, F., Grellier, A., Hazart, I., de Parscau, L., Salomon, R., Champion, G., Leroy, V., Guigonis, V., Siret, D., Palcoux, J. B., Taque, S., Lemoigne, A., Nguyen, J. M., & Guyot, C. (2008). Antibiotic prophylaxis for the prevention of recurrent urinary tract infection in children with low grade vesicoureteral reflux: results from a prospective randomized study. *The Journal of urology*, *179*(2), 674–679. https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.09.090

Schoen E, Colby C, Ray G. (2000). Newborn circumcision decreases incidence and

costs of urinary tract infections during the first year of life. Pediatrics. 105(4):789–793. doi: 10.1542/peds.105.4.789

Schwenger, E. M., Tejani, A. M., & Loewen, P. S. (2015). Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children. *The Cochrane database of systematic reviews*, (12), CD008772. https://doi.org/10.1002/14651858.CD008772.pub2

Sheinfeld, J., Cordon-Cardo, C., Fair, W. R., Wartinger, D. D., & Rabinowitz, R. (1990). Association of type 1 blood group antigens with urinary tract infections in children with genitourinary structural abnormalities. *The Journal of urology*, *144*(2 Pt 2), 469–474. https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)39492-2

Simões e Silva, A. C., & Oliveira, E. A. (2015). Update on the approach of urinary tract infection in childhood. *Jornal de pediatria*, *91*(6 Suppl 1), S2–S10. https://doi.org/10.1016/j.jped.2015.05.003

Simões E Silva, A. C., Oliveira, E. A., & Mak, R. H. (2020). Urinary tract infection in pediatrics: an overview. *Jornal de pediatria*, *96 Suppl 1*, 65–79. https://doi.org/10.1016/j.jped.2019.10.006

Smellie, J. M., Hodson, C. J., Edwards, D., & Normand, I. C. (1964). Clinical And Radıologıcal Features Of Urınary Infectıon In Chıldhood. *British medical journal*, *2*(5419), 1222–1226. https://doi.org/10.1136/bmj.2.5419.1222

Spencer, J. D., Schwaderer, A. L., Becknell, B., Watson, J., & Hains, D. S. (2014). The innate immune response during urinary tract infection and pyelonephritis. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, *29*(7), 1139–1149. https://doi.org/10.1007/s00467-013-2513-9

Stark H. Urinary tract infections in girls: the cost-effectiveness of currently recommended investigative routines. (1997). Pediatr Nephrol. *11(2)*: 174–177. DOI: 10.1007/s004670050252

Subcommittee on urinary tract infection (2016). Reaffirmation of AAP Clinical Practice Guideline: The Diagnosis and Management of the Initial Urinary Tract Infection in Febrile Infants and Young Children 2-24 Months of Age. *Pediatrics*, *138*(6), e20163026. https://doi.org/10.1542/peds.2016-3026

Svanborg, C., Bergsten, G., Fischer, H., Frendéus, B., Godaly, G., Gustafsson, E., Hang, L., Hedlund, M., Karpman, D., Lundstedt, A. C., Samuelsson, M., Samuelsson, P., Svensson, M., & Wullt, B. (2001). The 'innate' host response protects and damages the infected urinary tract. *Annals of medicine*, *33*(9), 563–570. https://doi.org/10.3109/07853890109002101

Svanborg C. (2013). Urinary tract infections in children: microbial virulence versus host susceptibility. *Advances in experimental medicine and biology*, *764*, 205–210. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-4726-9_17

To, T., Agha, M., Dick, P. T., & Feldman, W. (1998). Cohort study on circumcision of newborn boys and subsequent risk of urinary-tract infection. *Lancet (London, England)*, *352*(9143), 1813–1816. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)02392-7

Tullus, K., & Shaikh, N. (2020). Urinary tract infections in children. *Lancet (London, England)*, *395*(10237), 1659–1668. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30676-0

Wennerstrom M, Hansson S, Jodal U, Stokland E. (2000). Primary andacquired renal scarring in boys and girls with urinary tractinfection. J Pediatr. *136(1)*:30-4. DOI: 10.1016/s0022-3476(00)90045-3

# Bölüm 5

# TÜRKİYE'DEKİ AĞIZ DİŞ SAĞLIĞI HİZMETLERİNE YÖNETSEL BİR BAKIŞ: ÖRNEK OLAY ÜZERİNDEN DEĞERLENDİRME

***Merve AKBAŞ*[1]**

***Perihan DİKİLİ*[2]**

1 Uzm.Arş. Gör. Merve Akbaş, Marmara Üniv. Sağlık Yönetimi Doktora Programı Öğrencisi, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü, makbas@bezmialem.edu.tr

2 Uzm. Perihan Dikili, Marmara Üniv. Sağlık Yönetimi Doktora Programı Öğrencisi, Marmara Üniversitesi, Sağlık Kültür Spor Daire Başkanlığı İdari İşler Müdürü, peridikili@gmail.com

## GİRİŞ

Genel sağlık hizmetlerinin ayrılmaz bir parçası olan ağız diş sağlığı hizmetleri, her bireyin sahip olduğu en temel hak olarak bilinmektedir. Koruyucu ağız diş sağlığı hizmetlerine önem veren ve uygulayan ülkelerde, ağız diş sağlığının genel sağlığa olan etkileri olumlu yönde olmakla birlikte sağlık harcamalarında da azalma olduğu bilinmektedir. Ülkemizde ağız ve diş sağlığı hizmetlerinin büyük oranda tedavi edici hizmetler kapsamında yer aldığı ve tüm toplumu kapsayacak nitelikte koruyucu bir program geliştirme konusunda yetersiz kalındığı bilinmektedir.

Toplum sağlığının geliştirilmesi için olumlu yönde sağlık davranışı kazandırmak, bireyin sağlığını koruma noktasında kendisin aktif konuma getirmek ve sağlık ekonomisine getireceği fayda bakımından ele alındığında, ağız sağlığı hizmetleri; koruyucu sağlık hizmetlerinin bir parçası olması ve özellikle çocukluk çağında korunması ve geliştirilmesi açısından büyük önem arz etmektedir.

Ağız sağlığı hizmetlerinin planlanması sürecinden önce, yerel kaynak düzeylerinin belirlenmesi ve buna bağlı olarak harekete geçilmesi için bir dizi soruya cevap verir nitelikte olması gerekmektedir (Hobdell ve diğ. 2003).

Ağız diş sağlığı hizmetleri ile ilgili bir politika oluşturmadan önce finans, personel, araç gereç, alt yapı ile ilgili birtakım sorulara cevap vermek gerekmektedir. Bu çalışmada;

- Ağız sağlığı ile ilgili bir kamu sağlığı bütçesi bulunuyor mu?
- Yeterli sayıda eğitimli insan gücü bulunuyor mu?
- Mevcut ekipmanlar uygun mu?
- Kaynakların edinimi ve raporlama için iletişim kanalı açık mı? (Hobdell ve diğ.2003)

soruları vurgulanarak sağlıklı bir toplum oluşumuna katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Bu çalışmada, kurgusal olarak hazırlanan bir örnek üzerinden ağız ve diş sağlığı hizmetlerindeki bireysel risklerden, ağız diş sağlığı sorununun genel sağlık durumu üzerindeki etkisinden, hastanın ilk olarak hizmet alımını nerden sağlayacağından, maliyetlerden, iş yeri hekiminin rolünden ve çözüm önerilerinden bahsedilecektir. Sağlığın yönetilmesi kapsamında ağız diş sağlığı hizmetlerine yönelik yayınların yetersiz olduğunu bilinmektedir. Yönetsel bir bakış açısı ile değerlendirilen bu çalışma, sağlık politikalarının bu yönde revize edilmesi, ağız diş sağlığı konusunda sağlık davranışı kazandırma ve koruyucu sağlık hizmetlerinin ekonomik açıdan getireceği faydalar üzerine odaklanmaktadır.

**Ağız ve Diş Sağlığı Hizmetlerinde Genel Durum**

Ağız sağlığının, genel sağlık, refah düzeyi ve yaşam kalitesinin önemli bir göstergesi olduğu bilinen bir gerçektir. Genel olarak ağız diş sağlığı hastalıkları, diş çürükleri, periodontal hastalıklar, diş kayıpları, oral kanserler, konjenital ve gelişimsel kusurların olduğu bir dizi sağlık sorunlarını kapsamaktadır (WHO, 2020).

Koruyucu ağız diş sağlığı; hamilelik süreciyle başlayan doğum öncesi ve sonrası önlemlerin alınmasını, sağlıklı ve aynı zamanda fonksiyonel ağız, diş ve çene yapısına katkı sağlamayı, ağız hijyeni dahil, bireyin büyüme ve gelişme sürecinde gerekli olan koruyucu önlemlerle ortodontik hizmetleri, diş ve dişeti sağlığını korumayı içerir (Aras ve Köse, 2012). CINGA'nın beş yıl süre ile 18-64 yaş bireylerde yaptığı bir çalışmada koruyucu ağız diş sağlığı hizmetlerinin, diş hekimliği maliyetlerini istikrarlı bir şekilde düşürdüğü, hasta başına toplam %31 tasarruf sağladığı görülmektedir (CINGA,2019). CINGA'nın başka bir çalışmasında dişeti hastalığı olup olmadığına bakılmaksızın koruyucu tedavi uygulanmış kişilerin harcamaları önemli ölçüde azalttığı; hastaneye yatışları %67, acil müdahalelerin ise %54 düşürdüğü görülmüştür (2016).

Koruyucu ağız diş sağlığına yönelik yapılan her 1 Dolarlık harcama; daha sonra yapılacak olan restoratif, acil tedaviler ve çok sayıdaki tıbbi tedavi için 8-50 Dolar arasında değişen maliyeti önlemektedir (TDB,2014).

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2017 yılı Global Hastalık Yükü Çalışması'nda (The Global Burden of Disease Study), ağız hastalıklarının dünya çapında 3.5 milyar insanı etkilediğini ve tedavi edilmeyen diş çürüğünün bulaşıcı olmayan hastalıklar arasında yer aldığını ortaya koymaktadır. Asya-Pasifik Ülkelerinde oral kanser hastalıklarının tüm kanser hastalıklarının ilk üçüncü sırada yer almaktadır. Birçok ağız ve diş hastalığı, kanser ve kronik solunum yolu hastalıklarına risk oluşturmaktadır (WHO, 2020). Dolayısıyla genel sağlık ve ağız diş sağlığı arasındaki ilişkinin gücünü destekler niteliktedir.

Türkiye'de ağız diş sağlığındaki durum incelendiğinde, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün öngördüğü hedeflerin henüz oldukça gerisinde olduğu bilinmektedir. Diş hastalıklarının ölüm ve sakatlanma gibi çok ciddi sonuçları olmaması nedeniyle ağız ve diş sağlığı ihmal edilmekte, sağlık hizmetleri planlaması ve sunumunda ağız ve diş sağlığı hizmetleri çoğu zaman ikinci plana atılmaktadır. "Sağlıkta Dönüşüm Programı" doğrultusunda ağız ve diş sağlığı hizmetlerinde hızlı gelişmeler olsa da, geçmişten günümüze kadar yaşanan yapısal sorunlar hala devam etmektedir (Ekici, 2013).

Ülkemizde 2012 yılı verileri incelendiğinde, kişi başı yapılan Ağız Diş Sağlığı Hizmetleri harcamaları 55 USD olarak AB ortalamasının (257

USD) altında kaldığı bilinmektedir. Ayrıca AB-28 üye ülkelerinde Ağız Diş Sağlığına yönelik yapılan harcamaların Yurt içi hasıldan elde ettiği pay %0,4 iken, Türkiye' de bu oran %3 civarındadır (Atasever ve Örnek, 2018).

Türk Diş Hekimleri Birliği'nin (TDB) 2016 yılı verilerine göre, Türkiye'de özel diş hekimlerine ait muayenehane sayısı 10.775 olup, 29.417 diş hekimi bulunmakta ve bir diş hekimine 2.173 hasta düştüğü bilinmektedir. AB ortalamasının (1433 hasta) çok üzerinde yer aldığı tespit edilmiştir (TDB, 2017b).

Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu'nun 2017 yılı ilk 6 aylık verilerine göre, ADSH sayısı 22 iken, bu hastanelerdeki ünit sayısı 2.115'tir. Ayrıca, yine aynı yılın verilerine göre, toplam 131 ADSM'de 4.878 ünit mevcuttur (Özyavaş, 2018). Türkiye'de ağız ve diş sağlığı hizmetlerinde çoğunlukla tedavi edici hizmetler ve ağırlıklı olarak da protez tedavisi sunulmaktadır. Tüm ülke nüfusunu kapsayan bir koruyucu ağız diş sağlığı hizmetleri ve sistematik bir uygulama yer almamaktadır (Akar, 2014).

**Örnek Olay**

Sistemik olarak herhangi bir sorunu olmadığını düşünen Mehmet Yılmaz (45 yaş), Tuzla'da faaliyet gösteren, 400 çalışanı olan, Akritas Shipyard tersanesinde kaynak ustabaşı olarak çalışmaktadır.

25 Mayıs 2020 Pazartesi günü iş yeri hekimi tarafından yapılan genel muayenede Mehmet Bey'in yoğun öksürüğünden dolayı "Pnömokonyoz"[3] olabileceği şüphesinden sonra, tetkiklerin yapılması için hastaneye yönlendirildi. 27 yıldır ortalama günde 1 paket sigara içen hastaya, iş yeri hekimi sigaranın kendisi için risk teşkil edebileceğini ifade etti. Ertesi gün hastanede yapılan tetkikler sonucu pnömokonyoz teşhisi konuldu. Yapılan tetkiklerde başka bir sağlık sorununa rastlanmadı. Aile öyküsünde annenin diyabet ve babanın hipertansiyon hastası olduğu belirtildi. Aynı gün içerisinde dişinde yoğun bir ağrı başladı. 3 gün çektiği diş ağrısından sonra 4.gün ilk olarak tersanenin anlaşmalı olduğu özel bir Üniversite Hastanesi'nden randevu aldı. Hastanın ilk diş muayenesinde; radyolojik tetkik yapılmış, antibiyotik ve analjezik başlanmıştır. Daha sonra antibiyotiğin 7. gününde cerrahi işlemle ağrıyan diş çekilmiştir. Diş hekimi tarafından 3 gün istirahati uygun görülmüştür.

Ayrıca diğer dişlerde de; kanal tedavisi (2 ön diş), oral hijyen eğitimi, diş taşı temizliği, dolgu (ön bölge 2 diş) ihtiyacı olduğu, farklı yıllarda arka dişlerde çekimler yapılmış ve bu nedenle hem alt çene hem üst çene de boşluklar olduğu görülmektedir.

---

3 Pnömokonyoz tarihte görülen en eski akciğer hastalıklarından biridir. Mısır piramitlerinin yapıldığı dönemde de, işçilerde toza bağlı olarak tespit edilmiştir (https://m.bianet.org/bianet/saglik/197450-nasirlasan-cigerler-pnomokonyozlar).

Hastanın ikinci muayenesinde sağ alt üst kanallar çekim sonrasında proteze uygun görülmüştür. Sol üst ve sol alt azılarda 2 kanal tedavisi ve dolgu/2.ön keser ve 1.2. estetik dolgu, diş taşı temizliği, yetersiz diş fırçalama ve oral hijyen eğitim gereksinimi ve diş çekimi sonrası beslenme ve konuşma sorunları mevcuttur.

Hastanın fiziksel muayenesi yapıldıktan sonra radyolojik tetkik sonucu, ihtiyacı olan ağız ve diş tedavisine yönelik planlama yapılmıştır.

**Maliyet Açısından Değerlendirme**

Maliyet, bir mal veya hizmetin edinilmesi için, o dönem içinde yapılan harcamalarla, daha önceki dönemde yapılan harcamalardan o mal ve hizmetin edinilmesinde katlanılan fedakârlıkların parasal tutarıdır (Bıçakçı, 2006). Sağlık hizmetlerinde maliyetlerin değerlendirmeye katılacağı hangisinin katılmayacağı analiz yapan kişinin bakış açısına göre değişmekle birlikte ağız diş sağlığı hizmetlerinde de benzer uygulamalar söz konusudur. Maliyet, direkt, indirekt, verimlilik ve soyut maliyetler olarak sınıflandırılır (Özgen ve Tatar, 2007).

*Direkt maliyet,* hastalıkların tanı ve tedavisinde kullanılan tıbbi ürün ve hizmetlerin maliyetidir. Oda hizmeti, hastanede kalış, hastane giderleri, ilaç kutu fiyatı, yemek ve tanı testleri örnek olarak verilebilir.

Ağız sağlığı hizmetlerinin maliyetleri ile ilgili bilgilerin güvenilirlik düzeyinin düşük olması, sağlık sistemine yön veren politika çevrelerini de etkilemektedir (Righolt et al. 2018).

2015 yılında FDI tarafından Ağız Diş Sağlığı (ADS) hizmetleri ile ilgili yayınlanan raporda, Kamu sektöründe diş hekiminin yetersiz olduğu ya da bulunmadığı bölgelerde mevcut başhekim hastaları özel sektörde bir diş kliniğine yönlendirebilmektedir. Alınan hizmetin bedeli, kamuda alacağı hizmet değeri üzerinden hesaplanmaktadır. Söz konusu hesaplamada özel ve kamu arasındaki bedel farklılığı hasta tarafından karşılanacaktır (Tatar ve diğ. 2011).

Ortodontik bir tedavi yapılacaksa ve estetik amaçlı yapılmadığı kurul raporunda açıkça ifade edilmiş ise, özel sağlık kuruluşundan aldığı hizmet Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından karşılanacaktır (TSB, 2015).

Hastamızın ilk muayene sonucunda, Türk Diş Hekimleri Birliği (2020) tarafından yayınlanan Ağız Diş Sağlığı Tedavi ve Muayene Ücretleri kapsamında (1.grup il) 1 Ocak 2020 sonrası için belirlenen ücret tarifesi gereğince maliyet hesaplandı. Muayene ile birlikte (110 TL) diş röntgen filmi (60 TL) ve radyografi (60 TL) çekilerek toplam 230 TL maliyet çıkarıldı. Anlaşmalı olduğu için ayaktan tedavilerde %15 indirim imkânı ile birlikte 195 TL cepten ödeme gerçekleşmiştir.

Bununla birlikte hastamızın ağız diş sağlığına yönelik planlanan hizmetin maliyeti, TDB'nin belirlediği 2020 yılı, diş hekimlerinin uygulayacakları Ağız Diş Sağlığı Muayene ve Tedavi Ücret Tarifesi'ne göre: 1.Grup-İstanbul ve 2.Grup-Tokat illerine göre direkt maliyeti Tablo 1'de verilmiştir.

*Tablo 1. 1.Grup ve 2.Grup İllerde Yapılması Planlanan Tedavi Maliyeti*

| İŞLEM | 1.GRUP- İSTANBUL (KDV %8 dahil) | 2.GRUP-TOKAT (KDV %8 dahil) |
|---|---|---|
| Diş Hekimi Muayenesi | 110.00 TL | 95.00 TL |
| Panaromik Film | 155.00 TL | 135.00 TL |
| Diş Protezi Üst Çene (Bölümlü) | 2090.00 TL | 1835.00 TL |
| Diş Protez Alt Çene (Bölümlü) | 2090.00 TL | 1835.00 TL |
| Kanal tedavisi (2) Diş | 535.00 TL | 470.00 TL |
| Estetik Diş Dolgusu (2) | 305.00X 2=610.00 | 265X2=530.00 TL |
| Dişta şı Temizliği (Detartraj Çift Çene) | 370.00 TL | 165x2=330 TL |
| Oral Hijyen Eğitimi | 80.00 TL | 70.00 TL |
| TOPLAM | 6040.00 TL | 5300.00 TL |

Tablo 1'de görüldüğü üzere hastamız Mehmet Bey'e, yapılacak tüm işlemler için İstanbul'da bir özel hastaneye başvurmuş olsaydı, ulaşım giderleri hariç olmak üzere yaklaşık 6040 TL civarında ödeme yapması gerekecektir.

Mehmet Bey, TDB tarafından yayınlanan 2. grup il (Tokat gibi) kapsamındaki ücret tarifesine göre Tokat'ta bir özel hastaneye başvurmuş olsaydı aldığı hizmetler 5300 TL'ye mâl olacaktır.

*İndirekt Maliyet:* Bir mal veya hizmetin üretimindeki maliyetine doğrudan değil dolaylı etki etmesidir. Hastalığa bağlı oluşan üretim ve kazanç kaybı şeklinde ifade edilen maliyet türüdür. Sağlık bakım hizmetinin dışında kalan maliyetleri içerir. Örneğin, hasta ya da yakınlarının hastalık süresince hastalığın etki ettiği nedenlerden dolayı yol masrafları gibi.

*Verimlilik Maliyetleri:* Mal ve hizmet alışverişinin yerine morbidite ve mortalite maliyetlerini içerir. Çünkü alternatif şekillerde kullanılabilecek olan değerli bir kaynağı, bir hayatı, kullanma fırsatlarının kaybını ifade eder. Bu vakada hastanın yetersiz ağız hijyeninden dolayı diş kayıpları olmuştur.

*Soyut Maliyetler:* Hastalık durumunda ağrı acı, üzüntü gibi bireyin yaşadığı sıkıntılar sonucu oluşan maliyetlerdir. Bu tür maliyetleri ölçmek oldukça güçtür. Vakamızda hastanın 3 gün diş ağrısı çekmesi, diş çekimi sonrası 4 gün istirahati, diş kayıplarından dolayı yeme ve konuşma sıkıntısı yaşaması soyut maliyetlerdendir.

**Sigara Kullanımının Ağız Diş Sağlığına Etkisi**

DSÖ'nün tütün ve tütün ürünlerinin bırakılması ve ağız sağlığına uyumu üzerine monografisinde;

- Dumansız tütün kullanımı da dahil olmak üzere tütün kullanımının, ağız kanserleri ve lökoplaki riskini 5-6 kat artırdığı,
- Tütün kullanımının periodontal hastalık risklerini iki kat artırdığı, sigara dumanına maruz kalmanın, hem süt dişleri hem de kalıcı dişler için diş çürüğüne neden olma riskinin bir buçuk ila iki kat artırdığı,
- Tütün ve tütün ürünlerini kullanımının, diş kaybını bir buçuk kat artırdığı sonuçlarına varmışlardır (WHO, 2017).

Bu bilgiler ışığında hastamız Mehmet Bey'in sigara içmesi hem kendisine hem çevresindekilere özellikle de çocuklarının ağız diş sağlığını da olumsuz yönde etkilemektedir. Hastaya sigarayı bırakmasının gerekliliklerı yönünde bilgi verilmeli, kişisel olarak bırakmakta kendini yetersiz hissediyorsa sağlık kuruluşlarındaki "Sigara bırakma poliklinikleri" ne gitmesi konusunda bilgi verilmeli ve teşvik edilmelidir.

**İş Sağlığı ve Güvenliği Kapsamında Ağız Diş Sağlığı Hizmetleri**

6331 sayılı İş Sağlığı ve Güvenliği Kanunu, 30/06/2012 tarihinde Resmi Gazete'de yayınlanmış ve yürürlüğü girmiştir. Kanunun amacı; işyerlerinde iş sağlığı ve güvenliğinin sağlanması ve mevcut sağlık ve güvenlik şartlarının iyileştirilmesi için işveren ve çalışanların görev, yetki, sorumluluk, hak ve yükümlülüklerini düzenlemektir. Kapsamı kamu özel ayrımı yapılmaksızın bütün işlere ve işyerlerine, işveren ve işveren vekillerine, faaliyet konularına bakılmaksızın tüm çalışanlara uygulanır (İş Sağlığı Güvenliği Kanunu, 2012). 6331 sayılı Kanun kapsamında işyeri hekimi ve diğer sağlık personelinin nitelikleri ve çalıştırılmasına yönelik ayrıntılı birçok tanım yer almaktadır. Bu tanımlar daha çok meslek hastalıkları, kaza, travma gibi iş ve işyeri risklerini içermektedir. Fakat çalışanın genel sağlığının paydaşlarından olan ağız ve diş sağılığı hizmetlerinin ihtiyacı ya da sunumuna yer verilmemiştir.

Oysaki bizim vakamızda olduğu gibi Mehmet Bey'in 3 gün diş ağrısı çekmesi, akabinde dişin çekilmesi sonucu 3 gün rapor verilmesi, iş verimini düşürmekte, belki de çalışanda dikkat dağınıklığı yaratabileceği ve kazalara bile neden olabileceği bir durum söz konusudur. Bu doğrultudan hareketle; işyerlerinde çalışan sayısına göre planlanan işyeri hekiminin yanında bir diş hekimin de görevlendirilmesi ya da diş hekimleriyle sözleşme yapılarak belirli zamanlarda hem çalışanların ağız diş sağlığını korumaya yönelik hizmetler sumak hem de tedaviye ihtiyacı olan çalışanların ulaşabilecekleri, sorunun hızlı çözülebileceği önerilmektedir. Nitekim Mehmet Bey 3 gün diş ağrısından sonra hekime başvurmuştur. Oysaki sorun iler-

lemeden kontrol edilseydi diş kaybı olmayacaktı, çekim öncesi kullanılan antibiyotiğe belki de gereksinim duyulmayacaktı. Bugün bütün dünya da antibiyotik kullanımın azaltılmasına yönelik sağlık politikalar yapılmaktadır. Ayrıca hastanın tedavi ve sağlık bakım maliyet giderleri olmayacağı gibi hastanın yaşam kalitesi de bozulmayacaktır.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Ülkemizdeki durum incelendiğinde ADS hizmetlerinin hem kamu hem de özel sektör tarafından verildiği bilinmektedir. Ağız ve Diş Sağlığı Hastaneleri (ADSH), Ağız ve Diş Sağlığı Merkezleri (ADSM), hastaneler, eğitim hastaneleri ve aile sağlığı merkezleri hizmet sağlayıcılar içerisinde yer almaktadır (Tatar ve diğ. 2011).

Türkiye'de toplam sağlık harcamaları 2013 yılı itibari ile 84.390.000.000 TL'dir. OECD ülkeleri içerisinde en az paya sahip ülkeler arasında yer almaktadır. Ağız diş sağlığına yapılan harcamalar ise tahmini 4.219.000 TL olarak ifade edilmiştir (Türk Diş Hekimleri Birliği Yayınları, 2014). 2017 verileri incelendiği ağız ve diş sağlığı hizmeti veren toplam 22.884 kurumun olduğu belirlenmiştir. Bu kurumların %60'ının Marmara ve Ege Bölgesinde yoğunlaştığı bilinmektedir (Sağlık İstatistikleri Yıllığı, 2017). Sağlıkta Dönüşüm Programı ile birlikte ağız ve diş sağlığı hizmetlerinde gelişmeler yaşansa da sorunların hala devam ettiği görülmektedir (Ekici, 2013). Tedavi edici ADS hizmetlerinin amalgam dolgu seçeneğinde (2014 yılı fiyatlarıyla); 2015 yılında 4.658.122.057 TL olması beklenen toplam maliyetlerinin, 2050 yılında 5.272.408.856 TL'ye ulaşması beklenmektedir. Artış yaklaşık %13,2 düzeyindedir.

Sağlıkla ilgili geliştirilen alternatif projeler maliyet fayda analizi tekniğinden yararlanılarak değerlendirilebilir (Mutlu, 2002). Bu vaka analizi kapsamında 3 farklı unsurun incelenmesi önemlidir:

- Sağlık sorunu ortadan kaldırılmadığı sürece oluşacak iş gücü kaybı,
- Alternatif programlar kullanılması durumunda oluşacak tıbbi bakım giderleri,
- Hastanın psikolojik durumu ve yakınlarına etkileri şeklinde özetlenebilir.

Oral hastalıkların genel sağlığı ciddi şekilde etkilediği bilinmektedir. Üst solunum yolunu etkilemekte; diyabet olma ve kalbin iç duvarlarının enfekte olma oranını arttırmaktadır (TDB, 2014). Nitekim olgu sunumunda yer alan erkek hastanın ailesinde de diyabet ve kalp hastalıklarından hipertansiyon olduğu kurgulanmıştır. İş yerindeki riskleri, sigara kullanımı ve buna bağlı olarak gelişen akciğer hastalığı, çocuk yaşta temel ağız diş sağlığı eğitiminin ülkede yetersiz olması ve bu sebeple oluşan beslenme bozukluklarının hem bireye hem de topluma ciddi bir yük getirdiği görülmektedir.

Koruyucu sağlık hizmetleri ile tedavi edici hizmetlerin maliyetleri üzerinde bir karşılaştırma yapmak üzere literatür incelendiğinde, Türkiye'deki diyabet vakalarında koruyucu ağız diş sağlığı hizmetlerinin sistematik bir şekilde sunulması durumunda maliyetlerden 2.588.971.000 TL tasarruf edilebileceği tespit edilmiştir. (TDB, 2014). Ancak global düzeyde ağız diş hastalıklarının genel sağlık üzerindeki olumsuz etkisi ve sosyo-ekonomik boyutu "istenilen seviyede" ölçümlenememiştir. Bunun nedenleri arasında, ağız diş sağlığının korunmasının hem ülkemizde hem de dünyada tam olarak önemsenmemesi ve geciktirilebilir bir hizmet olarak görülmesi gösterilebilir. Veri konusundaki problemlere rağmen; 2010 yılı verileri incelendiğinde dünya genelinde tahmini 3 milyar insanın çürük dişlerini tedavi ettirmemesinden dolayı sağlık problemleri yaşanmaktadır (FDI, 2015).

Global oral sağlığı tehdit eden önemli hastalıklardan biri de ağız kanserleridir. En sık görülen kanserler arasında ilk 10'da yer almaktadır. Ağız kanseri teşhis edilen vakaların %75'i sigara içen bireylerden oluşmaktadır. Hijyen eksikliği ve kötü beslenme oral hastalıkları ciddi oranda etkilemektedir (TDB, 2014).

Ayrıca işyeri hekimleri, ağız diş sağlığı ile ilgili temel hijyen kurallarını aktarmalı ve belirli zamanlarda gelen diş hekimi ile beraber hizmet sunumunu sağlamalıdır. Bu şekilde oluşan bir yapılanma örnek olay üzerinden değerlendirildiğinde Mehmet Bey, diş kaybı ve bununla birlikte oluşan pek çok sorunu yaşamamış olacaktır.

Sağlık-Sen Stratejik Araştırma Merkezi'nin (SASAM) 2018 yılında yayınladığı temel hedefleri kapsamında; koruyucu sağlık politikalarının ve topluma ADS bilincinin geliştirilmesi, Ar-GE desteğinin sağlanması, DMFT-12 indeksinde "1" skorunun 2023 yılına kadar sağlanması, Aile Diş Hekimliği Sisteminin uygulamaya geçirilmesi şeklinde özetlenebilir (Atasever ve Örnek 2018).

Bireylerin inanç, eğilim ve bilgileri, politik, örgütsel ve sosyal çevrenin destekleyici tavrı konusunda tam katılım sağlanmalı ve yeni politikalar geliştirilmesi gerekmektedir. Sağlığın geliştirilmesi noktasında verilen eğitimler, bireylerin yaşadığı kayıpları ortadan kaldıracaktır. Verimlilik ve üretim de artış sağlanacak ve gelecekte tıbbi maliyetler azalma eğiliminde olacaktır.

Farklı gelir düzeyine sahip olunsa da şehirde yaşayan nüfusun ağız diş sağlığı hizmetlerine erişimi kırsala göre daha yüksek orandadır (Petersen ve Kwan, 2011).

Sonuç olarak, Türkiye'de, AB ülkelerinin daha fazla önem verdiği koruyucu ağız diş sağlığı hizmetlerine yeterince önem verilmediği ve bu konuda duyarlılığın geç başladığı, tedavi hizmetlerinin ise asgari ücretin çok

üstüne çıktığı bilinmektedir. Oysaki ağız diş sağlığı genel sağlığın önemli bir parçasıdır. Ağız ve diş sağlığının korunması, birçok ağız hastalıklarının önceden teşhis edilip tedavi edilmesi, genel sağlık harcamalarını düşüreceği gibi kişinin yaşam kalitesini de artıracaktır. Dünyadaki gelişmiş ülkelerin ağız ve diş sağlığı sistemleri ve uygulamaları dikkatle incelenerek ülkemizin durumu ve toplumsal yapısına uygun olarak başarılı kısımlar entegre edilmelidir.

Bu noktada, Almanya'da ağız diş sağlığı hizmetleri de dâhil olmak üzere tüm sağlık hizmetlerinin takibi açısından elektronik sağlık kartı (eGK) önemli bir örnektir. Alman Ulusal Sağlık Sisteminin veri suiistimallerini engellemesini sağlamakta ve güvenilir bilgiye erişimi kolaylaştırmaktadır (Ziller et al. 2015).

Ayrıca TDB'nin 2011 'Meslek Sorunları Sempozyumu' ve ayrıca 2016 'Merkezi Yönetim Kurulu 15. Dönem Çalışma Kurulu Raporu'nda şu noktalar önem arz etmektedir: "Kalite ve Performans Yönergesi Performans puanlarının hesaplanmalarında kullanılan teknik kriterler (HKS) hekimin değil hastane yönetimlerinin yerine getirmekle yükümlü oldukları kriterlerdir. Hekimler sadece hastalarına karşı sorumludurlar. Kalite denetlemelerindeki HKS standartlarında yer alan ve sistemle ilgili eksiklikler doğrudan hastane yönetiminin sorumluluğundadır….." (TDB 2011) ifadesidir ve bu ifade Toplam Kalite Yönetimi'nin ruhuna uygun bir bakış açısı değildir. Bir sağlık yöneticisi, çalıştığı kurum içerisinde kendisini iş süreçleri dışında tutamayacağı gibi bir sağlık personeli de kalite hedeflerini kendisi dışında görmemelidir (Özyavaş, 2018).

Ülkemizde ağız diş sağlığı hizmetlerinin yönetilmesindeki mevcut boşluğun devlet politikaları ile sağlanması gerekmektedir. Kamu sağlığının ayrılmaz bir parçası olan ağız diş sağlığı, hem hizmet sunumunda hem de finansmanında sosyo-ekonomik düzeye uygun bir planlama yapılmalıdır (Özyavaş, 2018).

## KAYNAKLAR


Akar, Ç. (2014). Türkiye'de ağız diş sağlığı hizmetlerinin stratejik değerlendirmesi, *Türk Diş Hekimleri Birliği Yayınları, Araştırma Dizisi:9,* Ankara.

Aras, A. Durukan Köse, S. (2012). Ağız ve diş sağlığı merkezlerinde birim maliyetlerin sağlık uygulama tebliği ile karşılaştırılması, *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi,* 15(2), 69-82.

Atasever M. ve Örnek M. (2018) Türkiye'de ağız ve diş sağlığı hizmetleri ve çalışan sorunları analizi. SASAM Enstitüsü, Ankara.

Bıçakçı, F. (2006). Sanayi işletmelerinde faaliyet tabanlı maliyet sistemine geçiş çabaları ve bir uygulama (Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi).Selçuk Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Konya.

CINGA, Clinical insights drive better outcomes, Cigna Dental Report, A White Paper, CIGNA, 923892 05/19.

CINGA, İmproved health and lower medical costs: why dentalcare isim portant, A White Paper, CIGNA, 840121 06/16.

Ekici, Ö. (2013). Türkiye'de kamu ağız ve diş sağlığı hizmetlerinin yeniden yapılandırılması: sorunlar ve öneriler. (Yayımlanmamış Doktora Tezi). Gazi Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Ankara.

FDI (Dünya Diş Hekimleri Birliği) (2015). The challenge of oral disease - a call for global action: the oral Health Atlas, Second Edition, Geneva.

Hobdell, M., Petersen, P. E., Clarkson J. and Johnson N. (2003) Global goals for oral health 2020. *International Dental Journal,* 53,285-288.

Mutlu, A. Işık, A. (2002). Sağlık ekonomisi ve politikaları. *Marmara Üniversitesi Maliye Araştırma ve Uygulama Merkezi* yayın No.14, İstanbul.

Özgen, H. ve Tatar, M.(2007). Sağlık sektöründe bir verimlilik değerlendirme tekniği olarak maliyet-etkililik analizi ve Türkiye'de durum. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi,10*(2),109-137.

Özyavaş, S.(2018). Türkiye'de ağız ve diş sağlığı politikası: mevcut durum analizi. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi, 21*(4), 789-805.

Petersen, P. E. and Kwan S. (2011). Equity, social determinants and public health programmes – case of oral health. *Community Dent Oral Epidemiol,* 39, 481-487.

Righolt, A. J., Jevdjevic, M., Marcenes W. and Listl, S. (2018). Global-, regional-, and country-level economic impacts of dental diseases in 2015. *Journal of Dental Research,* 97(5), 501-507.

Tatar, M., Mollahaliloğlu S., Şahin B., Aydın S., Maresso A. and Hernández-Quevedo C. (2011) Turkey: health system review. *Health Systems in Transition,* 13(6),1–186.

T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı, 2017. https://ohsad.org/wp-content/uploads/2018/12/28310saglik-istatistikleri-yilligi-2017pdf.pdf.

Türk Diş Hekimleri Birliği (2011). Meslek Sorunları Sempozyumu. http://www.tdb.org.tr/tdb/v2/yayinlar/Egitim_Dizisi/egitimdizisi_16.pdf (Erişim Tarihi: 13.08.2020).

Türk Diş Hekimleri Birliği Yayınları (2014). Türkiye'de Ağız Diş Sağlığı Hizmetlerinin Strateji Değerlendirmesi.

Türk Diş Hekimleri Birliği (2016) Merkezi Yönetim Kurulu 15. Dönem Çalışma Raporu. http://www.tdb.org.tr/tdb/v2/yayinlar/TDB_Calisma_Raporu/15.Donem(May15-Kas16).pdf (Erişim Tarihi: 22.09.2020).

Türk Diş Hekimleri Birliği (2017b) Diş Hekimliği Günü ve Toplum Ağız Diş Sağlığı Haftası. http://www.tdb.org.tr/icerik_goster.php?Id=2819 (Erişim Tarihi: 16.05.2018).

Türk Diş Hekimleri Birliği Ağız ve Diş Sağlığı Muayene ve Tedavi Ücret Tarifesi, 2020. Erişim Tarihi: 28 Haziran 2020 http://www.tdb.org.tr/tdb/v2/ekler/2020_Yili_Ucret_Tarifesi_1.GRUP.pdf).

Türkiye Sigorta Reasürans ve Emeklilik Şirketleri Birliği (TSB) (2015). Tamamlayıcı Özel Sağlık Sigortası Dünya Uygulamalarından Örneklerin İncelenmesi ve Türkiye için Öneriler Raporu. https://www.tsb.org.tr/Document/Yonetmelikler/20151023-Tamamlay%C4%B1c%C4 %B1_Sa%C4%9Fl%C4%B1k_Sigortas%C4%B1-Final%20(1).pdf (Erişim Tarihi: 12.10.2020).

World Health Organization (2020).https://www.who.int/health-topics/oral-health/#tab=tab_1, Erişim Tarihi: 30 Haziran 2020

World Health Organization (2017). Who monograph on tobaccoc essation and oral health integration, https://www.who.int/publications/i/item/who-monograph-on-tobacco-cessation-and-oral-health-integration, Erişim Tarihi: 30 Haziran 2020

İş Sağlığı Güvenliği Kanunu (2012, 20 Haziran). T.C. Resmî Gazete (Sayı:288339) Erişim adresi: https://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.5.6331.pdf.

Ziller, S., Eaton, K. E. and Widström, E. (2015) The healthcare system and the provision of oral healthcare in European Union member states. Part 1: Germany. *British Dental Journal* , 218(4), 239-244.

# Bölüm 6

## DENTAL DOKU VE MATERYALLERİN AŞINMA DAVRANIŞLARI

*Beyza ZAİM*[4]
*Tuğba SERİN KALAY*[5]

4 Arş. Gör. Dt. Beyza ZAİM, K**urumu:** Karadeniz Teknik Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif diş Tedavisi Anabilim Dalı
5 Dr. Öğr. Üyesi Tuğba SERİN KALAY, Karadeniz Teknik Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif diş Tedavisi Anabilim Dalı

## 1. Aşınma

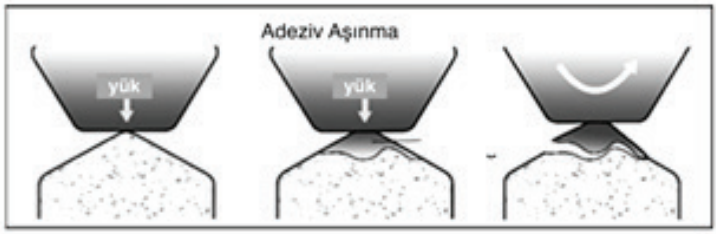
Aşınma, bir yüzeyin başka bir yüzeye veya kimyasal olarak aktif maddelere maruz kalmasıyla ortaya çıkan aşamalı madde kaybıdır (S. D. Heintze, Zappini, & Rousson, 2005). Aşınma maddelerin yapısı, etkileşim koşulları, çevre ve yüzey koşullarına bağlıdır. Yapı, materyal türünü; etkileşim koşulları kuvvetleri ve süreyi içerir. Çevre ve yüzey koşulları ise; ortam sıcaklığı, yüzey kimyası ve topografisini kapsar (Tsujimoto et al., 2018).

### 1.1. Aşınma mekanizması

Triboloji sürtünme, aşınma ve yüzey özelliklerini incelen bir bilim dalıdır (Mair, 1992; Zhou & Zheng, 2008). Triboloji aşınmayı mekanizmalarına göre adeziv aşınma, abraziv aşınma, yorgunluk ve koroziv aşınma olarak sınıflandırır (Zum Gahr, 1998).

#### 1.1.1. Adeziv Aşınma

İki yüzey bir yük ile birbirine bastırıldığında, lokal temas yüzeyleri meydana gelir (Cecilia Pedroso Turssi, De Moraes Purquerio, & Serra, 2003). Bu temas yüzeyleri, birbirlerine göre kaydıklarında kopmalar görülür. Kopan materyaller bazen bir yüzeyden diğerine aktarılır. Bu aktarılan materyal genellikle birbirine bağlı kalır ve hatta orijinal yüzeye geri transfer olabilir (Şekil 1) (Tsujimoto et al., 2018).




**Şekil 1.** *Adeziv aşınma (Tsujimoto et al., 2018)*

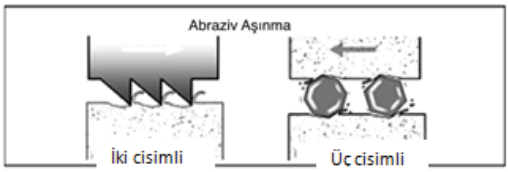
#### 1.1.2. Abraziv Aşınma

Abraziv aşınma en yaygın aşınma türüdür (d'Incau, Couture, & Maureille, 2012). Mikroskopik ölçekte hiçbir yüzey pürüzsüz değildir. Farklı materyallerin arasında temas olduğunda materyallerin pürüzlülüğüne bağlı olarak bir dizi mikro temas meydana gelir (Paul Lambrechts, Debels, Van Landuyt, Peumans, & Van Meerbeek, 2006). Yer değiştirme sırasında her mikro temasta lokal olarak oluşan basınç bazen o kadar büyüktür ki deformasyona veya kopmaya yol açabilir (d'Incau et al., 2012). Tribolojide abraziv aşınma temas eden materyal sayısına bağlı olarak iki cisimli ve üç cisimli abrazyon olmak üzere ikiye ayrılır (d'Incau et al., 2012; Lewis & Dwyer-Joyce, 2005) .**<u>İki cisimli (2-body) Abraziv Aşınma</u>**

Bu tür aşınma, yüzeylerin doğrudan temas ettiği hareket halindeki iki cisim arasındaki sürtünmedir (Şekil 2). İki yüzey farklı seviyelerde sertliğe sahip olduğunda, daha sert yüzeydeki mikropürüzler, aşındırma mekanizması ile daha yumuşak yüzey boyunca hareket eder. Zamanla oluşan kırık ve mikroskobik madde kaybının aşınma olarak kendini gösterir (Paul Lambrechts et al., 2006). Ağız içinde iki cisimli abraziv aşınma, yabancı maddelerin müdahalesi olmadan fizyolojik okluzal temaslar sonucu oluşur (Paul Lambrechts et al., 2006; Tsujimoto et al., 2018).

**Üç cisimli (3-body) Abraziv Aşınma**

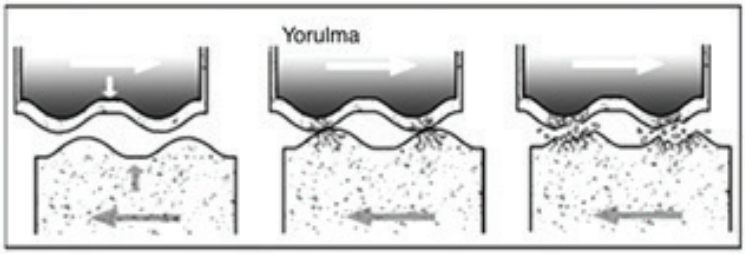
Üç cisimli abraziv aşınma, üçüncü cisim olarak aşındırıcı parçacıkların araya girmesiyle iki cismin birbiri boyunca yer değiştirmesidir (d'Incau et al., 2012) (Şekil 2). Tribolojide, hareketli katı cisimlerin yakınlığına göre iki tip üç cisimli abraziv aşınma tarif edilir; birincisi iki cisim birbirine uzak olduğunda, aşındırıcı parçacıklar hareket etmekte serbesttir ve tüm yüzeylerde bir bulamaç gibi davranırlar. Bu tip aşınma üç cisimli abraziv aşınmanın % 10'undan sorumludur (Mair, 1992). İkincisinde ise iki cisim birbirine yeterince yakın olduğunda, aşındırıcı parçacıklar bir veya her iki cismin yüzeyi arasında kademeli olarak hapsolur. Daha sonra, özellikle bu cisimlerin yüzeyleri pürüzlü olduğunda, cisimler üzerinde belirli tipte oluklara ve çizgilere neden olurlar (d'Incau et al., 2012). Ağızda bu tür bir aşınma çiğneme sırasında meydana gelir. Çiğneme sırasında dişler arasında bulunan yiyecek parçacıklarıyla beraber üç cisimli abraziv aşınma söz konusudur.




**Şekil 2.** *Abraziv aşınma (Tsujimoto et al., 2018)*

### 1.1.3. Yorulma

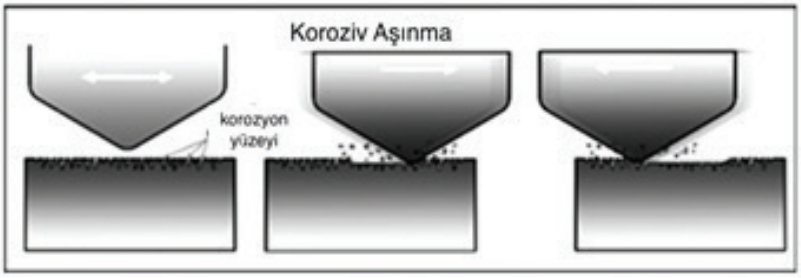
Bir yüzey diğerinin üzerine kaydığında, hareketin önünde bir sıkıştırma, hareketin arkasında bir gerilim bölgesi meydana gelmesiyle materyalin yapısına bağlı olarak yüzeyin altında çatlaklar oluşur. Tekrarlanan döngülerin bir sonucu olarak bu çatlaklar yayılır (Mair, Vowles, & Lloyd, 1996). Çatlaklar yayılıp yüzeye ulaştığında, yorulma aşınmasına neden olup materyal kaybı ile sonuçlanır (Paul Lambrechts et al., 2006) (Şekil 3).




**Şekil 3.** *Yorulma (Tsujimoto et al., 2018)*

### 1.1.4. Koroziv Aşınma

Kimyasal veya elektrokimyasal etkiden kaynaklanan yüzey kaybına korozyon denir (d'Incau et al., 2012; Grippo, Simring, & Schreiner, 2004). Genel olarak, korozyon başlangıçta hızlıdır ve yüzeyde koheziv bir film tabakası oluştuktan sonra yavaşlama eğilimindedir; hatta tamamen sona erebilir (Sulong & Aziz, 1990). Ancak başka bir yüzey teması reaksiyona girmemiş materyali açığa çıkarıp korozyonun devam etmesine neden olabilir (Tsujimoto et al., 2018) (Şekil 4). Kimyasallar yüzeyin moleküller arası bağlarını zayıflatır ve böylece diğer aşınma süreçlerinin de artmasına neden olabilir (d'Incau et al., 2012; Paul Lambrechts et al., 2006).Terminolojik olarak, diş hekimliğinde bu tanıma erozyon denir. Bu yüzden bu terimin tribolojik kullanımı ile karışıklığa neden olabilir (d'Incau et al., 2012).




**Şekil 4.** *Koroziv aşınma (Tsujimoto et al., 2018)*

## 1.2. Diş ve Restoratif Materyallerin Aşınma Davranışları

### 1.2.1. Diş Aşınmaları

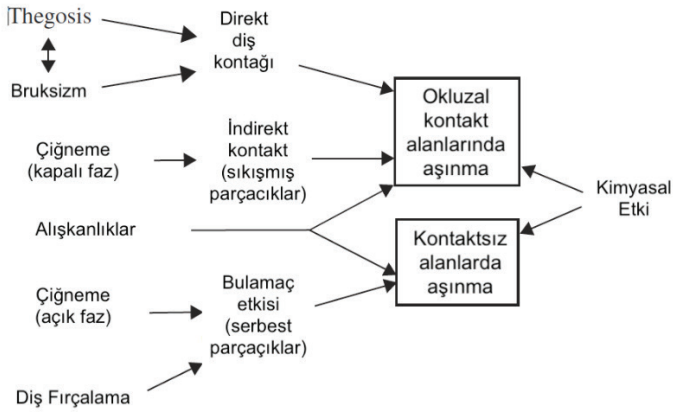
Diş aşınması, dental dokuların kaybına yol açan fizyolojik veya patolojik olabilen çok faktörlü bir süreçtir (D. W. Bartlett & Shah, 2006; Grippo et al., 2004). Aşınma genellikle ilk olarak mine yüzeyinde meydana gelir. Vücuttaki en yüksek mineralizasyona sahip ve en sert doku olan mine, ağırlıkça % 92-96 inorganik madde, %1-2 organik madde ve %3-4 sudan oluşur (Gwinnett, 1992). Mine, diş yüzeyine dik olarak uzanan fibril benzeri altıgen hidroksiapatit kristallerinden oluşan inorganik prizmalar ve anahtar deliği şeklindeki mine çubuklarından oluşur (Ge, Cui, Wang,

& Feng, 2005; Habelitz, Marshall, Jr, & Balooch, 2001). Diş minesi yıllık dikey madde kaybı yaklaşık 20-30 µm olan, aşınmaya karşı oldukça dayanıklı bir yapıdır (S. D. Heintze, Faouzi, Rousson, & Özcan, 2012). Mine aşınması esas olarak mikro kırılmadan kaynaklanır; delaminasyon ve mikro-pullanma ile karakterize edilir (Siegward D. Heintze, Reichl, & Hickel, 2019).

En fazla aşınma oklüzal yüzeyde görülür. Diş konumu ile ilgili olarak, aşınmanın en fazla görüldüğü dişler birinci molar olurken, en az aşınma sırasıyla kaninler ve premolarlarda görülür. Diş yerleşimine gelince, mandibular oklüzal yüzeyler tüm yaş gruplarında maksiller oklüzal yüzeylerden daha fazla aşınma gösterir (B. G. N. Smith & Robb, 1996). Ağızdaki aşınma, aşınan yüzeylerin özelliklerine, ilgili lubrikant sistemleri ve aşındırıcı partikül varlığına bağlı olarak önemli ölçüde değişebilir (Hattab & Yassin, 2000).

Diş minesi aşındığında dentin açığa çıkar; dentin mineden daha yumuşak olduğu için, aşınmaya karşı daha hassastır ve daha hızlı aşınır (Kaidonis, 2008). Aşınma kontrol edilmezse, çiğneme fonksiyon bozukluğu, dentin aşırı hassasiyeti ve hatta pulpa patolojilerine neden olabilir (Muts, Van Pelt, Edelhoff, Krejci, & Cune, 2014). Ayrıca kabul edilebilir ön rehberlik fonksiyonu veya estetik için gerekli olan ön diş yapısını tahrip edebilir, çiğneme sistemi üzerinde artan yatay streslere ve buna bağlı temporomandibular eklem remodelasyonuna neden olabilir (Crothers, 1992; Grippo et al., 2004). Ayrıca, proksimal yüzeylerin aşınması proksimal temas alanının kaybına yol açabilir ve daha sonra kemik ve periodontal doku kaybına neden olabilir (Zhou & Zheng, 2008).

Diş hekimliğinde aşınma klinik bulgular açısından sınıflandırılmaktadır. Diş aşınmaları atrizyon, erozyon, abrazyon ve abfraksiyon olarak ayrılabilir (Grippo et al., 2004; Wetselaar & Lobbezoo, 2016). Ancak birbirlerinden ayırt edilmeleri zor olabilir; çünkü eş zamanlı veya birbirlerine ek olarak meydana gelebilirler (Şekil 5).




**Şekil 5.** *Diş aşınma mekanizmaları ve etkileşimleri (Mair et al., 1996)*

**Atrizyon**

Atrizyon, karşıt diş veya restorasyon ile oklüzal temaslardan kaynaklanan diş sert dokularında görülen kademeli madde kaybı olarak tanımlanır (Hattab & Yassin, 2000). Okluzal yüzeylerde karşıt çenedeki dişlerle eşleşen aşınma yüzeyleri görülür (Kaidonis, 2008; A. Lee, He, Lyons, & Swain, 2012) . Erken aşamalarda, küçük parlak faset veya insizal/okluzal kenarda hafif düzleşme görülürken, şiddetli atrizyonda, dentin açığa çıkar ve bu da aşınma oranının artmasına neden olabilir (Litonjua, Andreana, Bush, & Cohen, 2003). Atrizyon dişten dişe temasla oluştuğundan, prensipte iki cisimli aşınma ile meydana gelir, ancak mekanik olarak üç cisimli diş aşınmadan keskin bir şekilde ayırt edilemez. Çünkü atrizyon sırasında ayrılan mine, aşındırıcı parçacık olarak hareket edebilir (Eisenburger & Addy, 2002).

Thegosis ve bruksizm sırasında diş yüzeyleri doğrudan temas halindedir. Thegosis, dişlerin yana doğru kayma hareketidir. Bunun genetik olarak belirlenmiş bir alışkanlık olabileceği düşünülmektedir (A. Lee et al., 2012). Bruksizm, strese bir yanıt olarak düşünülen ve klinikte patolojik bir davranış olarak kabul edilen, yiyecekler olmadan dişlerin sürtünme eylemidir (Mair et al., 1996). Bruksizm sırasında, alt çenenin üst çeneye göre hareketini yönlendiren ve böylece dişlerin sürtünmesine ve aşınmasına neden olan oklüzal kuvvetler vardır. Bu artan yüklere ek olarak, bruksizm görülen hastalarda 24 saatlik bir sürede toplam diş temas süresi 30 dakika ila üç saat arasında değişir. Bruksizmi olmayan kişilere bu süre 10 dakikadır (Rees & Jagger, 2003; Zhou & Zheng, 2008). Sonuç olarak, bruksizm nedeniyle aşınma çok daha şiddetli olabilir. Bruksizm alışkanlığı olan hastalarda dental sert dokuların dikey kaybının normal insanlardan üç ila dört kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (Zhou & Zheng, 2008).

**Abrazyon**

Abrazyon, fonksiyon ve/veya parafonksiyon alışkalıklar dışındaki tırnak yeme, kalem ısırma, ağız hijyen prosedürleri gibi faktörlerin bir sonucu olarak ortaya çıkan mekanik bir aşınmadır (Wetselaar & Lobbezoo, 2016). Özellikle servikal bölgelerde bulunan diş aşınmasının en yaygın nedeni diş fırçalamaya bağlı abrazyondur. Abrazyonun ciddiyeti ve dağılımı fırçalama tekniği, zaman, frekans, kıl tasarımı ve diş macununun aşındırıcılığı ile ilişkili olabilir (Hattab & Yassin, 2000). Çok sayıda yabancı cisim abrazyona neden olsa da, en yaygın ancak en çok göz ardı edilen faktör gıdadır. Dişler yiyecek parçacıklarının sürtünmesi ile aşınırsa, bu aşınmaya 'çiğneme abrazyonu' denir (Grippo et al., 2004). Çiğneme sırasında, çiğneme kuvveti yaklaşık 3–36 Newton (N)'dur ve ısırma ile temas eden dişler arasındaki kayma mesafesi yaklaşık 0.9–1.2 mm'dir (Rilo, Fernandez, Da Silva, Martinez Insua, & Santana, 2001; Wang et al., 2012).

Çiğneme açık ve kapalı faz olmak üzere iki aşamadan oluşur (Mair et al., 1996). Başlangıçta, dişler açık bir konumdan yakın bir temas konumuna (açık faz) yaklaşır ve yiyecek (bulamaç) hareket etmekte serbesttir. Bunu, dişlerin birbirine yaklaştırıldığı ve yiyecek parçacıklarının diş yüzeyleri arasında sıkıştığı kapalı bir aşama izler. Yiyecek parçacıklarının sıkışması büyük ölçüde yüzeylerin yüzey özelliklerinden etkilenir. Daha pürüzlü yüzeylerin, pürüzsüz yüzeylere göre yiyecek parçacıklarını yakalama olasılığı daha yüksektir. Besin bolusunun sıkıştırılması ve ezilmesinin ardından, diş-gıda-diş teması (indirekt) veya karşılıklı diş yüzeylerinin doğrudan diş-diş teması meydana gelir (DeLong, 2006). Yiyeceklerin diş yüzeyindeki etkisi bir fasetin aksine tüm oklüzal yüzey üzerinde meydana gelir. Abraziv gıdalar mine veya dentin üzerinde mekanik bozulmalara neden olacaktır. Büyütme altında, tipik olarak tüketilen diyet tipini veya diş yüzeyinde abrazyona neden olan yabancı cismi yansıtan gelişi güzel izler gözlemlenebilir (Kaidonis, 2008).

**Erozyon**

Erozyon, bakteriyel bir etki olmadan kimyasal olarak diş sert dokularının kaybı olarak tanımlanabilir (Eccles, 1982). Erozyona intrinsik (iç kaynaklı) veya ekstrinsik (dış kaynaklı) asitler neden olabilir. İntrinsik asit genellikle mideden kaynaklanır; anoreksiya, bulimiya nevroza, reflü veya yetersizlik yeme alışkanlıkları gibi bozukluklarla ile ilişkilidir (D. Bartlett, Evans, Anggiansah, & Smith, 1996; Scheutzel, 1996) . Ekstrinsik asit ise asidik endüstriyel buharlar, karbonatlı alkolsüz içecekler, alkollü içecekler, turşu, asidik meyve ve/veya meyve suları gibi diyet bileşenleridir (Lussi, Jaeggi, & Zero, 2004; Zero, 1996). İntrinsik asit, ösafagustan ağız boşluğuna girdiğinde, dişlerin lingual ve oklüzal yüzeylerinde önemli madde kaybı oluşturma eğilimindedir. Öte yandan, ekstrinsik asit genellikle ağız boşluğuna önden girdiğinden dişlerin fasial yüzeylerinde erozyona neden

olur (D. W. Bartlett & Shah, 2006; Lussi et al., 2004).

Mine erozyonunun erken belirtileri, pürüzsüz, parlak, cilalı bir yüzey olarak ortaya çıkar. Daha ileri aşamalarda ise tüberküllerin düzleşmesine, insizal/oklüzal kenarlarda oluklara ve diş yüzeylerinden daha yüksekte görülen restorasyon kenarlarına yol açar (Lussi et al., 2004). Epidemiyolojik veriler, in vitro ve in situ çalışmalar, aşınma süreçleri içerisinde diş erozyonunun en yaygın tehdit olduğunu göstermektedir (Chu, Yip, Newsome, Chow, & Smales, 2002; Zero, 1996).

**Abfraksiyon**

Abfraksiyon, oklüzal yüklemeden kaynaklanan gerilme stresinin neden olduğu çürüksüz servikal lezyonlar şeklinde görülür. Çiğneme ve maloklüzyondan kaynaklanan gerilme ve basınç strestlerinin, abfraksiyon lezyonlarının oluşumunda ve ilerlemesinde önemli bir rol oynar. Ayrıca bu lezyonların gelişiminde abrazyon ve erozyon gibi diğer aşınma süreçlerinin de etkili olduğu düşünülmektedir (Borcic, Anic, Urek, & Ferreri, 2004; A. Lee et al., 2012).

Abfraksiyon lezyonları esas olarak dişlerin servikal bölgesinde bulunur ve tipik olarak kama şeklindedir. Dişler yatay bir yönde yüklendiğinde, strestin etkisinin servikal bölgede yoğunlaşarak bükülmeye neden olduğu görülmüştür. Özellikle bruksizmin, mine-sement birleşim noktasında açılı lezyonların birincil nedeni olabileceğini öne sürmüştür. Döngüsel gerilme ve sıkıştırma kuvvetleri dişin yorgunluk sınırına ulaşmasına ve yapısının çatlamasına veya koparak dişten ayrılmasına neden olabilir (D. W. Bartlett & Shah, 2006).

### 1.2.2. Restoratif Materyallerin Aşınma Davranışları

Diş sert dokuları antagonist diş ile temas ettiklerinde aşınmaya maruz kalırlar. Aynısı, dental restorasyonlar için de geçerlidir. Dental restorasyonlar için aşınmanın büyük bir sorun olduğu, erken dönemde problemlere ve restorasyonların değişimine yol açabileceği düşünülmektedir (S. D. Heintze, 2006). Restoratif materyallerin doğru seçimi, normal fonksiyonu ve oklüzal uyumu korumak için önemlidir. Altın bazlı döküm alaşımları estetik sınırlamaları dışında en ideal restoratif materyal olarak kabul edilir çünkü aşınmaya dayanıklıdırlar ve karşıt minede minimum aşınmaya neden olurlar (Monasky & Taylor, 1971). Bununla birlikte, mükemmel marjinal uyumlarına ve iyi mekanik/ tribolojik özelliklerine rağmen, günümüzde kompozit rezinler ve seramikler, estetik olmaları nedeniyle metal alaşımlara alternatif olarak kullanılmaktadırlar (D'Arcangelo, Vanini, Rondoni, Vadini, & De Angelis, 2018).

**Kompozit Rezinler**

Mine ve dentin dokusuna bağlanabilen kompozit rezinler 1962 yılın-

da Dr. Ray Bowen tarafından tanıtılmış ve günümüze kadar önemli gelişmeler göstermiştir. Kompozit kelimesi, terminolojik olarak materyallerin fiziksel bir karışımı anlamına gelmektedir (Dayangaç, 2011). Kompozit rezin materyaller esas olarak organik bir matrikse gömülü inorganik bileşenlerden oluşur. Mine ve dentin geniş bir inorganik madde içeriğine sahip olduğundan, kompozit rezinler doğal dişi taklit etmektedir (Wille, Hölken, Haidarschin, Adelung, & Kern, 2016).

Kompozit rezinler üç ayrı fazdan oluşur: organik matriks faz (continuous phase), inorganik faz (dispersed phase) ve ara faz (silane coupling agent) (Dayangaç, 2011). Kompozit rezinin organik matriksinde bisfenol A ve glisidil metakrilatın birleşmesi sonucu oluşan bisglisidil metakrilat (bis-GMA) veya üretan dimetakrilat (UDMA) bulunmaktadır (Dayangaç, 2011). Viskoziteyi azaltmak için trietilen glikol dimetakrilat (TEGDMA) veya bisfenol A etoksilat dimetakrilat (Bis-EMA) yapıya ilave edilir (Sakaguchi, Ferracane, & Powers, 2019).

Kompozit rezinin hacimce veya ağırlıkça büyük bir kısmını inorganik bileşenler oluşturur. Matriks içine dağılmış kuartz, kolloidal silika, borosilikat cam, lityum aliminyum silikat, stronsiyum, baryum, çinko, yitrium cam gibi doldurucu partiküller rezin matrisini güçlendirmek, uygun translusensi derecesini sağlamak, polimerizasyon büzülmesini kontrol etmek, radyoopasiteyi sağlamak gibi işlevlere sahiptir (Dayangaç, 2011; Sakaguchi et al., 2019). İnorganik doldurucu partikülleri ile polimer matrisi arasındaki bağ silan bağlama ajanları olarak adlandırılan bileşiklerin kullanılmasıyla elde edilir (Dayangaç, 2011; Sakaguchi et al., 2019). Kompozit rezinler inorganik doldurucu partikül büyüklüğüne, partiküllerin ağırlık veya hacim yüzdesine, polimerizasyon yöntemlerine veya vizkozitelerine göre sınıflandırılabilir (Dayangaç, 2011; Schwendicke, Blunck, Tu, & Göstemeyer, 2018).

Kompozit rezinlerin dental uygulamalardaki temel sorunu, posterior restorasyonlar olarak kullanıldığında aşınmaya karşı yetersiz dirençleri olup çiğneme ile aşınması ve anatomik form kaybı görülmesidir. Genel olarak, kompozit rezinlerin aşınma süreci hem materyal yapısı hem de oral faktörlerle ilişkilidir (P. Lambrechts et al., 2006). Materyal faktörleri doldurucu özellikleri, içeriği ve dağılımı, boyutu, şekli ve sertliğinden; doldurucu madde ile polimer matriski arasındaki bağlantının kalitesi ve polimerin üç boyutlu dinamikleriyle ilgidir (Siegward D. Heintze et al., 2019; Zhou & Zheng, 2008). Bükülme dayanımı, kırılma tokluğu, sertlik, esneklik modülü gibi fiziksel özellikler kompozit rezinin aşınmasını etkileyebilir. Kompozit rezin ve antagonist arasındaki doğrudan temasta, aşınma modeli çoğunlukla atrizyon/abrazyon ve mikro yorgunluğun bir kombinasyonudur. Sürtünme katsayısı ve yüzey pürüzlülüğü, kompozitlerin aşınma oranı için belirleyici faktörlerdir. Kompozit rezinler daha yük-

sek dolduruculu oranı ve küçük partikül boyutu ile aşınma direnci. Büyük dolduru partikülleri (> 1 μm) içeren kompozit rezinlerle karşılaştırıldığında, mikrodolduruculu (0.01-0.1μm) ve hibrid kompozit rezinlerin, daha pürüzsüz yüzeyleri, azalmış partiküller arası boşluk ve azalan sürtünme nedeniyle daha iyi aşınma direnci sergilediği bildirilmiştir (Zhou & Zheng, 2008). Keskin ve sivri partiküllerin aksine, küresel ve düzensiz partiküllerin varlığı oklüzal temas bölgesinde sürtünmeye bağlı aşınmayı azalttığı kabul edilir; bu da hem kompozit rezin hem de antagonist diş mine aşınmasını azaltır (C. P. Turssi, Ferracane, & Vogel, 2005).

**Seramikler**

Seramik terimi, istenen özellikleri elde etmek için yüksek sıcaklıkta fırınlama yoluyla işlenen, metalik olmayan inorganik bir materyalden yapılan bir ürünü ifade eder (McLean & Odont, 2001). Dental seramiklerin temel bileşeni, silisyum katyonunun dört oksijen anyonuyla yaptığı tetrahedral geometriye sahip molekül yapısıdır ($SiO_4$). Mineral durumunda, dental seramiklerin ana maddesi olan feldspat, kimyasal yapısı $K_2OAl_2O$-$36SiO_2$ olan bir kristaldir. Kuvars kristalleri doldurucu görevi görür. Termal genleşmeyi kontrol eder ve dayanıklılığı arttırır. Seramiğin yapısında %10-30 oranında kuvars bulunur (Anusavice, Shen, & Rawls, 2012). Kaolin, bağlayıcı görevi gören, opak görünümde bir maddedir, kilsi yapısı sayesinde seramiğin şekillendirilmesine yardımcı olur ve seramik yapısında %1-10 oranında bulunur (Anusavice et al., 2012). Dental seramiklerle kullanılan feldspatlar nispeten saf ve renksizdir. Bu nedenle, doğal dişlerin tonlarında restoratif materyaller üretmek için pigmentler ve opaklaştırıcılar eklenmelidir. Füzyon ve sinterleme sıcaklığını, termal büzülme katsayısını ve çözünürlüğü kontrol etmek için ara oksitler ve camlar eklenir (Anusavice et al., 2012).

Seramikler aşınmaya karşı nispeten yüksek dirence sahiptir. Bununla birlikte çoğu seramik restorasyon aşındırıcı olabilir ve karşıt doğal dişler veya restorasyonlar için tahrip edici olabilir (Zhou & Zheng, 2008). Bu nedenle, daha az aşındırıcı seramiklerin kullanılması, mükemmel doğal estetik sunarken, karşı doğal dişlerin aşınmasını en aza indirir ve diş hekimlerinin materyal seçimine değerli bir katkı sağlar. Seramik aşınmasının mikroyapısı, yüzey özellikleri ve çevresel etkilerle yakından ilişkili olduğunu düşünülmektedir (Kadokawa, Suzuki, & Tanaka, 2006; Yu, Cai, Ren, Zhu, & Zhou, 2006). Yetersiz bir fırınlama tekniği ile üretilen seramiklerde görülen internal porözite ve diğer yüzey kusurları strest yoğunlaştırıcıları olarak işlev görür ve daha fazla aşınmaya neden olur (Oh, DeLong, & Anusavice, 2002). Cila ve/veya polisaj, temasın erken safhasında aşınmayı azaltabilir, ancak cilalı/polisajlı seramik yüzeyin olumlu etkisi materyal fonksiyona geldiğinde hızla kaybolur (Zhou & Zheng, 2008). Yük, seramiklerin sürtünme katsayısı ve aşınması üzerinde önemli bir etkiye sahiptir

(Yu et al., 2006). Ek olarak, diş fırçalama dental seramiklerin aşınmasının olası bir nedenidir. Diş fırçalamanın seramik yüzeyinde belirgin materyal kaybına neden olduğu ve pürüzlülüğü etkilendiği bildirilmiştir (Anil & Bolay, 2002).

### 1.2.3.Estetik Restoratif Materyallerin Aşınma Davranışlarını Etkileyen Faktörler

Restoratif materyallerin aşınması, biyolojik, mekanik ve kimyasal faktörlerin etkileşimini içeren karmaşık ve çok faktörlü bir olgudur (Ahreum Lee, Swain, He, & Lyons, 2014). Dişlerin ve restoratif materyallerin aşınması diş hekimliğindeki klinik problemlerden biridir. İdeal olarak, dental restoratif bir materyalin aşınma oranı doğal diş minesi ile uyumlu olmalıdır (Ahreum Lee et al., 2014; Seghi, Rosenstiel, & Bauer, 1991). Aşınma oranı, doğal dişlerden farklı aşınma özelliklerine sahip restoratif materyallerle değişebilir. Aşınma, ileri dönemde problemlere ve dental restorasyonların değiştirilmesine yol açabilir. Dental restoratif materyallerinin aşınma direnci restorasyonun ömrü, estetiği ve dental plağa karşı direnci için klinik olarak önemlidir (Grippo et al., 2004; Mair et al., 1996).

Triboloji sürtünme, aşınma ve yüzey özelliklerini incelen bir bilim dalıdır. Dental restorasyonların tribolojik davranışları esas olarak restorasyon materyallerinin mekanik ve fiziksel özellikleri, mikroyapısı ve yüzey özellikleri ile belirlenir (Sripetchdanond & Leevailoj, 2014; Wang et al., 2012).

**Fiziksel Faktörler**

***Sertlik (Hardness)***

Sertlik, bir materyale uygulanan kuvvete karşı, materyalin gösterdiği direnç olarak tanımlanır (Sakaguchi et al., 2019). Sertlik değerleri, birçok materyalin mekanik özelliklerini değerlendirmek ve aşınma direncini tahmin etmek için kullanılmıştır (Suwannaroop, Chaijareenont, Koottathape, Takahashi, & Arksornnukit, 2011). Çeşitli yüzey sertlik testi vardır ve çoğu bir materyalin yüzeyinin, belirli bir yük altında elmas veya çelik bir bilyeye karşı direncine dayanmaktadır. Sertlik verileri numune yüzeyine bir girinti oluşturmak ve örnek yüzeyindeki rezidüel baskının boyutlarını ölçmekle elde edilir (Ben Ghorbal, Tricoteaux, Thuault, Louis, & Chicot, 2017). Simetrik şekilli girintinin derinliği, alanı veya genişliği mikroskop altında ölçülür (Sakaguchi et al., 2019).

Diş hekimliğinde sertlik verileri dental materyaller için önemlidir. Dental materyallerin sertliğini belirlemede Barcol, Brinell, Rockwell, Shore, Vickers ve Knoop testleri kullanılır (Anusavice et al., 2012). Testin seçimi, ölçülen materyale göre belirlenmelidir. Vickers testi, kırılgan materyallerin sertliğini belirlemek için uygundur ve dental materyaller için

sıklıkla kullanılır. Bu testte materyalin yüzeyine belirtilen bir yük altında, 136° piramit şeklindeki bir uç kullanır (Sakaguchi et al., 2019). Yük, girintinin yüzey alanına bölünür ve vickers sertlik değeri elde edilir. Vickers sertlik değeri genellikle HV veya VHN olarak kısaltılır (Anusavice et al., 2012).

***Sürtünme Katsayısı (Friction Coefficient)***

İki cisim temas ettiğinde ve birbirlerine karşı kaydığında oluşan direnç harekete, temas eden materyallerin özelliklerine ve ortama bağlı olarak değişir (Oh et al., 2002). Yapılan çalışmalar sonucunda, materyallerin aşınmasının kayma hareketi sırasında yayılan sürtünme enerjisi ile yakından ilişkili olduğunu ve sürtünme ile yayılan enerjinin bir materyalin aşınma davranışını karakterize etmek için kullanılabileceğini bulunmuştur (Fouvry, Liskiewicz, Kapsa, Hannel, & Sauger, 2003; Huq & Celis, 2002; Ramalho & Miranda, 2006). Bu yaklaşım çeşitli dental materyallerin aşınma davranışlarını değerlendirmek için dental tribolojide yerini almıştır (Zheng & Zhou, 2007; Zheng, Zhou, Zhang, Li, & Yu, 2003).

Sürtünme katsayısı (μ) iki cisim arasındaki sürtünme kuvveti ile bunları birbirine bastıran kuvvetin oranını ifade eder (Freddo et al., 2016). Günümüzde sürtünme kuvvetini ve sürtünme katsayısını kaydeden in vitro aşınma cihazları bulunmaktadır. Sürtünme katsayısı, iki yüzey arasında kayma kolaylığı hakkında bilgi sağlar: düşük değerler, gövdeler arasında kolay hareket ve genellikle daha az aşınma potansiyeli olduğunu gösterir (Freddo et al., 2016).

***Kırılma Tokluğu (Fracture Toughness)***

Kırılma tokluğu ($K_{IC}$), materyalin uygulanan bir kuvvetin oluşturduğu çatlak gibi yıkıcı etkilerinin başlamasına ve yayılmasına karşı gösterdiği direnci tanımlar (Amer, Kürklü, & Johnston, 2015; Anusavice et al., 2012). Kırılma tokluğu testinde bir "ön çatlak" elde edilmesi için numunede çentik oluşturulur (N. Ilie et al., 2017). Dental materyallerdeki başarısızlıklar genellikle gözle görülür herhangi bir plastik deformasyon olmadan meydana geldiğinden, aşınma sürecinde kırılma tokluğu önemli hale gelir. Restoratif materyallerde doldurucu partiküllerin varlığı, kırılma tokluğunu önemli ölçüde arttırır (Manhart, Kunzelmann, Chen, & Hickel, 2000).

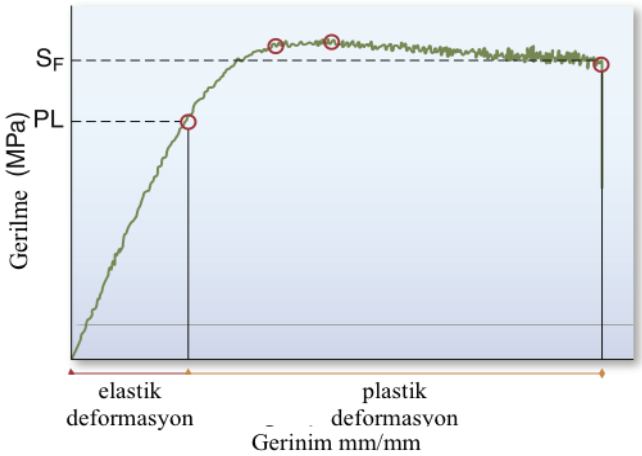
***Bükülme dayanımı (Flexural Strength)***

Bükülme dayanımı, bir materyalin bükme sırasında oluşacak kırılmaya karşı gösterilen direncini değerlendirmek için kullanılır (Awada & Nathanson, 2015). Bükülme dayanımı, her bir uçta sabitlenmeyen yalnızca basitçe desteklenen çubuk şeklindeki bir materyale yük uygulanmasıyla ölçülür (Oh et al., 2002). Bükülme testi, dental materyallerin dayanımı test

etmek için standart bir yöntemdir (Ferracane, 2013) ve bazı çalışmalarda aşınma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Siegward D. Heintze et al., 2017; Peutzfeldt & Asmussen, 1992).

***Elastisite Modülü (Elastic Modulus)***

Elastisite modülü (E) materyalin kuvvet uygulandığında elastik deformasyona karşı direnci olarak tanımlanır. Bir nesne orantı sınırından (proportional limit - PL) daha büyük bir stres yaşadığında, kalıcı veya geri döndürülemez bir şekil değişimi meydana gelir. Orantı sınırından önceki gerilme-gerinim bölgesine elastik bölge denir. Gerilme-uzama eğrisinin orantı sınırından sonraki bölgesi plastik bölge olarak adlandırılır. Orantı sınırına (PL) kadar elastik deformasyon sergilenir ve orantı sınırından kopma noktasına (stress at failure – SF) kadar plastik deformasyon sergilenir (Şekil 6) (Sakaguchi et al., 2019).




**Şekil 6.** *Gerilme-gerinim eğrisi [Craig's Restorative Dental Material (Sakaguchi et al., 2019)]*

Elastisite modülü, elastik deformasyon bölgesindeki gerilme-gerinim (deformasyon) eğrisinin eğimi kullanılarak hesaplanır (N. Ilie et al., 2017). Elastisite modülünün dental materyallerin inorganik doldurucu miktarı ile iyi korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Nicoleta Ilie & Hickel, 2009). Elastisite modülü, materyalin sertliği ile ilişkilidir: modül ne kadar yüksekse, materyal o kadar serttir (Cesar, Miranda, & Braga, 2001).

**<u>Yapısal Faktörler</u>**

Dental materyallerin aşınma davranışları etkileyen yapısal faktörler partikül boyutu, şekli ve sertliği, partiküller arası boşluk, doldurucu maddenin içeriği ve dağılımını kapsar (Sakaguchi et al., 2019). Yapılan çalışmalar, dolgu partiküllerinin boyutu veya aralarındaki boşluk azaldığında

ve dolgu maddesi ile matris arasındaki bağlantı geliştirildiğinde aşınmanın azalabileceğini göstermiştir (Nihei et al., 2008; Tsujimoto et al., 2018). Ayrıca camsı yapıdaki matrise kristallerin eklenmesiyle aşınma direncinin arttırılabileceği düşünülmektedir (Oh et al., 2002). Ancak daha yüksek sertliklerinden dolayı karşıt diş yapısının daha fazla aşınmasına neden olabilecekleri düşünülmektedir. Kristallerin aşınma davranışına etkisi kristal partiküllerin tipine, içeriğine, morfolojisine ve dağılımına bağlı olarak değişir (Kelly, Nishimura, & Campbell, 1996).

Porözite materyallerin mekanik ve tribolojik özelliklerini etkileyebilecek mikroyapısal bir parametredir (P. Lambrechts et al., 2006). Yetersiz bir fırınlama tekniği ile üretilen seramiklerde görülen internal porözite ve diğer yüzey kusurları stres yoğunlaştırıcıları olarak işlev görür ve daha fazla aşınmaya neden olabilir (Oh et al., 2002).

**Yüzey Özellikleri**

Yüzey özellikleri, materyalin kendisinin veya karşıt materyalin aşınma davranışında önemli bir role sahip olabilir. Pürüzlü yüzeylerin sürtünme katsayısını artırdığı ve bunun da aşınmanın artmasına neden olduğu gösterilmiştir (Ghazal & Kern, 2009).

Bir yüzeyin toplam pürüzlülüğü Ra (µm) olarak ifade edilir ve ölçüm uzunluğu içinde pürüzlülük profillerinin merkez çizgisinden tüm mutlak mesafelerinin aritmetik ortalamasıdır (Zissis, Polyzois, Yannikakis, & Harrison, 2000). Dental materyallerin yüzey pürüzlülüğü üzerine yapılan araştırmalar optik ve tarama elektron mikroskopisi (SEM) gibi nitel yöntemleri ve yüzey profili analizi gibi nicel yöntemleri içermektedir. Yüzey profili ölçümleri için elmas uçlu kontakt profilometreler, lazer uçlu kontakt olmayan profilometreler ve lazer yansıtmalı ölçüm sistemleri yaygın olarak uygulanır (Kakaboura, Fragouli, Rahiotis, & Silikas, 2007). Son yıllarda, dental materyallerin değerlendirilmesinde Atomik Kuvvet Mikroskobu (AFM) kullanılmıştır (Kakaboura et al., 2007). Diş hekimliğinde göreceli olarak yeni bir görüntüleme tekniği olan konfokal lazer tarama mikroskopisi (CLSM) kullanılarak da gelen ışının numune üzerindeki yansımasından çeşitli pürüzlülük parametreleri elde edilebilir (Al-Shammery, Bubb, Youngson, Fasbinder, & Wood, 2007).

### 1.2.4. Diş Hekimliğinde Aşınmayı Belirlemede Kullanılan Yöntemler

**Klinik Çalışmalar**

Diş hekimliğinde aşınma klinikte skorlama sistemleriyle direkt olarak veya replikasyon laboratuvar modelleri kullanılarak indirekt olarak tespit edilebilir.

Aşınma klinik olarak 1970'lerin başında tanıtılan "Birleşik Devletler Halk Sağlığı Servisi (USPHS)" skorlama sisteminin bir parçası olarak değerlendirilmeye başlanmıştır (Siegward D. Heintze et al., 2019). Restorasyonların kavite marjininde aşınma ile açığa çıkan mine miktarı; "alpha: aşınma yok, bravo: kavite marjininde belirlenebilir bir aşınma var, charlie: mine-dentin birleşimine kadar aşınma var" şeklinde skorlanmıştır (Mair et al., 1996). Bu değerlendirme çok özneldir ve aşınma doğru bir şekilde değerlendirilemez (Siegward D. Heintze et al., 2019).

Diş aşınması için en sık kullanılan skorlama, oklüzal/insizal, bukkal, lingual ve servikal yüzeylerin aşınmasını, ayrı ayrı puanlayan Smith ve Knight tarafından tarif edilir (A. Lee et al., 2012; B. Smith & Knight, 1984). Bukkal yüzeyin servikali için ayrı bir puan verilmesinin nedeni, bu alanın spesifik bir anatomik yapısına sahip olması ve farklı aşınma şekillerine maruz kalmasıdır. Diş yüzeylerinin her biri için 0-4 arasında bir puan verilir. Büyük restorasyonları olan yüzeyler puanlanmaz. Sonuçları analiz ederken, diş yüzey grupları için ortalama değerler hesaplanır (B. G. N. Smith & Robb, 1996). Her yaş grubu ve her bir yüzey için kabul edilebilir ve kabul edilemez aşınma seviyelerini ayırt etmek için indekste belirlenen eşik değerleri kullanılır (B. Smith & Knight, 1984). Bu indeks tüm yaş gruplarını içeren bir popülasyonda epidemiyolojik ve klinik uygulamada diş aşınmalarını takip etmek için kabul edilebilir bulunmuştur (A. Lee et al., 2012).

İndirekt yöntemde ise hastadan alınan ölçüden elde edilen modeller çeşitli yöntemlerle değerlendirilir. Bu yöntemler arasında altı standardı olan Leinfelder ve on sekiz standardı olan Moffa-Lugassy ve Vivadent sistemleri sayılabilir (Mair et al., 1996; Tsujimoto et al., 2018). Tüm bu sistemler, restorasyon marjinindeki aşınmayı değerlendirdikleri ve bu nedenle başka bölgelerde meydana gelebilecek aşınma belirtilerini vermedikleri için büyük bir dezavantaja sahiptir.

Son zamanlarda, aşınmayı nicel ve doğru olarak tespit eden en iyi yöntemin ilgili dişlerin veya materyalin sıralı üç boyutlu görüntülerini karşılaştıran, depolayan ve veri tabanı oluşturabilen yöntemler olduğu belirtilmiştir Üç boyutlu görüntüler, temaslı profil oluşturucular, temassız beyaz ışık veya lazer tarayıcılar, mikro veya konik ışınlı bilgisayarlı tomografi gibi çeşitli tarama yöntemleri kullanılarak elde edilebilir (DeLong, 2006; Zhou & Zheng, 2008).

**Laboratuvar Çalışmaları**

Dental yapıların ve materyallerin laboratuvarda değerlendirilmesi klinik çalışmalara kıyasla nispeten kısa sürelerde incelenebilir. Klinik yöntemlerin dezavantajları nedeniyle dental yapı ve materyallerin klinik performansı tahmin edecek aşınma test cihazı ihtiyacı doğmuştur. Bu ne-

denle, klinik çiğneme döngüsü ve oral ortam gibi ağızdaki aşınma koşullarını taklit etmek için laboratuvar simülasyon yöntemleri yaygın olarak geliştirilmiş (Randall & Wilson, 1999).

Klinik performansı tahmin etmek için çok sayıda aşınma test cihazı geliştirilmiştir. Bazı test cihazları çiğnemenin tek yönlü kayma hareketini içerir; burada örnek belirtilen bir süre boyunca bir yönde kayar, daha sonra orijinal konumuna geri döner. En basit düzeyde, örnek ve antagonist arasındaki iki cisimli aşınmayı simüle eden disk üzerinde pinin kaydığı (pin-on-disk) test donanımları kullanılmıştır (A. Lee et al., 2012; Zhou & Zheng, 2008). Bazı simülasyon cihazları ise üç cisimli aşınmayı taklit etmek için aşındırıcı bulamaçlar içerir (A. Lee et al., 2012). Çiğneme hareketinin daha doğru bir simülasyonunu sağlamak için daha karmaşık aşınma test cihazları geliştirilmiştir. De Long ve Douglas, doğal dişlerin fizyolojik hareketi simüle edecek şekilde yüklenmesine izin veren yapay ağız konseptini geliştirmişlerdir (Lewis & Dwyer-Joyce, 2005; Zhou & Zheng, 2008).

Kalifiye bir test cihazı vertikal ve horizontal olarak iki hareket ekseni kullanmalıdır. Ticari olarak temin Willytec çiğneme simülatörü, MTS çiğneme simülatörü ve Bose ElectroForce 3330 Dental Wear Simulator vertikal ve horizontal hareketleri yerine getirmektedir. Ayrıca, OHSU, Alabama, Zürih, Regensburg ve BIOMAT gibi bazı enstitüler kendi sistemlerini geliştirmişlerdir (Siegward D. Heintze et al., 2019). Daha yakın zamanlarda, Bristol Üniversitesi'nde geliştirilen Dento-Munch Robo-Simulator adlı simülatörün alt çenenin tüm hareket sürecini taklit ettiği bildirilmiştir (Alemzadeh & Raabe, 2007).

Aşınmanın nicel değerlendirmesi (topografya, pürüzlülük, madde kaybı vb.) için taramalı elektron mikroskobu (SEM), kontakt profilometre veya lazer uçlu profilometre, atomik kuvvet mikroskopisi, üç boyutlu tarama gibi gibi sistemler kullanılmalıdır (AL-Omiri et al., 2010).

## SONUÇ

Ağız boşluğunda aşınma, antagonist dişlerin veya restorasyonların oklüzal temaslarıyla meydana gelen fizyolojik bir süreçtir. Restorasyonlar ağız içinde dişlerle veya restorasyonlu antagonistler ile temas halindedir. Dental dokular ve restoratif materyallerin, tekrarlayan çiğneme kuvvetleri karşısındaki aşınma davranışı önemlidir. Restoratif materyallerin aşınma davranışları oklüzal yüzeyde anormal yüklenmeye, temporomandibular eklem bozukluğuna, fonksiyona bağlı kas yorgunluğuna, mandibular hareket yolunda değişikliklere, oklüzal dikey boyut kaybına ve madde kaybına bağlı estetik problemlere yol açabilir. Bu nedenle dental doku ve materyallerin düzenli klinik kontrolü ve takibi önemlidir.

## KAYNAKLAR

AL-Omiri, M. K., Harb, R., Hammad, O. A. A., Lamey, P. J., Lynch, E., & Clifford, T. J. (2010). Quantification of tooth wear: Conventional vs new method using toolmakers microscope and a three-dimensional measuring technique. *Journal of Dentistry*, *38*(7), 560–568.

Al-Shammery, H. A. O., Bubb, N. L., Youngson, C. C., Fasbinder, D. J., & Wood, D. J. (2007). The use of confocal microscopy to assess surface roughness of two milled CAD-CAM ceramics following two polishing techniques. *Dental Materials*, *23*(6), 736–741.

Alemzadeh, K., & Raabe, D. (2007). Prototyping Artificial Jaws for the Bristol Dento-Munch Robo-Simulator; `A parallel robot to test dental components and materials'. *2007 29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 1453–1456.

Amer, R., Kürklü, D., & Johnston, W. (2015). Effect of simulated mastication on the surface roughness of three ceramic systems. *Journal of Prosthetic Dentistry*, *114*(2), 260–265.

Anil, N., & Bolay, S. (2002). Effect of Toothbrushing on the Material Loss, Roughness, and Color of Intrinsically and Extrinsically Stained Porcelain Used in Metal-Ceramic Restorations: An in Vitro Study. *The International Journal of Prosthodontics*, *15*, 483–487.

Anusavice, K. J., Shen, C., & Rawls, H. R. (Eds.). (2012). *Phillips' Science of Dental Materials* (Edition 12). Elsevier Health Science.

Awada, A., & Nathanson, D. (2015). Mechanical properties of resin-ceramic CAD/CAM restorative materials. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, *114*(4), 587–593.

Bartlett, D., Evans, D., Anggiansah, A., & Smith, B. (1996). A study of the association between gastro-oesophageal reflux and palatal dental erosion. *British Dental Journal*, *181*(4), 125–131.

Bartlett, D. W., & Shah, P. (2006). A critical review of non-carious cervical (wear) lesions and the role of abfraction, erosion, and abrasion. *Journal of Dental Research*, *85*(4), 306–312.

Ben Ghorbal, G., Tricoteaux, A., Thuault, A., Louis, G., & Chicot, D. (2017). Comparison of conventional Knoop and Vickers hardness of ceramic materials. *Journal of the European Ceramic Society*, *37*(6), 2531–2535.

Borcic, J., Anic, I., Urek, M. M., & Ferreri, S. (2004). The prevalence of non-carious cervical lesions in permanent dentition. *Journal of Oral Rehabilitation*, *31*(2), 117–123.

Cesar, P. F., Miranda, W. G., & Braga, R. R. (2001). Influence of shade and storage time on the flexural strength, flexural modulus, and hardness

of composites used for indirect restorations. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, *86*(3), 289–296.

Chu, F. C. S., Yip, H. K., Newsome, P. R. H., Chow, T. W., & Smales, R. J. (2002). Restorative management of the worn dentition: I. Aetiology and diagnosis. *Dental Update*, *29*(4), 162–168. h

Crothers, A. J. R. (1992). Tooth wear and facial morphology. *Journal of Dentistry*, *20*(6), 333–341.

D'Arcangelo, C., Vanini, L., Rondoni, G. D., Vadini, M., & De Angelis, F. (2018). Wear evaluation of prosthetic materials opposing themselves. *Operative Dentistry*, *43*(1), 38–50.

d'Incau, E., Couture, C., & Maureille, B. (2012). Human tooth wear in the past and the present: Tribological mechanisms, scoring systems, dental and skeletal compensations. *Archives of Oral Biology*, *57*(3), 214–229.

Dayangaç, B. (2011). *Kompozit Restorasyonlar*. Quintessence Yayıncılık Ltd. Şti.

DeLong, R. (2006). Intra-oral restorative materials wear: Rethinking the current approaches: How to measure wear. *Dental Materials*, *22*(8), 702–711.

Eccles, J. D. (1982). Tooth surface loss from abrasion, attrition and erosion. *Dental Update*, *9*(7), 373-374,376-378,380-381.

Eisenburger, M., & Addy, M. (2002). Erosion and attrition of human enamel in vitro Part I: Interaction effects. *Journal of Dentistry*, *30*(7–8), 341–347.

Ferracane, J. L. (2013). Resin-based composite performance: Are there some things we can't predict? *Dental Materials*, *29*(1), 51–58.

Fouvry, S., Liskiewicz, T., Kapsa, P., Hannel, S., & Sauger, E. (2003). An energy description of wear mechanisms and its applications to oscillating sliding contacts. *Wear*, *255*(1–6), 287–298.

Freddo, R. A., Kapczinski, M. P., Kinast, E. J., de Souza Junior, O. B., Rivaldo, E. G., & da Fontoura Frasca, L. C. (2016). Wear Potential of Dental Ceramics and its Relationship with Microhardness and Coefficient of Friction. *Journal of Prosthodontics*, *25*(7), 557–562.

Ge, J., Cui, F. Z., Wang, X. M., & Feng, H. L. (2005). Property variations in the prism and the organic sheath within enamel by nanoindentation. *Biomaterials*, *26*(16), 3333–3339.

Ghazal, M., & Kern, M. (2009). The influence of antagonistic surface roughness on the wear of human enamel and nanofilled composite resin artificial teeth. *Journal of Prosthetic Dentistry*, *101*(5), 342–349.

Gracis, S., Thompson, V., Ferencz, J., Silva, N., & Bonfante, E. (2016). A New Classification System for All-Ceramic and Ceramic-like Restorative Materials. *The International Journal of Prosthodontics*, *28*(3), 227–235.

Grippo, J. O., Simring, M., & Schreiner, S. (2004). Attrition, abrasion, corrosion and abfraction revisited: A new perspective on tooth surface lesions. *Journal of the American Dental Association*, *135*(8), 1109–1118.

Gwinnett, A. (1992). Structure and composition of enamel. *Operative Dentistry*, *5*, 10–17.

Habelitz, S., Marshall, S. J., Jr, G. W. M., & Balooch, M. (2001). Mechanical properties of human dental enamel on the nanometre scale. *Archives of Oral Biology*, *46*, 173–183.

Hattab, F. N., & Yassin, O. (2000). Etiology and diagnosis of tooth wear: a literature review and presentation of selected cases. *The International Journal of Prosthodontics*, *13*(2), 101–107.

Heintze, S. D. (2006). How to qualify and validate wear simulation devices and methods. *Dental Materials*, *22*(8), 712–734.

Heintze, S. D., Faouzi, M., Rousson, V., & Özcan, M. (2012). Correlation of wear in vivo and six laboratory wear methods. *Dental Materials*, *28*(9), 961–973.

Heintze, S. D., Zappini, G., & Rousson, V. (2005). Wear of ten dental restorative materials in five wear simulators - Results of a round robin test. *Dental Materials*, *21*(4), 304–317.

Heintze, Siegward D., Ilie, N., Hickel, R., Reis, A., Loguercio, A., & Rousson, V. (2017). Laboratory mechanical parameters of composite resins and their relation to fractures and wear in clinical trials—A systematic review. *Dental Materials*, *33*(3), e101–e114.

Heintze, Siegward D., Reichl, F. X., & Hickel, R. (2019). Wear of dental materials: Clinical significance and laboratory wear simulation methods —A review. *Dental Materials Journal*, *38*(3), 343–353.

Huq, M. Z., & Celis, J. P. (2002). Expressing wear rate in sliding contacts based on dissipated energy. *Wear*, *252*(5–6), 375–383.

Ilie, N., Hilton, T. J., Heintze, S. D., Hickel, R., Watts, D. C., Silikas, N., … Ferracane, J. L. (2017). Academy of Dental Materials guidance—Resin composites: Part I—Mechanical properties. *Dental Materials*, *33*(8), 880–894.

Ilie, Nicoleta, & Hickel, R. (2009). Investigations on mechanical behaviour of dental composites. *Clinical Oral Investigations*, *13*(4), 427–438.

Kadokawa, A., Suzuki, S., & Tanaka, T. (2006). Wear evaluation of porcelain opposing gold, composite resin, and enamel. *Journal of Prosthetic Dentistry*, *96*(4), 258–265.

Kaidonis, J. A. (2008). Tooth wear: The view of the anthropologist. *Clinical Oral Investigations*, *12*(SUPPL.1), 21–26.

Kakaboura, A., Fragouli, M., Rahiotis, C., & Silikas, N. (2007). Evaluation of surface characteristics of dental composites using profilometry, scanning

electron, atomic force microscopy and gloss-meter. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, *18*(1), 155–163.

Kelly, J. R., Nishimura, I., & Campbell, S. D. (1996). Ceramics in dentistry: Historical roots and current perspectives. *Journal of Prosthetic Dentistry*, *75*(1), 18–32.

Lambrechts, P., Goovaerts, K., Bharadwaj, D., De Munck, J., Bergmans, L., Peumans, M., & Van Meerbeek, B. (2006). Degradation of tooth structure and restorative materials: A review. *Wear*, *261*(9), 980–986.

Lambrechts, Paul, Debels, E., Van Landuyt, K., Peumans, M., & Van Meerbeek, B. (2006). How to simulate wear?. Overview of existing methods. *Dental Materials*, *22*(8), 693–701.

Lee, A., He, L. H., Lyons, K., & Swain, M. V. (2012). Tooth wear and wear investigations in dentistry. *Journal of Oral Rehabilitation*, *39*(3), 217–225.

Lee, Ahreum, Swain, M., He, L., & Lyons, K. (2014). Wear behavior of human enamel against lithium disilicate glass ceramic and type III gold. *Journal of Prosthetic Dentistry*, *112*(6), 1399–1405.

Lewis, R., & Dwyer-Joyce, R. S. (2005). Wear of human teeth: a tribological perspective. *Proceedings of the I MECH E Part J Journal of Engineering Tribology*, *219*(1), 2–19.

Litonjua, L. A., Andreana, S., Bush, P. J., & Cohen, R. E. (2003). Tooth wear: attrition, erosion, and abrasion. *Quintessence International*, *34*(6), 435–446.

Lussi, A., Jaeggi, T., & Zero, D. (2004). The role of diet in the aetiology of dental erosion. *Caries Research*, *38*(SUPPL. 1), 34–44.

Mair, L. H. (1992). Wear in dentistry-current terminology. *Journal of Dentistry*, *20*(3), 140–144.

Mair, L. H., Vowles, R. W., & Lloyd, C. H. (1996). *Wear : mechanisms , manifestations and measurement . Report of a workshop *. 24*(April 1993), 141–148.

Manhart, J., Kunzelmann, K. H., Chen, H. Y., & Hickel, R. (2000). Mechanical properties and wear behavior of light-cured packable composite resins. *Dental Materials*, *16*(1), 33–40.

McLean, J. W., & Odont, D. (2001). Evolution of dental ceramics in the twentieth century. *Journal of Prosthetic Dentistry*, *85*(1), 61–66.

Monasky, G. E., & Taylor, D. F. (1971). Studies on the wear of porcelain, enamel, and gold. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, *25*(3), 299–306.

Muts, E. J., Van Pelt, H., Edelhoff, D., Krejci, I., & Cune, M. (2014). Tooth wear: A systematic review of treatment options. *Journal of Prosthetic Dentistry*, *112*(4), 752–759.

Nihei, T., Dabanoglu, A., Teranaka, T., Kurata, S., Ohashi, K., Kondo, Y., … Kunzelmann, K. H. (2008). Three-body-wear resistance of the experimental composites containing filler treated with hydrophobic silane coupling agents. *Dental Materials*, *24*(6), 760–764.

Oh, W., DeLong, R., & Anusavice, K. J. (2002). Factors affecting enamel and ceramic wear: A literature review. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, *87*(4), 451–459. https://doi.org/10.1067/mpr.2002.123851

Peutzfeldt, A., & Asmussen, E. (1992). Modulus of resilience as predictor for clinical wear of restorative resins. *Dental Materials*, *8*(3), 146–148.

Ramalho, A., & Miranda, J. C. (2006). The relationship between wear and dissipated energy in sliding systems. *Wear*, *260*(4–5), 361–367.

Randall, R. C., & Wilson, N. H. F. (1999). Clinical testing of restorative materials: Some historical landmarks. *Journal of Dentistry*, Vol. 27, pp. 543–550.

Rees, J. S., & Jagger, D. C. (2003). Abfraction Lesions: Myth or Reality? *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*, *15*(5), 263–271.

Rilo, B., Fernandez, J., Da Silva, L., Martinez Insua, A., & Santana, U. (2001). Frontal-plane lateral border movements and chewing cycle characteristics. *Journal of Oral Rehabilitation*, *28*(10), 930–936.

Sakaguchi, R., Ferracane, J., & Powers, J. (Eds.). (2019). *Craig's Restorative Dental Material* (Fourteenth). Elsevier Inc.

Scheutzel, P. (1996, April). Etiology of dental erosion--intrinsic factors. *European Journal of Oral Sciences*, Vol. 104, pp. 178–190.

Schwendicke, F., Blunck, U., Tu, Y. K., & Göstemeyer, G. (2018). Does classification of composites for network meta-Analyses lead to erroneous conclusions? *Operative Dentistry*, *43*(2), 213–222.

Seghi, R. R., Rosenstiel, S. F., & Bauer, P. (1991). Abrasion of Human Enamel by Different Dental Ceramics in vitro. *Journal of Dental Research*, *70*(3), 221–225.

Smith, B. G. N., & Robb, N. D. (1996). The prevalence of toothwear in 1007 dental patients. *Journal of Oral Rehabilitation*, *23*(4), 232–239.

Smith, B., & Knight, J. (1984). An index for measuring the wear of teeth. *Br Dent J.*, *156*(12), 435–438.

Sripetchdanond, J., & Leevailoj, C. (2014). Wear of human enamel opposing monolithic zirconia, glass ceramic, and composite resin: An in vitro study. *Journal of Prosthetic Dentistry*, *112*(5), 1141–1150.

Sulong, M. Z. A. M., & Aziz, R. A. (1990). Wear of materials used in dentistry: A review of the literature. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, *63*(3), 342–349.

Suwannaroop, P., Chaijareenont, P., Koottathape, N., Takahashi, H., & Arksornnukit, M. (2011). In vitro wear resistance, hardness and elastic

modulus of artificial denture teeth. *Dental Materials Journal*, *30*(4), 461–468.

Tsujimoto, A., Barkmeier, W. W., Fischer, N. G., Nojiri, K., Nagura, Y., Takamizawa, T., … Miazaki, M. (2018). Wear of resin composites: Current insights into underlying mechanisms, evaluation methods and influential factors. *Japanese Dental Science Review*, *54*(2), 76–87.

Turssi, C. P., Ferracane, J. L., & Vogel, K. (2005). Filler features and their effects on wear and degree of conversion of particulate dental resin composites. *Biomaterials*, *26*(24), 4932–4937.

Turssi, Cecilia Pedroso, De Moraes Purquerio, B., & Serra, M. C. (2003). Wear of Dental Resin Composites: Insights into Underlying Processes and Assessment Methods - A Review. *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials*, *65*(2), 280–285.

Wang, L., Liu, Y., Si, W., Feng, H., Tao, Y., & Ma, Z. (2012). Friction and wear behaviors of dental ceramics against natural tooth enamel. *Journal of the European Ceramic Society*, *32*(11), 2599–2606.

Wetselaar, P., & Lobbezoo, F. (2016). The tooth wear evaluation system: A modular clinical guideline for the diagnosis and management planning of worn dentitions. *Journal of Oral Rehabilitation*, *43*(1), 69–80.

Wille, S., Hölken, I., Haidarschin, G., Adelung, R., & Kern, M. (2016). Biaxial flexural strength of new Bis-GMA/TEGDMA based composites with different fillers for dental applications. *Dental Materials*, *32*(9), 1073–1078.

Yu, H. Y., Cai, Z. B., Ren, P. D., Zhu, M. H., & Zhou, Z. R. (2006). Friction and wear behavior of dental feldspathic porcelain. *Wear*, *261*(5–6), 611–621.

Zero, D. T. (1996). Etiology of dental erosion-extrinsic factors. *European Journal of Oral Sciences*, *104*(2), 162–177.

Zheng, J., & Zhou, Z. R. (2007). Friction and wear behavior of human teeth under various wear conditions. *Tribology International*, *40*(2 SPEC. ISS.), 278–284.

Zheng, J., Zhou, Z. R., Zhang, J., Li, H., & Yu, H. Y. (2003). On the friction and wear behaviour of human tooth enamel and dentin. *Wear*, *255*(7–12), 967–974.

Zhou, Z. R., & Zheng, J. (2008). Tribology of dental materials: A review. *Journal of Physics D: Applied Physics*, *41*(11).

Zissis, A. J., Polyzois, G. L., Yannikakis, S. A., & Harrison, A. (2000). Roughness of Denture Materials: A Comparative Study. *International Journal of Prosthodontics*, *13*(2), 136–140.

Zum Gahr, K.-H. (1998). Wear by Hard Particles. *Tribology International*, *31*(10), 587–596.

# Bölüm 7

# ENGELLİLERDE MANEVİ DESTEK İHTİYACI TESPİT ÖLÇEĞİ (EMDİTÖ): GEÇERLİK VE GÜVENİRLİK ÇALIŞMASI

*Erkan KAVAS*[1]
*Şeyma ÖZTÜRK*[2]

1 Dr., Bağımsız Akademisyen, drerkankavas@gmail.com
2 Engelli, Sosyolog, PAÜ, Sosyal Bilimler Enst., Sosyoloji ABD YL. Öğrencisi. 20seymaozturk@gmail.com

## 1. GİRİŞ

İnsanın beden, zihin, duygu ve manevi öğeleriyle bir bütün olduğu ve bu öğelerin birbiri ile etkileşimli olduğu düşünüldüğünde sağlık bakımında da bütüncül yaklaşımın olmaması düşünülemez. Sağlık bakımı yönüyle bütüncül yaklaşım; insanı, birbiri ile ilişkili ve bağımlı olan beden, zihin, duygu ve manevi yönleri ile bir bütün olarak kabul etmektedir (Daştan ve Buzlu, 2010; Kostak, Çelikkalp ve Demir, 2010). Dünya Sağlık Örgütü de sağlığı, bireyi tüm boyutları ile alan "sadece hastalık ve engelliliğin olmaması değil, bedeni, ruhi ve sosyal bakımdan da tam iyi olma hali" şeklinde tanımlayarak (Yenimahalleli, 1999) manevi desteği, bütüncül bakım yaklaşımının öğesi olarak kabul etmiştir. (Yılmaz ve Okyay, 2009; Daştan ve Buzlu, 2010; Esendir ve Kaplan, 2018).

Bu çalışmada da, manevi destek kavramını bütüncül ve disiplinler arası bir yaklaşımla, ayrı bir uzmanlık alanı olarak ele alan Kavas ve Kavas'ın (2014) tanımı esas alınmıştır. Kavas ve Kavas (2014) Manevi Desteği "Engellilerin tıbbi tedavi ve rehabilitasyon süreçlerine müdahalede bulunmayarak, istekte bulunan engelli ve yakınlarına manevi telkinde bulunup moral desteği sağlamak, bireyin engellerinin verdiği imkânlar içinde ibadetlerini yapmalarına rehberlik yapmak ve yaşam direnci vermek için yapılan çalışmalar" diye tanımlar.

Engelli kavramı ise 2828 Sayılı Sosyal Hizmetler Kanunu 3. maddesi c bendinde (Değişik: 30 Mayıs 1997 KHK) "Doğum veya sonrası kaza veya hastalık nedeniyle ruhi, bedeni, zihni ve sosyal yetilerini belirli oranlarda kaybetmesi sonucu yaşamda birçok rolü yerine getireme durumu olup; bakım, rehabilitasyon, danışma ve desteklenmeye ihtiyacı olan kişi" şeklinde tanımlanmıştır.

Engellilik, engel türü farketmeksizin psikolojik, maddi, eğitim, yaşam şekli, aile ve sosyal ilişki açısından problemlere sebep olabilmektedir (Karadağ, 2009). Zamanın ve emeğin büyük kısmının ailedeki engelli birey için harcanması ebeveynlerin mesleklerine devamını zorlaştırmakta, sosyal çevrenin olumsuz tepkileri ve ailenin sosyokültürel hareketliliğinin kısıtlanması, engelli bireyin tedavi, eğitim ve medikal ihtiyaçları temin zorlukları yaşanabilmektedir. Aile ile toplum arası yaşanan bazı problemlerin kaynağı olarak engelli kişinin görülmesi durumunda da aile içi problemler yaşanabilmektedir. Böylece aileler duygusal güçlüklerle de karşılaşabilmektedir. Bu gibi durumlar ailede gerilim ve çatışmalara neden olabilmektedir. Bazen aile düzeni bozulan ve parçalanan durumlar da yaşanabilmektedir (Tunalı ve Power,1993). Engelli bireyin bakım-eğitim gibi ihtiyaçlarının giderilmesi ve geleceğinin teminat altına alınması ihtiyacı, ebeveynlerde stres kaynağı oluşturarak ruhsal zorlanmalar olabilmektedir (Akkök, 1989). Araştırmalarda ailede engelli bireyi olmasının, ebeveynleri ruh sağlığı bakımından etkilediği, devamlı bakım ve eğitime ihtiyaç duyan

bireylerin ebeveynlerinin gelecek kaygısı yaşayarak yüksek düzeyde stres yaşadıkları tespit edilmiştir (Akkök, Aşkar & Karancı, 1992). Bu durumun da aile bireylerinin yaşamdan doyum almasını olumsuz etkilediği açıktır (Deniz vd., 2009). Engelli birey aile için daha fazla zaman, enerji ve maddi gider demek olduğundan ailenin geçiminden sorumlu olan ebeveynlerin yükleri daha da ağırlaşmakta, bu ise yaşanılan kaygı ve stresin yoğunluğunu artırmaktadır (Özşenol vd., 2003).

Poston ve Turnbull (2004) tarafından gerçekleştirilen çalışmada; engelli çocukların aileleri için ruhanilik ve manevi inancın rolü araştırılmıştır. Katılımcılar maneviyatı, ailenin yaşam kalitesini artıran bir faktör olarak gördüklerini, engelli aile ferdine sahip olmanın akla yatkın hale getirilmesinde maneviyatı bir yol olarak kullandıklarını ifade etmişlerdir. Birçoğu ise engelli aile fertlerini, kendilerini kutsamak ve inançlarının test edilmesi için tanrının hediyesi olarak kabul etmektedirler. Araştırmada, ailelerinde engelli bireyin bulunmasını tarının cezalandırması olarak gören ailelere de rastlanmıştır.

Engelli bir yakının bakımından sorumlu olmak durumu ya da rahatsızlık ve ihtiyarlık gibi insanın bedensel yapısını sınırlandıran engel durumları, psikolojik ve sosyal açıdan manevi destek ihtiyacını doğurabilmektedir. Manevi destek, bireyin dini inançlarından temin edilebildiği gibi akraba desteği ve bu alanda hizmet veren profesyoneller eliyle de bu desteği almak mümkündür (Karataş, s:88, 2011). Yapılan araştırmalarda engellilerin geleneksel değerlerinden, inançlarından ve akrabalarından aldığı destekle problemlerini çözmeye çalıştığı ortaya konulmuştur (Tuncay, 2007).

Ross (1994) hayatın ne anlam ifade etmekte olduğunu "İnsanoğlunun en büyük görevi yaşamın manasını tarif etmektir" şeklinde tanımlar. Manevî destek uzmanı, dinî ve manevî sorunlarında danışmanlık yaparak engelliye durumunu anlamlandırma sürecinde yardımcı olur (Topuz,2014). Manevi destek hizmeti özellikle tükenmişlik duygusu yaşayan engelli kişinin manevi yönden güçlenmesi için içinde bulunduğu durumu anlamlandırması üzerinde durarak, kişiye moral ve manevi yönden destek yapar. Böylece engelli kişi içinde bulunduğu zor durumu anlamlandırmasına yardım ederek umutsuzluk düzeyini azaltılacaktır (Karataş, s:69 2011). Birey aniden ortaya çıkan istemediği ve beklemediği bir durumla karşılaştığında; bu olaydan ders çıkarabilmeli, ortaya çıkmış olan sorunlara çözüm yolları bulabilmeli ve yaşadığı durumu kabullenerek kendisiyle barışık olmayı hedeflemelidir (Sharma, 2006). Bu farkındalık gerçekleştirdiğinde yaşadığı duyguların, düşüncelerin bunların yaşamındaki değerinin farkına varacaktır. Kabullenme süreci olumsuz bir vakanın etkisiyle baş etmede etkilidir. Böylece yaşanılanların farkına varmak yüzleşmek mümkündür (Lama ve Cutler, 2000). Yaşadığı olay karşısında takınılması gereken tutum o olaydan ders çıkarmaktır. Tam tersi durumda bireyin olaya ve onun etkilerine odaklanması halinde kendisine zarar vereceği açıktır. İnsanın karşılaştığı

olaylar onun yaşamını zenginleştirmek, değer katmak, deneyimlerini arttırmak, insani özelliklerini geliştirip manevi açıdan ilerlemesi sağlamak amacını taşımalıdır (Milan, 1996). Yaşanılan olay sonrasında kişinin stres katsayısının artmaya başlamasının ana nedeni; olayın üzerindeki olumsuz durumlara dikkatini vermek, buna bağlı olarak da olumsuz düşüncelere yoğunlaşmaktır. Bu gibi durumlarda dini inançlar olumlu düşüncelere yönelmede oldukça etkilidir. Dini inancı kuvvetli olan kişiler yaşadıkları olayı daha sakin ve olgun bir biçimde karşılayıp gözden geçirebilmektedirler (Köse ve Küçükcan, 2000). İnsanın tanrıya dua etmesi ve bu isteğinin kabul edileceğine inanması, rahatlayıp olumlu düşüncelere yönelmesinde etkili olmaktadır (Peale 1997). Sonuç olarak maneviyat, engelli bakımında vazgeçilemez bir öğedir diyebiliriz (Uğurlu, 2014).

25 Ekim 2019 tarih, 30929 (Mükerrer) sayılı Resmî Gazetede "Manevi Danışman" adıyla ulusal meslek standardı yayınlanmıştır. Manevi bakım/desteğin sadece din eksenli bir destekten öteye geçmesi gerekir. Bunun içinde maneviyat temelli destek için uzman personelin yetiştirilmesi gerekir (Karakuş ve Kırlıoğlu, 2019). Manevi destek çalışmalarının etkili ve yararlı olması, toplumsal kabul görmesi için uzman personelin yetiştirilmesi yönündeki çalışmaların doğru planlanması ve bu hizmeti verebilecek kişilerin alması gereken eğitimlerin netleştirilmesi gerekir. Manevi destek; Sosyal Hizmet, İlahiyat, Psikoloji, Özel Eğitim, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon, PDR, Tıp ve Sağlık bilimlerinin ilgili alanları arasında ortak ve yeni bir bilim dalı olarak lisansüstü ve doktora düzeyinde eğitim planı yapılmalı (Kavas ve Kavas, 2014), sadece bir meslek grubuna çalışma alanı açmak amaçlanmamalıdır.

Ülkemizde, engellilerde manevi destek çalışmalarının gelişimsel süreci devam etmekte olduğundan bu alandaki ihtiyaçların tespiti ve uygulamaların objektif değerlendirilmesine dönük engelli ve yakınlarının manevi destek hakkındaki görüşlerinin belirlenmesi gerektiğinden bu amaca yönelik hazırlanan veri toplama araçlarına gereksinim vardır (Ergül ve Temel, 2007, Kavas ve Kavas, 2014). "Engellilerde Manevi Destek İhtiyacı Tespit Ölçeği (EMDİT)" bu amaçla hazırlanmıştır.

## 2. YÖNTEM

Bu araştırmada tarama yöntemi uygulanmıştır.

### 2.1 Çalışma Grubu

Çalışma grubu engelli ve engelli yakınlarından (108 katılımcı) oluşmaktadır.

### 2.2. Ölçme Aracının Hazırlanması

Ölçeğin geliştirilmesi sürecinde öncelikle alanyazın taraması yapılarak, mevcut konu ile ilgili benzer ölçekler elde edilerek incelenmiştir. Bu

incelemelerimiz sonucunda 1, 9, 10, 11, 12, 13. maddeler (Kavas ve Kavas 2014) ile 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8. maddeler (Kavas, 2019) uyarlanarak ölçeğimize dâhil edilmiştir. Ölçek maddelerinin karşısına, deneklerin maddelerdeki ifadelere katılma derecelerini belirlemek için beş dereceden oluşan seçenekler oluşturulmuştur. Oluşturulan seçenekler; "Hiç katılmıyorum (1)", "Katılmıyorum (2)", "Kararsızım (3)", "Katılıyorum (4)" ve "Tamamen katılıyorum (5)" şeklinde hazırlanıp puanlaması yapılmıştır. Taslak şeklinde hazırlanan maddeler; bir dilbilim uzmanı tarafından ifade, anlatım, imla, noktalama ve içerik bakımından gözden geçirilmiştir. Ayrıca bir din psikolojisi alanında çalışan uzman ve bir ölçme değerlendirme uzmanının da görüşüne başvurulmuştur. Önerilere göre düzeltmeler yapılmış, tamamı olumlu ifadeler olmak üzere 18 maddeden meydana gelen taslak ölçek hazırlanmıştır.

Taslak ölçme aracı, deneklere farklı zaman ve durumlar içerisinde uygulanmıştır. Elde edilen veriler, ölçme aracının geçerlilik ve güvenirlilik analizlerinin yapılması için SPSS 15.00 ve AMOS 16 programlarına girilmiştir. İstatistiki analizler içinde ölçekle elde edilen verilerde, ölçeğin yapı geçerliğini saptamak için ilk olarak KMO ve Bartlett test analizleri uygulanmış, faktör analizi yapılıp yapılmayacağı saptanmıştır. Bulgulardan hareketle veriler üzerinde Açımlayıcı ve Doğrulayıcı Faktör Analizleri yapılarak, ölçeğin faktörlere ayrılma durumu temel bileşenler analizi ile tespit edilmiş, Varimax dik döndürme tekniği uygulanarak da faktör yükleri incelenmiştir. Faktör yükü, 0,30'dan aşağıda bulunan maddeler çıkarılarak analizler tekrarlanmıştır. Ölçeğimizdeki maddelerin faktör yüklerinin 0,30'dan yukarıda bulunması, genel varyansın ise en az % 40'ının açıklanması, sosyal bilimleri açısından yeterli kabul edilmektedir (Balcı, 2009; Büyüköztürk, 2002; Kline, 1994). Çıkarılan maddeler sonrasında geriye kalan 18 maddenin madde ayırt edicilik güçleri madde-toplam korelasyonları Pearson's r testi ile ölçeğin geçerlik özelliği bulunmuştur.

Ölçeğimizin güvenirliğini saptamak amacı ile iç tutarlılık katsayısı hesaplama yöntemi olan Cronbach alpha güvenirlik katsayısı ve iki eş yarı arasındaki korelasyon değeri, Sperman-Brown ve Guttmann split-half güvenirlik hesaplama yöntemleri yapılmıştır.

## 3. BULGULAR

Ölçeğin geçerlik ve güvenirlik analizleri çerçevesinde yapılan işlemler ve elde edilen bulgular detaylı bir şekilde aşağıda verilmiştir.

### 3.1. Geçerlik İle İlgili Bulgular

Geçerlik, bir ölçme aracının ölçmek istediği değişkeni, başka değişkenlerle karıştırmadan ne derece ölçebildiği ile ilgili bir özelliktir (Balcı, 2009). Kapsam, Ölçüt, Yapı ve Görünüş olmak üzere farklı geçerlik türleri bulunmaktadır. "**Engellilerde Manevi Destek İhtiyacı Tespit**" (EMDİT)

ölçeğinin kapsam geçerliğini belirlemek amacı ile uzman görüşüne başvurulmuştur. Bu amaçla, 3 alan uzmanı ve bir ölçme ve değerlendirme uzmanının görüşleri esas alınmıştır. Görünüş geçerliğini sağlamak amacı ile ölçme aracının amacını yansıtan bir başlık belirlenmiş, açık ve anlaşılır bir dil kullanılarak bir yönerge hazırlanmış ve ölçme aracının konusu ifade edilmiştir. Ölçeğin yapı geçerliliği için Açımlayıcı ve Doğrulayıcı Faktör analizleri ile madde – faktör ve madde – test korelasyonları hesaplanmış ve elde edilen sonuçlar aşağıda verilmiştir.

### 3.1.1. Yapı Geçerliği

#### 3.1.1.1. Açımlayıcı Faktör Analizi

EMDİT'nin yapı geçerliğini belirlemek amacıyla ilk olarak verilerin Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) ve Bartlett test analizleri uygulanmış, KMO = 0,701; Bartlett testi değeri ise $\chi^2$ = 958,360; sd = 153 (p=0,000) bulunmuştur. Sosyal bilimlerde KMO değerinin 0,60'dan yukarıda bulunması, faktör analizi yapılması için yeterli kabul edildiğinden (Büyüköztük, 2002), 18 maddelik ölçeğimiz için faktör analizi yapılabileceğine karar verilmiştir.

Faktör analizi sonuçları değerlendirilirken temel kriter, ölçme aracında bulunan maddelerle faktörler arasındaki bağıntı sonucunda ulaşılan faktör yükleridir (Balcı, 2009; Eroğlu, 2008). Faktör yüklerinin 1'e yakın bulunması, maddenin o faktör içerisinde yer alabilmesinin göstergesi kabul edilir (Büyüköztürk, 2002; Gorsuch, 1983).

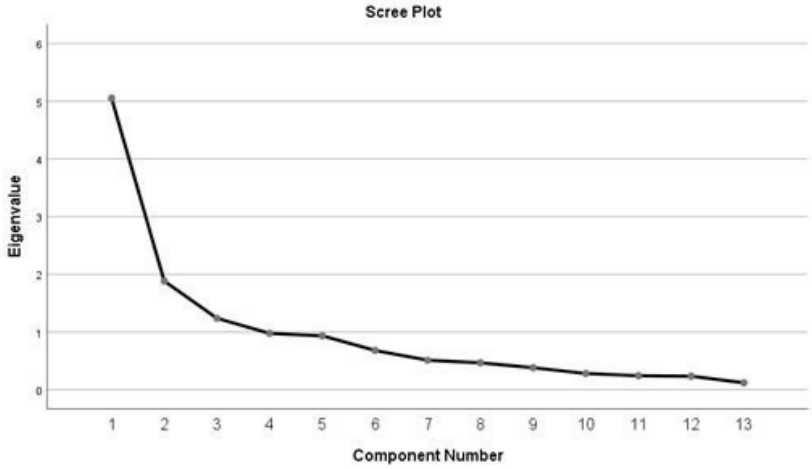
Açımlayıcı Faktör analizinde "Temel Bileşenler Analizi", bir ölçme aracındaki maddelerin birbirini hariçte tutan daha az sayılı faktöre ayırıp ayırmayacağını bulmak için kullanılan yöntemdir (Büyüköztürk, 2002). Ölçek maddelerinin bir araya gelerek oluşturduğu faktörleri anlamlı olarak belirlemek amacı ile "Varimax Dik Döndürme" tekniği kullanılabilir (Kalaycı, 2008). Yapılan çözümlemeler sonucu faktör yük değerleri 0,30'dan aşağıda bulunan maddeler ile aynı anda birden fazla faktöre yerleştiği halde yerleşilen faktördeki faktör yükleri arasında en az 0,100'dan daha düşük olan maddelerin ölçme aracından çıkartılması gerekir (Balcı, 2009; Büyüköztürk, 2002).

Bu amaca dönük öncelikle, ölçeğin faktör analizine uygunluğunu belirlemek amacı ile "Temel Bileşenler Analizi" uygulanmıştır. Ölçme aracının birbirinden bağımsız faktörlere ayrılıp ayrılmadığını bulmak amacıyla "Varimax dik döndürme tekniği" yapılmış ve hesaplama sonucunda elde edilen faktör yükleri irdelenmiştir. Bu yönde madde yükü 0,30'un aşağısında bulunan ve birden fazla faktörde yer alan 5 madde ölçme aracından çıkarılarak geriye kalan diğer maddeler için analizler tekrar edilmiştir.

Yapılan bu analizler sonucu ölçme aracında kalan toplam 13 maddenin, iki faktör altında bulunduğu gözlenmiştir. 13 maddeden oluşan ölçe-

ğin KMO değeri 0,723; Bartlett Testi değerlerinin $\chi^2 = 679,858$; sd = 78; p < 0,000 olarak bulunmuştur. Ölçme aracında geriye kalan 13 maddeyi döngüye bağımlı tutmadan, faktör yüklerinin 0,415 ile 0,765 arasında değiştiği; buna mukabil Varimax dik döndürme tekniği uygulandığında döngüye bağımlı tutulmuş şekliyle bu yüklerin 0,463 ile 0,858 arasında yer aldığı saptanmıştır. Ölçme aracının kaplamına alınan maddelerin ve faktörlerin toplam varyansın % 53,359'ünü açıkladığı bulunmuştur. Hesaplanan faktör yüklerinin 0,30'un aşağısında olmaması ve sosyal bilimler açısından açıklanan varyans ölçüsünün % 40 bulunması yeterli kabul edilmektedir (Büyüköztürk, 2002; Eroğlu, 2008).

"Açımlayıcı Faktör Analizi" ile saptanan bu bulgu, özdeğerlere göre çizilen Şekil 3.1'de de verilmiştir. Şekil 3.1'de, görüldüğü gibi birinci ve ikinci faktörde yüksek ivmeli düşmelerin yaşandığı; bu sebeple varyansa bu faktörlerin önemli katkısının olduğu; ancak devamındaki faktörlerdeki düşüşün yatay seyretmeye başladığı, diğer bir deyişle, elde edilen genel varyansa katkılarının yeterli seviyede olmadığı anlaşılmaktadır (Büyüköztürk, 2002; Eroğlu, 2008).




**Şekil 3.1. Faktörlere Göre Özdeğerler**

Öte yandan iki faktör içinde bir araya gelen maddelerin muhtevası incelenmiş ve faktör adları belirlenmiştir. "Dinsellik ve Manevi Bakım (F1)" adının verildiği faktör altında M17, M14, M15, M16, M12, M11, M9 ve M18 olmak üzere 8 madde ve "Fiziksel ve Psiko Sosyal (F2)" adının verildiği faktör altında M2, M1, M3, M5 ve M4 olmak üzere 5 maddenin yer aldığı belirlenmiştir.

Gerçekleştirilen analizler sonucun, ölçme aracında kalan 13 maddenin faktörlere göre madde yükleri, faktörlerin özdeğerleri ve açıklanan varyanslara ilişkin tespitler Tablo 3.1'de gösterilmiştir.

*Tablo 3.1. EMDİT Ortak Varyansları, Madde Faktör Yükleri, Alt Ölçeklerinin Açıkladığı Varyanslar ve Madde Analiz Sonuçları*

| Maddeler | F1 | F2 |
|---|---|---|
| **M17-** Manevi desteğin acı ve ağrılara sabır göstermede engellilere güç verdiği kanaatindeyim | ,799 | |
| **M14-** Engellilerin, ibadetlerde dinin sağladığı kolaylıkları bilmeye ihtiyaçları olduğu kanaatindeyim. | ,784 | |
| **M15-** Manevî desteğin, engelliye inancının yanında olduğu duygusunu kazandıracağı kanaatindeyim. | ,775 | |
| **M16-** Manevî desteğin, engellilerde ruhi iyileşmeye yardımcı olduğu kanaatindeyim. | ,753 | |
| **M12-** Manevî uygulamaların/ibadetlerin, stresli durumlarda engellilerin rahatlamasına yardım ettiği kanaatindeyim. | ,705 | |
| **M11-** Manevî desteğin, engellilerin mevcut durumla barışık olmasını sağladığı kanaatindeyim. | ,635 | |
| **M9-** Manevî inançların, stresli durumlarda engellilerin rahatlamasına yardım ettiği kanaatindeyim. | ,576 | |
| **M18-** Engellilerin tedavi sürecinde manevî moral desteğe ihtiyaçları olduğu kanaatindeyim | ,463 | |
| **M2-** Manevi desteğin, engellilik döneminde kişiye güven duygusu verdiği kanaatindeyim. | | ,858 |
| **M1-** Engellilerin fiziksel iyileşmesi için ruhî (manevi) iyileşmesinin de gerekli olduğu kanaatindeyim. | | ,796 |
| **M3-** Manevî destek, engellilerde psiko-sosyal rehabilitasyon hizmetlerinin önemli bir parçasıdır | | ,710 |
| **M5-** Manevî desteğin, engellilerin yaşama direncini arttırdığı kanaatindeyim. | | ,572 |
| **M4-** Manevî desteğin, engellilerde manevî sapmaları (hurafeleri) giderdiği kanaatindeyim. | | ,542 |
| Özdeğer | 4,031 | 2,906 |
| Açıklanan Varyans | 31,008 | 22,352 |

Tablo 3.1'de görüleceği üzere ölçeğin "Dinsellik ve Manevi Bakım (F1)" faktörü 8 madde içermekte olup faktör yükleri 0,463 ile 0,799 arasındadır. Bu faktörün genel ölçek içindeki öz değeri 4,031; genel varyansa katkı oranı ise % 31,008'dür. "Fiziksel ve Psiko Sosyal (F2)" faktöründe ise 5 madde bulunmaktadır. Bu 5 maddenin faktör yükleri 0,542 ile 0,858 arasındadır. Bu Faktörün genel ölçek içindeki öz değeri 2,906; genel varyansa katkı oranı % 22,352'dir.

### 3.1.1.2. Doğrulayıcı Faktör Analizi

"Açımlayıcı faktör analizi" sonuçlarına göre 2 faktörden meydana geldiği belirlenen "EMDİT" ölçeğinin boyutları doğrulanmak amacıyla, ulaşılan veriler üzerinde "EMDİT" ölçeği için "doğrulayıcı faktör analizi" uygulanmıştır. "Doğrulayıcı faktör analizi", gözlenen ile gözleneme-

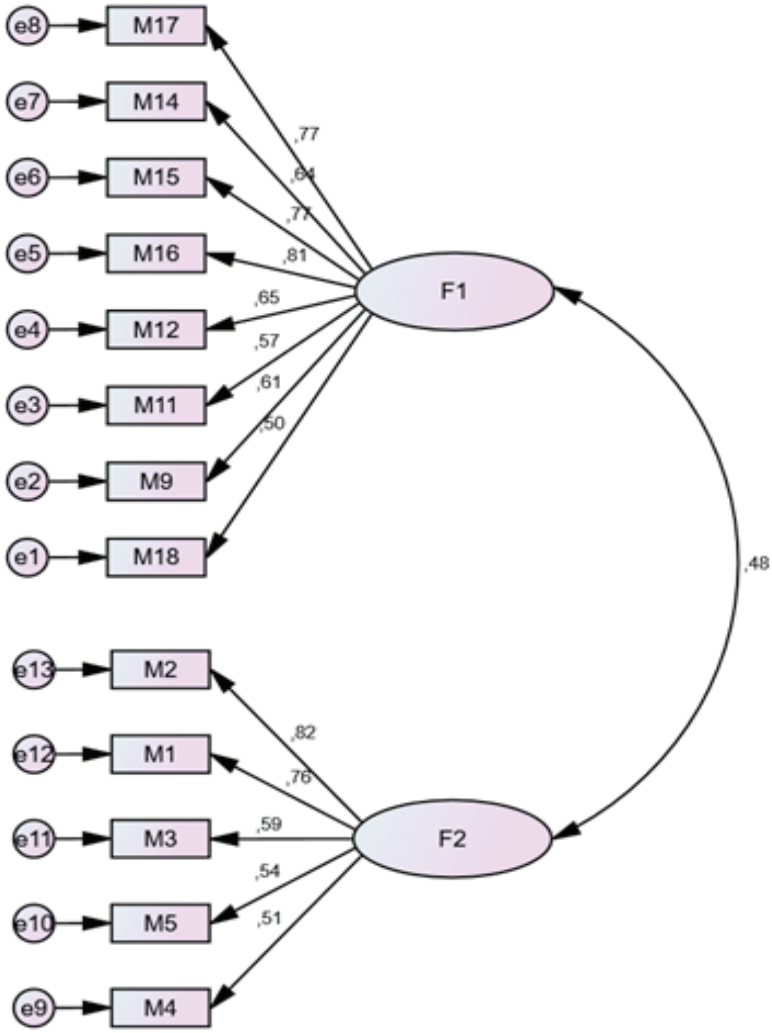
yen değişkenler arasındaki bağıntıların birer hipotez şeklinde alınıp test edilmesi prensibine dayanır (Meydan & Şeşen, 2011; Pohlmann, 2004).

Elde edilen Doğrulayıcı Faktör Analiz sonuçlarında $\chi^2$ /sd oranı 2,648 olarak bulunmuştur ($\chi^2$ = 153,593, sd = 58, p = 0,000). $\chi^2$ /sd oranının 5 ve aşağısında olması model veri uyumu için yeterli olmakla beraber (Schumacker & Lomox, 2004); Wang, Lin, v.d., 2006), $\chi^2$ /df oranının 3'den küçük bulunması model–veri uyumunun oldukça yüksek olduğunun göstergesidir (Meydan & Şeşen, 2011; Schumacker & Lomox (2004). Bu çalışmada bulunan 2,648 $\chi^2$ /sd değeri, ölçeğin iki boyutlu olduğunun bir göstergesi olduğu söylenebilir. Başka bir önemli indeks olan RMR indeksinin 0 ile 1 arasında bulunması gerekmektedir (Golob, 2003; Kline, 2005). Bu çalışmada RMR değeri 0,036 olarak hesaplanmıştır. Modelin uyumunu ölçmek amacıyla diğer uyum iyiliği indeksleri hesaplanarak Tablo 3.2'de gösterilmiştir.

**Tablo 3.2. Ölçüm Modeline Ait Uyum İndeks Değerleri**

| Model Uygunluk Değerleri | Olması Gereken | Ölçülen Değer |
|---|---|---|
| $\chi^2$ / sd | ≤ 5,00 | **2,648** |
| GFI (Goodness of Fit) | ≥ 0,90 | **0,840** |
| AGFI (Adjusted Goodness of fit) | ≥ 0,90 | 0,749 |
| NFI (Normed Fit Index) | ≥ 0,90 | 0,785 |
| RFI (Relative Fit Index) | ≥ 0,90 | 0,711 |
| CFI (Comperative Fit Index) | ≥ 0,90 | **0,850** |
| IFI (Incremental Fit Index) | ≥ 0,90 | **0,854** |
| TLI (Tucker – Lewis Index) | ≤ 0,90 | 0,798 |
| RMR (Root Mean Square Residual) | 0 - 1 | **0.036** |
| RMSEA (Root Mean Square Error of Approximation) | 0.00 – 0.10 | **0.088** |

Tablo 3.2'de de görüldüğü gibi indekslerin 0,80 ile 0,90 aralığında bulunması genellikle kabul edilirken 0,90'ın yukarısında bulunması iyi uyumu göstermektedir (Yap & Khong, 2006; Wang, Lin, v.d., 2006). RMSEA analiz sonucu 0,088 bulunmuştur. RMSEA indeksi 0,10'dan az ise model - veri uyumu için kabul edilebilir seviye olduğu söylenebilirken 0,05'in aşağısında bulunması uyumun yüksek olduğunun göstergesidir (Bayram, 2013). Ölçme aracının; $\chi^2$ /sd, RMSEA ve RMR değerlerine bakarak iki boyutlu olduğunu söyleyebiliriz (Dinsellik ve Manevi Bakım (F1) ve Fiziksel ve Psiko Sosyal (F2)). Ulaşılan bulgu sonuçlarının standardize edilmiş "Yapısalcı Eşitlik Modeli"ne ait parametre değerleri Şekil 3.2'de görülmektedir.




**Şekil 3. 2. Ölçeğin Doğrulayıcı Faktör Analizi sonuçları**

### 3.1.1.3. Madde Ayırt Edicilik Analizi

Ölçekteki maddeleri her birinden hesaplanan puanlar ile faktörlerden ulaşılan puanlar ve testin genel puanları arasındaki korelâsyon katsayıları hesaplanarak, maddelerin ayırt edicilik düzeyleri belirlenmiştir. Bunun sonucu olarak ölçme aracında bulunan her maddenin, içinde bulunduğu faktör ile ölçme aracının amacına hizmet edebilme düzeyi açığa çıkarılmaya çalışılır (Balcı, 2009; Korkmaz, Şahin ve Yeşil, 2011). Ölçekteki her madde için hesaplanan madde - faktör ve madde - test korelasyon değerleri Tablo 3.3'de gösterilmiştir.

*Tablo 3.3. Madde – Test Korelasyon Analiz Sonuçları*

| Maddeler | Madde Alt Ölçek Korelasyon Değerleri | Madde – Test Korelasyon Değerleri |
|---|---|---|
| **M17-** Manevi desteğin acı ve ağrılara sabır göstermede engellilere güç verdiği kanaatindeyim | ,683 | ,596 |
| **M14-** Engellilerin, ibadetlerde dinin sağladığı kolaylıkları bilmeye ihtiyaçları olduğu kanaatindeyim. | ,616 | ,511 |
| **M15-** Manevî desteğin, engelliye inancının yanında olduğu duygusunu kazandıracağı kanaatindeyim. | ,694 | ,646 |
| **M16-** Manevî desteğin, engellilerde ruhi iyileşmeye yardımcı olduğu kanaatindeyim. | ,708 | ,670 |
| **M12-** Manevî uygulamaların/ibadetlerin, stresli durumlarda engellilerin rahatlamasına yardım ettiği kanaatindeyim. | ,638 | ,603 |
| **M11-** Manevî desteğin, engellilerin mevcut durumla barışık olmasını sağladığı kanaatindeyim. | ,581 | ,527 |
| **M9-** Manevî inançların, stresli durumlarda engellilerin rahatlamasına yardım ettiği kanaatindeyim. | ,550 | ,598 |
| **M18-** Engellilerin tedavi sürecinde manevî moral desteğe ihtiyaçları olduğu kanaatindeyim | ,443 | ,448 |
| **M2-** Manevi desteğin, engellilik döneminde kişiye güven duygusu verdiği kanaatindeyim. | ,664 | ,511 |
| **M1-** Engellilerin fiziksel iyileşmesi için ruhî (manevi) iyileşmesinin de gerekli olduğu kanaatindeyim. | ,597 | ,524 |
| **M3-** Manevî desteğin, engellilerin yaşama direncini arttırdığı kanaatindeyim. | ,446 | ,339 |
| **M5-** Manevî desteğin, engellilerin yaşama direncini arttırdığı kanaatindeyim. | ,517 | ,488 |
| **M4-** Manevî desteğin, engellilerde manevî sapmaları (hurafeleri) giderdiği kanaatindeyim. | ,499 | ,433 |

Tablo 3.3'deki verilerden madde – faktör korelasyon katsayılarının birinci faktör 0,550 ile 0,683; ikinci faktör 0,499 ile 0,664 aralığında değişmekte olduğu görülmektedir. Her maddenin ölçme aracının geneli ile anlamlı ve pozitif bağlantısı bulunduğu tespit edilmiştir ($p < 0,001$). Madde – Test korelasyon değerleri incelendiğinde ise, en düşük korelasyon değerinin 0,433, en yüksek değerin ise 0,670 olduğu belirlenmiştir.

Elde edilen katsayılar her maddenin geçerlilik katsayısı olduğundan, ölçme aracının hem içinde bulunduğu faktör ile, hem de testin tamamı ile olan tutarlılığını, yani ölçme aracının genel amacına hizmet edebilme seviyesini göstermektedir (Baykul, 2000).

### 3.2. Güvenirlik ile İlgili Bulgular

Güvenirlik, bir ölçme aracının bir değişkeni ölçmek için her kullanıldığında aynı sonucu verecek tarzda ölçme sonuçları üretip – üretmediği ile ilgili bir kavramdır (Balcı, 2009; Baykul, 2000). Açımlayıcı ve Doğrulayıcı Faktör Analizi sonucunda EMDİT Ölçeğinin "Dinsellik ve Manevi Bakım (F1)" ve "Fiziksel ve Psiko Sosyal (F2)" olmak üzere toplam 13 madde ve 2 faktörden meydana geldiği belirlenmişti. Belirlenen bu faktörlerin iç tutarlılık ile ilgili güvenirlik derecelerini belirlemek amacı ile Cronbach Alfa, eşit iki yarı arasındaki korelasyon, Sperman-Brown ve Guttmann split-half güvenirlik katsayıları bulunmuştur. Her bir faktöre ilişkin elde edilen güvenirlik analizi bulguları Tablo 3.4'de verilmiştir:

**Tablo 3.4.Ölçeğin Geneli ve Faktörlerine İlişkin Güvenirlik Analizi Sonuçları**

| Faktörler | Madde Sayıları | Cronbach Aplha | İki Eş Yarı | Spearman - Brown | Guttman Split Half |
|---|---|---|---|---|---|
| Dinsellik ve Manevi Bakım (F1) | 8 | ,861 | ,700 | ,823 | ,814 |
| Fiziksel ve Psiko Sosyal (F2) | 5 | ,761 | ,720 | ,615 | ,612 |

Tablo 3.4'te de görüldüğü gibi ölçeğin iki eş yarı korelasyon değerleri 0,700 ile 0,720; Sperman Brown güvenirlik katsayıları 0,615 ile 0,823; Guttmann Split-Half değerleri 0,612 ile 0,814; Cronbach alpha güvenirlik katsayıları ise 0,761 ile 0,861 aralığında değişim göstermektedir.

Güvenirlilik katsayısı 0.00 ile +1.00 arasında değer alır. Katsayının +1.00'e yaklaştığı oranda ölçeğin güvenirliği artmakta, 0 değerine yaklaştığı oranda ise ölçeğin güvenirliği azalmaktadır. Sosyal Bilimlerde 0.60 ve üzerinde Cronbach Alpha güvenirlik katsayısı yeterli görülmektedir. Diğer yandan, psikolojik ölçme araçlarının hazırlanması ve uygulanmasında kullanılan güvenirlik katsayısı 0.70 ve yukarı olması beklenir (Büyüköztürk, 2002). Bu çalışmada elde edilen bulgular; ölçekteki faktör iç tutarlık katsayılarının yüksek olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak ölçme aracının güvenilir olduğu söylenebilir.

## 4. SONUÇ

Bu çalışmada, engellilerde manevi destek ihtiyacını belirlemek amacı ile ölçme aracı geliştirilmiştir. EMDİT likert tipi beş basamaklı bir ölçme aracıdır. İki faktörlü olup toplam 13 maddeden meydana gelmektedir. Katılımcıların verdikleri cevaplardan elde edilen puanların yüksek olması katılımcıların manevi desteğe olan ihtiyaçlarının fazlalığının bir göstergesi olarak kabul edilecektir. Ölçme aracının maddelerinin tamamında olumlu ifadeler kullanılmıştır.

Ölçeğin yapı geçerliği, Açımlayıcı ve Doğrulayıcı faktör analizleri ile madde ayırt edicilik özellikleri incelenerek elde edilmiştir. Açımlayıcı faktör analizi sonuçlarına göre; ölçek iki faktörden meydana gelmektedir.

Faktörlerdeki maddelerin yükleri, özdeğerleri ve ulaşılan varyans oranları dikkate alındığında ölçme aracı için yapı geçerliğine sahiptir diyebiliriz. Ölçme aracındaki maddelerin faktör yüklerinin 0,30'dan yukarıda olması ve genel varyansın en az % 40'ının açıklanması, sosyal bilimler yönünden yeterli bulunmaktadır (Balcı, 2009; Kline, 1994).

Ölçme aracının faktör yapılarının doğrulanması amacıyla doğrulayıcı faktör analizi uygulanmıştır. Bu analiz sonucunda, ölçek modelinin gözlenen değerlerinin, iyi düzeyde uyum gösterdiği; kısacası, model – veri uyumunun sağlandığı görülmüştür.

Ölçme aracında bulunan maddelerin teker teker, ait olduğu faktör ile ölçülmeye çalışılan özellikleri ve ölçeğin tamamı ile ölçülmeye çalışılan özelliği hangi düzeyde ölçebildiğini saptamak için veriler üzerinde madde-faktör ve madde–test korelasyonları hesaplanmış ve analizleri yapılmıştır.

Her madde için ulaşılan puan ile o maddenin ilişik olduğu faktörden ve ölçeğin tamamından ulaşılan puan arasında korelasyonun bulunması, ölçeğin her maddesinin, içinde bulunduğu faktörün ve ölçeğin genel amacına hizmet etme düzeyinin saptanması açısından kıstas olarak kullanılabilir (Balcı, 2009). Bu duruma göre, ölçekteki her maddenin, dâhil olduğu faktör ve ölçeğin tamamı ile ölçülmek istenen özelliği ölçme hedefine anlamlı seviyede hizmet ettiği, ölçekteki her maddenin istenilen seviyede ayırt ediciliğe sahip bulunduğu belirlenmiştir.

Ölçme aracının güvenirliğini belirlemek için iç tutarlık katsayısı hesaplama yöntemleri olan Croncach alpha güvenrilik hesaplama yöntemi ile iki eş yarı korelasyonu; Sperman Brown ve Guttmann Split-Half güvenirlik katsayıları da hesaplanmıştır. Güvenilirlik katsayının 0.60 ve yukarı bir değer bulunması, ölçeğin güvenilirliğinin işareti/kanıtı sayılmaktadır (Büyüköztürk, 2002; Gorsuch, 1983). Bu araştırmada saptanan katsayılar incelendiğinde ölçme aracının faktörler ve ölçeğin tamamı için güvenilir ölçümler yaptığı belirlenmiştir.

Sonuç olarak "Engellilerde Manevi Destek İhtiyacı Tespit Ölçeği (EMDİT)", engellilerde manevi destek ihtiyacını belirlemek amacı ile uygulanabilirliği olan, geçerli ve güvenilir bir ölçektir diyebiliriz.

## 5. ÖNERİLER

**5.1.** Bu çalışmada geliştirilen Engellilerde Manevi Destek İhtiyacı Tespit Ölçeğinin manevi bakım ihtiyacını belirlemede etkili bir ölçme ve veri toplama aracı olduğunu düşünüyor ve öneriyoruz.

**5.2.** Bu ölçme aracının farklı zamanlarda geçerliliği ve güvenilirliğinin test edilmesini öneriyoruz.

**5.3.** Bu ölçme aracının farklı kültür ve dine sahip başka toplumlarda geçerliliği ve güvenilirliğinin sınanmasını öneriyoruz.

## KAYNAKÇA

Akkök, F. (1989). Özürlü Bir Çocuğa Sahip Anne Babaların Kaygı ve Endişe Düzeyini Ölçme Aracının Güvenirlik ve Geçerlik Çalışması. Psikoloji Dergisi, 7 (25), 14-30.

Akkök, F., Aşkar, P., Karancı, N. (1992). Özürlü Bir Çocuğa Sahip Anne-Babalardaki Stresin Yordanması. Özel Eğitim Dergisi 1 (2), 8-12.

Balcı, A. (2009). *Sosyal Bilimlerde Araştırma: Yöntem, Teknik ve İlkeler*. Ankara: PegemA Yayıncılık.

Bayram, N. (2013). Yapısal Eşitlik Modellemesine Giriş. 2. Baskı. Ezgi Kitabevi, Osmangazi, Bursa

Baykul, Y. (2000). Eğitimde ve Psikolojide Ölçme: Klasik Test Teorisi ve Uygulaması. Ankara, ÖSYM Yayınları

Büyüköztürk, Ş. (2002). Sosyal bilimler için veri analizi el kitabı. Ankara: Pegem A Yayıncılık.

Daştan, N. B. ve Buzlu, S. (2010). Meme kanseri hastalarında maneviyatın etkileri ve manevi bakım. Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Dergisi, 1 (3), 73-78.

Deniz, M.E., Dilmaç, B., Arıcak, O.T. (2009). Engelli Çocuğa Sahip Olan Ebeveynlerin Durumluk Sürekli Kaygı ve Yaşam Doyumlarının İncelenmesi. Uluslar arası İnsan Bilimleri Dergisi, 6 (1), 953-968.

Eroğlu, A. (2008). Faktör analizi. Ş. Kalaycı (Ed.), *SPSS Uygulamalı Çok Değişkenli İstatistik Teknikleri* (ss. 321-331).Ankara: Asil Yayın Dağıtım.

Esendir İ.N., ve Kaplan, H. (2018). Sağlık Çalışanlarının Maneviyat ve Manevi Destek Algısı:İstanbul Örneği. Ekev Akademi Dergisi, Yıl: 22 Sayı: 73

Golob, T. F. (2003). Structural Equation Modeling for Travel Behavior Research, Transportation Research,37: 1–25.

Gorsuch, R. L. (1983). *Factor Analysis*. Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates.

Kalaycı, Ş. (2008). SPSS Uygulamalı çok değişkenli istatistik teknikleri. 3. Baskı. Asil Yayın Dağıtım, Kızılay, Ankara

Karakuş, Ö. ve Kırlıoğlu, M. (2019), Engelli Bir Çocuğa Sahip Olmanın Getirdiği Yaşam Deneyimleri: Anneler Üzerinden Nitel Araştırma Selçuk Ün. Sos. Bil. Ens. Der. 2019; (41): 96-112, Konya.

Karataş, Z. (2011), Evde Bakım Hizmeti Sunan Aile Bireyi Bakıcıların Moral ve Manevi Değerlerinin Başaçıkmadaki Etkisi, Rize Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü (Yüksek Lisans Tezi) RİZE.

Kavas, E., Kavas, N. (2014). Manevi Destek Algısı (MDA) Ölçeği: Geliştirilmesi, Geçerliliği ve Güvenilirliği, Turkish Studies International Periodical for the Languages, Literature and History of Turkish or Turkic, Volume 9/2

Winter 2014, p. 905-915, ISSN: 13082140, www.turkishstudies.net, DOI Number: http://dx.doi.org/10.7827/TurkishStudies.6161, ANKARA-TURKEY.

Kavas, E. (2019). Spiritual Care Needs Determination Scale on Patient. Nobel Akademik, Ankara.

Kline, P. (1994). *An Easy Guide to Factor Analysis*. London and New York: Routledge.

Kline, B. R. (2005). Principle and practice of Structural Equation Modeling. The Guilford press. 2nd Ed. NY.

Karadağ, G. (2009). Engelli Çocuğa Sahip Annelerin Yaşadıkları Güçlükler ile Aileden Algıladıkları Sosyal Destek ve Umutsuzluk Düzeyleri. TAF Preventive Medicine Bulletin, 8 (4), 315-322.

Korkmaz, Ö., Şahin, A. ve Yeşil, R. (2011). Bilimsel araştırmaya yönelik tutum ölçeği geçerlilik ve güvenirlik çalışması. *İlköğretim Online,* 10(3), 961-973, 2011. [Online]: http://ilkogretim-online.org.tr

Kostak, M. A. Çelikkalp, Ü. ve Demir, M. (2010). Hemşire ve ebelerin maneviyat ve manevi bakıma İlişkin düşünceleri, Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Dergisi. Sempozyum Özel Sayısı, 218-225

Köse, A. & Küçükcan, T. (2000). Doğal Âfetler ve Din Marmara Depremi Üzerine Psiko-Sosyolojik Bir İnceleme, İSAM Türkiye Diyanet Vakfı Yay., Ankara.

Lama, D. ve Cutler, H.C. (2000). Mutluluk Sanatı Yaşam İçin Bir El Kitabı, (çev. Güneş Tokcan) Dharma Yay., İstanbul.

Meydan, C. H. & Şeşen, H. (2011). Yapısalcı Eşitlik Modellemesi AMOS Uygulamaları, Detay Yayıncılık, Kızılay, Ankara.

Millan, D. (1996). Dingin Savaşçı, (çev. H. Koray Sönmez), Kuraldışı Yay., İstanbul.

Özşenol, F., Işıkhan, V., Ünay, B., Aydın, H.İ., Akın, R., Gökçay, E. (2003). Engelli Çocuğa Sahip Ailelerin Aile İşlevlerinin Değerlendirilmesi. Gülhane Tıp Dergisi, 45 (2), 156-164.

Peale, V. N. (1997). Olumlu Yaşamanın Gücü, (çev. Şahin Cüceloğlu) Sistem Yay., İstanbul.

Pohlmann, J. T. (2004). Use and Interpretation of Factor Analysis in The Journal Of Educational Research: 1992-2002. *The Journal of Educational Research*, 98(1), 14-23.

Poston, D.J., Turnbull, A.P. (2004). Role of Spirituality and Religion in Family Quality of Life for Families of Children with Disabilities. Education and Training in Developmental Disabilities, 39 (2), 95-108.

Ross, L. A. (1994). Spiritual aspects of nursing, Journal of Advanced Nursing , 19:439-447.

Schumacker, R. E. & Lomax, R. G. (2004). A Beginner's guide to Structural Equation Modeling. 2nd Ed. Lawrence ErlbaumAssociates, Mahwah, NJ.

Sharma, R. (2006). Ermiş, Sörfçü ve Patron (Çev. Belkıs Dişbudak), Goa Yay., İstanbul.

Sosyal Hizmetler ve Çocuk Esirgeme Kurumu Kanunu, (1983). https://www.ailevecalisma.gov.tr/eyhgm/mevzuat/ulusal-mevzuat/kanunlar/sosyal-hizmetler-kanunu/ (Erişim Tarihi: 23.10. 2020).

Tunalı, B., Power, T.G. (1993). Creating Satisfaction: A Pyschological Perspective on Stres and Coping Families of Handicapped Childeren. Journal Child Pyschology and Psychiatry, 34 (6), 945-957.

Tuncay, T. (2007). Kronik Hastalıklarla Başetmede Tinsellik, Sağlık ve Toplum Dergisi, C. 17, S. 2, s.13-20.

Topuz, İ. (2014). Din Görevlilerinin Manevî Danışmanlık Yeterlilikleri, Manas Yay. Isparta.

Uğurlı S., E. (2014), Hemşirelikte Manevi Bakımın Uygulanması, Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi Cilt: 5 • Sayı: 3 • Temmuz 2014 ACU Sağlık Bil Derg 2014(3):187-191.

Yap, B.W. & Khong, K.W. (2006). Examining The Effects of Customer Service Management (CSM) on Perceived Business Performance via Structural Equation Modelling, Applied Stochastic Models in Business and Industry, 22: 587–605.

Yenimahalleli, G. (1999). Türkiye'de sağlık İşkolunun özellikleri ve sendikal örgütlenme. Yayımlanmamış yüksek lisans tezi, Ankara: Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

Yılmaz, M. ve Okyay, N. (2009). Hemşirelerin maneviyat ve manevi bakıma İlişkin görüşleri. Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Dergisi, 3, 41-52.

Wang, Y., Lin, H.& Luarn, P. (2006). Predicting Consumer Intention to Use Mobile Service, Info Systems J , 16: 157–179.

## EK:1

## ENGELLİLERDE MANEVİ DESTEK İHTİYACI TESPİT ÖLÇEĞİ (EMDİTÖ)

| YÖNERGE<br>**Manevi Destek;** Talep eden engellilere manevi telkinde bulunmak, onları ruhsal ve moral yönden desteklemek, ibadetlerini imkânlar çerçevesinde yerine getirmelerine rehberlik etmek ve yaşama dirençlerini desteklemek amacıyla sunulan danışmanlık hizmetleridir.<br>Bu ölçek; engelli ve yakınlarının **manevi destek** hakkındaki kanaatlerini tespit etmek amacıyla hazırlanmıştır. Lütfen yan sütunda verilen derecelendirmeyi kullanarak, sizin görüşlerinize en uygun olan seçeneği "**X**" ile işaretleyiniz. | | Hiç Katılmıyorum | Katılmıyorum | Kararsızım | Katılıyorum | Tamamen Katılıyorum |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Aşağıdaki maddeleri kendi durum ve görüşlerinize göre cevaplayınız. | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 1 | Engellilerin tedavi sürecinde manevî moral desteğe ihtiyaçları olduğu kanaatindeyim | | | | | |
| 2 | Manevî inançların, stresli durumlarda engellilerin rahatlamasına yardım ettiği kanaatindeyim. | | | | | |
| 3 | Manevî desteğin, engellilerin mevcut durumla barışık olmasını sağladığı kanaatindeyim. | | | | | |
| 4 | Manevî uygulamaların/ibadetlerin, stresli durumlarda engellilerin rahatlamasına yardım ettiği kanaatindeyim. | | | | | |
| 5 | Manevî desteğin, engellilerde ruhi iyileşmeye yardımcı olduğu kanaatindeyim. | | | | | |
| 6 | Manevî desteğin, engelliye inancının yanında olduğu duygusunu kazandıracağı kanaatindeyim. | | | | | |
| 7 | Engellilerin, ibadetlerde dinin sağladığı kolaylıkları bilmeye ihtiyaçları olduğu kanaatindeyim. | | | | | |
| 8 | Manevi desteğin acı ve ağrılara sabır göstermede engellilere güç verdiği kanaatindeyim | | | | | |
| 9 | Manevî desteğin, engellilerde manevî sapmaları (hurafeleri) giderdiği kanaatindeyim. | | | | | |
| 10 | Manevî desteğin, engellilerin yaşama direncini arttırdığı kanaatindeyim. | | | | | |
| 11 | Manevî destek, engellilerde psiko-sosyal rehabilitasyon hizmetlerinin önemli bir parçasıdır | | | | | |
| 12 | Engellilerin fiziksel iyileşmesi için ruhî (manevi) iyileşmesinin de gerekli olduğu kanaatindeyim. | | | | | |
| 13 | Manevi desteğin, engellilik döneminde kişiye güven duygusu verdiği kanaatindeyim. | | | | | |

# Bölüm 8

## ENDODONTİDE ANTİBİYOTİK KULLANIMINA GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

***Betül Aycan UYSAL***[1]

1 Dr. Öğretim Üyesi, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, balim@bezmialem.edu.tr

Endodontik enfeksiyonlar, gram-pozitif, gram-negatif, fakültatif anaerob ve zorunlu anaerobik bakterilerin büyük çoğunluğunu içerdiği için polimikrobiyal olarak kabul edilmektedir (Siqueira & Roças 2014). Enfeksiyonun klinik belirti ve semptomları, mikroorganizmaların neden olduğu hasar ve konakçı tarafından üretilen enflamatuar yanıtın sonucudur (Baumgartner, 2006). Endodontik enfeksiyonların tedavisinde bazı durumlarda tercih edilen antibiyotikler, günümüzde hala en önemli ilaç gruplarından biridir. Doğru antibiyotik kullanımının faydaları arasında; enfeksiyonun giderilmesi, yayılmasının önlenmesi ve enfeksiyon nedeni ile ortaya çıkabilecek ciddi komplikasyonlarının en aza indirilmesi yer almaktadır (AAE, 2017). Endodonti de antibiyotikler sistemik, topikal ya da profilaksi amaçlı kullanılmaktadır.

**Sistemik Antibiyotik Kullanımı**

Lokalize şişliği bulunan hastalarda gerekli durumlarda insizyon yoluyla drenaj ve ilgili dişe endodontik tedavi uygulanması şişliğin giderilmesi için asıl tedaviyi oluşturmaktadır. Böyle vakalarda, periapikal bölgedeki apsenin içindeki asidik pH ve antibiyotikler üzerinde inaktivasyon yapıcı enzimler antibiyotiklerin etkisiz kalmasına neden olmaktadır. Ayrıca, nekrotik pulpalı dişlerde kan dolaşımı bozulduğu için sistemik yolla kullanılan antibiyotiklerin bu bölgede yeterli bakterisidal konsantrasyona ulaşamadığı bildirilmiştir (Baumgartner, 2006; Keenan, Farman, Fedorowicz, & Newton, 2006). Yapılan çalışmalar, yeterli kök kanal dezenfeksiyonu sağlandığında irreversibl pulpitis ve semptomatik apikal periodontitis vakalarında antibiyotiklerin iyileşmede etkisiz olduğunu göstermiştir. Aynı durum drenaj sağlanmış olan lokalize şişlik bulunan akut apikal apseler için de geçerlidir (Cope, Francis, Wood, Mann, & Chestnutt, 2014; Fouad, Rivera, & Walton, 1996; Pickenpaugh, Reader, Beck, Meyers, & Peterson, 2001). Ancak yeterli debridman ve drenaja rağmen hızla yayılan enfeksiyon mevcut ise, antibiyotik reçete edilmesinin yararlı olabileceği vurgulanmıştır. Bu durumda da hekimin kısa etkili bir antibiyotik reçete etmesi, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımını en aza indirmesi ve hastayı yakından izlemesi önerilmiştir (AAE, 2017) . Semptomlarda klinik iyileşmenin başlaması, antibiyotik tedavisinin süresi için rehber olmalıdır. Hastanın semptomları düzelir düzelmez ve klinik iyileşme kanıtı elde edilir edilmez, antibiyotik tedavisinin bırakılması önerilmiştir (AAE, 1999). Enfeksiyonu kontrol altına almak için, genellikle 3-7 günlük tedavi süresi yeterlidir, ancak tedavinin kesilip kesilmeyeceğini belirlemek için hastalar 2-3 gün sonra görülmelidir (Dar-Odeh, Abu-Hammad, Al-Omiri, Khraisat, & Shehabi, 2010). Genel antibiyotik yönetiminin bir parçası olarak, şu anda 3 gün boyunca antibiyotik reçete edilmesi ve hastanın gözden geçirilmesi önerilmektedir (Segura-Egea et al., 2017).

Endodontide sistemik antibiyotik tedavisi gerektirebilecek durumlar, Segura - Egea ve arkadaşları (2017) tarafından aşağıdaki gibi güncellenmiştir:

-Trismus, lenfadenopati, 38°C üzeri ateş ve halsizliğe sebep olan akut apikal apse,

-Sistemik olarak riskli hastalarda akut apikal apse,

-Selülit, yaygın şişlik ve osteomiyelitin eşlik ettiği cerrahi müdahale gerektiren enfeksiyonlar,

-Avulse olmuş dişlerin replantasyonu,

-Travma sonucu tedavi gerektiren yumuşak doku yaralanmaları.

Semptomatik irreversibl pulpitis, pulpa nekrozu, kronik apikal apse, sistemik tutulumu olmayan akut apikal apse (lokalize fluktuan şişlik), semptomatik apikal periodontitis ve bazı travmatik yaralanmalarda (diş kırıkları, sarsıntı, subluksasyon, luksasyon, ekstrüzyon) antibiyotik tedavisine gerek duyulmamaktadır (Andersson et al., 2017; Segura-Egea et al., 2017; Segura-Egea et al., 2018). Endodontide sodyum hipoklorit kazalarını içeren bazı durumlarda antibiyotik reçete edilmektedir. Ancak literatürde irrigasyon esnasında sodyum hipokloritin apikalden taşması sonucunda tedavi amaçlı antibiyotiklerin rutin kullanımı tartışmalıdır. Antibiyotiklerin ancak herhangi bir enfeksiyonun klinik kanıtı varlığında veya dokularda sodyum hipoklorite bağlı nekroz beklendiğinde uygulanması önerilmiştir (Motta, Chaves-Mendonca, Stirton, & Cardozo, 2009).

*Penisilin VK'nın,* 2000'li yılların başlarında yapılan çalışmalara göre, periradiküler apselerde sıklıkla tercih edilen bir ilaç olduğu görülmüştür (Craig Baumgartner & Xia, 2002; Khemaleelakul, Baumgartner, & Pruksakorn, 2002). Endodontik enfeksiyonlarla ilişkili fakültatif ve anaerobik mikroorganizmalara karşı etkili olduğu bilinmektedir. Penisilin VK etkinliği, düşük toksisitesi ve düşük maliyeti nedeniyle tercih edilen bir antibiyotik olmaya devam etmektedir. Yükleme dozu olarak oral yolla 1000 mg uygulandıktan sonra, 5-7 gün boyunca her 4-6 saatte bir 500 mg kullanılması önerilmiştir (Baumgartner, 2006).

*Amoksisilin*, hızla emilen ve Penisilin VK' ya göre daha uzun yarı ömre sahip olan bir penisilin alt grubudur. Amoksisilin için oral yolla 1000 mg yükleme dozunun ardından 5-7 gün boyunca 8 saatte bir 500 mg kullanım önerilmiştir. Şiddetli dentoalveolar enfeksiyonların yaklaşık %30' unun penisilin benzeri ilaçlara dirençli suşlara sahip olduğu tahmin edilmektedir (M. K. Kim, Chuang, & August, 2017). Endodontik debridman ve/veya drenaj sonrası semptomlarda düzelme olmazsa amoksisilin, bir beta-laktamaz inhibitörü olan ve penisiline dirençli suşların duyarlılığını artıran klavulanik asit (125 mg) ile kombine edilebilir. Amoksisilin ile kla-

vulanatın (Augmentin™) kombinasyonu, son duyarlılık testlerinde en etkili antibiyotik kombinasyonlarından biri olarak bildirilmiştir (Baumgartner & Xia, 2003; Khemaleelakul et al., 2002).

*Klindamisin*, penisilin türevi ilaçlara aşırı duyarlılık öyküsü olan hastalar için ilk tercih edilen antibiyotik grubudur. Hem fakültatif hem de zorunlu anaerobik bakterilere karşı etkilidir (Poeschl et al., 2011). Endodontik kaynaklı enfeksiyonlar için önerilen yükleme dozu 600 mg ve ardından her 6 saatte bir 300 mg tüketilmesi gereklidir (AAE, 2017). Klindamisin ile ilişkili psödomembranöz kolit öyküsü olan hastalar için bu ilaç reçete edilirken dikkatli olunmalıdır (Buffie et al., 2012).

*Metronidazol* grubu antibiyotikler, anaerobik bakteri spektrumlarını kontrol etmek için genellikle penisilin ile kombinasyon halinde verilmektedir. Yetişkin oral dozajı 1000 mg yükleme dozu ve ardından her 6 saatte bir 500 mg'dır (Baumgartner & Xia, 2003).

Herhangi bir beta-laktam antibiyotik alerjisi doğrulandığında klindamisine alternatif olarak, klaritromisin (500 mg yükleme dozunun ardından her 12 saatte bir 250 mg) ya da azitromisin (yükleme dozu 500 mg ve ardından günde bir kez 250 mg) reçete edilmesi önerilmiştir (Baumgartner, 2006; Segura-Egea et al., 2017). Antibiyotikler genellikle ampirik olarak reçete edilmektedir. Bazı durumlarda, yeterli lokal debridman ve ampirik antibiyotik uygulamasına rağmen, tedavi etkisiz kalabilir ve hastanın durumu kötüye gidebilir (Tablo 1). Bu durumlarda, kültür ve duyarlılık testi uygun antibiyotiği seçmede yardımcı olabilir. Ancak, bu test sadece cerrahi debridmanla bağlantılı olarak hekime ek rehberlik sağlayabilir. Pürülan bir sıvının aspirasyonu, en uygun örnek alma yöntemidir (Poeschl et al., 2010). Kültür ve duyarlılık testi, genellikle 3-6 gün süren yavaş bir süreçtir. Durumun aciliyetine bağlı olarak daha derin drenaj ve debridman endike olabilir ve test sonuçları alınana kadar hastaya başka antibiyotikler veya kombine ilaçlar başlanabilir. Çalışmalar, beta-laktam antibiyotiklerin endodontik patojenler için en uygun ilaçlar olduğunu ve klavulanik asit ile amoksisiline çok az bakteriyel direnç olduğunu göstermektedir (Baumgartner & Xia, 2003). Kültür ve duyarlılık testi çalışmalarında, tipik olarak penisilin alerjisi olan hastalar için tercih edilen ilaç olan klindamisine karşı da bakterilerde direnç tespit edilmiştir. Bu nedenle penisiline alerjisi olan hastalarda moksifloksasin veya azitromisin gibi diğer ilaçlar da düşünülmelidir (Adriaenssen, 1998).

| **Belirti ve bulgular** | **Olası Durum** | **Yönetim Stratejileri** |
|---|---|---|
| Devam eden ağrı ve/veya şişlik | Antibiyotiğe karşı bakteri direnci oluşması veya erişilemeyen alanlarda bakteri bulunması | Metronidazol gibi başka bir oral ilaçla antibiyotik rejimini desteklemek |

| | | |
|---|---|---|
| Trismus, dispne ve disfaji | Submandibular, sublingual ve parafaringeal boşluklar gibi fasiyal boşluklara yayılım | IV antibiyotiklerle birlikte hastanede yatış, kültür ve duyarlılık testi |
| Görme sorunları, baş ağrısı | Kavernöz sinüs tutulumu | IV antibiyotiklerle birlikte hastanede yatış, kültür ve duyarlılık testi |
| 38.8°C' nin üzerinde ateş, halsizlik ve artmış eritrosit sedimantasyon hızı | Sistemik tutulum, potansiyel septik şok | IV antibiyotiklerle birlikte hastanede yatış, kültür ve duyarlılık testi |

**Tablo 1.** *Kök kanal debridmanı ve drenajı takiben ampirik olarak reçete edilen antibiyotiklere karşı oluşan istenmeyen yanıtlar ve yönetim stratejileri (AAE, 2017) (IV: intravenoz).*

Yapılan bazı çalışmalarda, endodontik enfeksiyonların tedavisinde ilk tercih edilen antibiyotik grubunun amoksisilin olduğu bildirilmiştir. Penisilin alerjisi olan hastalar için ise, hekimlerin ilk tercihinin klindamisin olduğu görülmüştür (Kaptan, Haznedaroglu, Basturk, & Kayahan, 2013; Rodriguez-Núñez et al., 2009; Segura-Egea et al., 2010). Türkiye'de 2000 yılında yapılan bir çalışmaya göre (Kandemir & Ergül, 2000), ilk tercih edilen antibiyotik ampisilin iken, 2019' da yapılan bir çalışmada klavulanik asit ve amoksisilin kombinasyonu olduğu sonucuna varılmıştır (Aydın et al., 2019). Yapılan birçok çalışmada, hekimlerin yaklaşık yarısı amoksisilini çoğu zaman ilk seçenek olarak reçete ettiğini belirtmiş ve ikinci seçenek olarak metronidazol bildirilmiştir (Abbott, 2000; Alattas & Alyami, 2017; Maslamani & Sedeqi, 2018).

**Antibiyotik Profilaksisi**

*Infektif endokarditin (IE)* önlenmesine yönelik öneriler, Amerikan Kalp Derneği tarafından güncellenmiştir. Bir dental işlemle birlikte uygulanan antibiyotik profilaksisinin mitral kapak prolapsusu gibi yaşam boyu İE kapma riski taşıyan kalp rahatsızlığı olan hastalarda önemli olabileceği belirtilmiştir (Wilson et al., 2007). Düzenli diş fırçalayan hastalarda, ağız ortamı tekrar tekrar bakteriyemiye maruz kalabileceği için tek bir diş işlemininden bile daha büyük bir İE riski mevcuttur. Literatürde antibiyotik profilaksisi ile ilgili birçok çalışma bulunmasına rağmen antibiyotik profilaksisinin klinik etkinliği hala kanıtlanamamıştır (Wray, Ruiz, Richey & Stokes, 2008). Ancak yine de bazı dental prosedürlerden önce koruyucu antibiyotik kullanımının aşağıdaki hastalar için gerekli olduğunu belirtmektedir (Wilson et al., 2007):

-Protez kalp kapağı bulunan hastalar

-Önceden geçirilmiş İE hikayesi

-Doğuştan kalp hastalığı bulunan hastalar[2]

*Palyatif şantlar ve kanallar dahil onarılmamış siyanotik kalp hastalığı bulunan hastalar

* İşlemden sonraki ilk 6 ay içinde cerrahi veya kateter müdahale ile yerleştirilmiş protetik malzeme veya cihaz ile tamamen onarılmış doğumsal kalp defekti

*Protetik cihaz bölgesinde veya yakınında rezidüel kusurlar bulunan onarılmış kalp hastalığı bulunan hastalar

- Kardiyak valvülopati geliştiren transplantasyon alıcıları

İzole sekundum atrial septal defekt, cerrahi olarak düzeltilmiş atrial septal defekt ve ventrikuler septal defekt, mitral kapak prolapsusu (mitral yetmezlik olmayan), Kawasaki hastalığı (kapak disfonksiyonu olmayan), akut romatizmal ateş geçirmiş olmak (kapak disfonksiyonu olmayan), kardiyak peacemaker ve defibrilatör taşıyor olmak infektif endokardit profilaksisi uygulama kapsamına girmemektedir (Türk Kardiyoloji Derneği, 2016). Dental prosedürlerden kaynaklanan bakteriyemi ihtimalinde geniş bir spektrum bildirilmiştir: diş çekimi (%10 ila %100), periodontal cerrahi (% 36 ila% 88), detertraj ve polisaj (%8 ila %80), rubber dam klembi veya kama yerleştirme (%9 ila %32) ve endodontik prosedürler (% 20' ye kadar) (Forner, Larsen, Kilian, & Holmstrup, 2006; Lockhart et al., 2009). Literatürde antibiyotik profilaksisi ve İE ile ilgili birçok vaka-kontrol ve kohort çalışması olmasına rağmen, antibiyotik profilaksisinin klinik etkinliği konusunda fikir birliği bulunmamaktadır (Wray, Ruiz, Richey ve Stokes, 2008). Yalnızca fayda kanıtlandığında veya bu tür bir kullanım için fikir birliği olduğunda profilaksi uygulanması dikkate alınmalıdır. Herhangi bir şüphe varsa, endodontik tedavi öncesinde bir tıp doktoruna danışılmalıdır (Segura-Egea et al., 2017). Kardiyolog ve kalp damar cerrahları ile yapılan bir çalışmada, katılımcıların %82'si endodontik işlemler öncesi antibiyotik profilaksisini önermiştir (Alim, Guneser, & Dincer, 2020). Yine Türkiye'de 2020 yılında yapılan bir çalışmada, kalp kapakçık operasyonu öncesi dental işlemleri yapılan ve antibiyotik profilaksisi uygulanan hastalarda, operasyon sonrası enfeksiyon parametrelerinde iyileşme olduğu görülmüştür. Profilaksi uygulanmayan hastalarda ise, en belirgin enfeksiyon parametresi olan C-reaktif protein seviyesi daha yüksek seviyede tespit edilmiştir (Alim, Canturk, & Koksal, 2020).

Erişkinlerdeki profilaktik amoksisilin dozunun 2 gr olması yeterli kabul edilmektedir. Ayrıca bu dozdan sonra serum amoksisilin düzeyinin uzun süre oral streptokokların minimum inhibitör konsantrasyon değerlerinin üzerinde kalması ve amoksisilinin bu suşlar üzerindeki serum in-

2 Yukarıda listelenen durumlar haricinde, antibiyotik profilaksisi artık herhangi bir doğuştan kalp hastalığı formu için önerilmemektedir (Wilson et al., 2007).

hibitör aktivitesinin 6-14 saat devam etmesi nedeniyle girişim sonrasında ikinci bir doz verilmesi önerilmemektedir. Hasta doktora başvurduğunda endokardit profilaksisinde önerilen antibiyotiklerden birini kullanmaktaysa profilaksi için farklı bir gruptan ilaç seçilmesi önerilmiştir. Herhangi bir nedenle oral penisilin kullanmakta olan hastalarda, endokardit profilaksisi için klindamisin, azitromisin veya klaritromisin seçilmesinin daha uygun olduğu belirtilmiştir. Antibiyotik kullanmakta olan hastalarda yapılması planlanan girişimlerin 9-14 gün geciktirilmesi de diğer bir seçenektir. Bu durumda standart profilaksi önerileri uygulanabilir (Türk Kardiyoloji Derneği, 2016). Antibiyotik profilaksi rejimi Tablo 2'de gösterilmektedir.

*Baş ve boyun kanserlerinin* tedavisinde yüksek doz radyasyona maruz kalan çene kemiği, lokal enfeksiyonlar ile ilişkili komplikasyonlara daha duyarlı hale gelmektedir (Tolentino et al., 2011). Yüksek doza maruz kalan bölgelerde işlem yapılacak ise, enfeksiyonun kemiğe geçme riski göz önünde bulundurularak diş tedavisinden önce antibiyotik profilaksisi yapılması önerilmiştir (NIDCR 2009).

*Bifosfonatlar* ile ilaç tedavisi kemik döngüsünü değiştirmektedir. Bu tür ilaçları kullanan hastalarda osteonekroz ve kemik enfeksiyonu riski bulunabilir. Risk, kanser için bifosfonat kullanan hastalarda osteoporozdan önemli ölçüde daha fazladır. Diğer risk faktörleri arasında; glukokortikoidlerin kullanımı, yaşlılık (65 yaş üstü), kontrolsüz diyabet, IV uygulama ve uzun süreli bifosfonat kullanımı (3 yıldan fazla) yer almaktadır. Bifosfonatlarla modifiye edilmiş alveolar kemiğin invazif dental prosedürleri, ardından kemikte enfeksiyon oluşması osteonekroz gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (Dannemann, Grätz, Riener, & Zwahlen, 2007). İlerlemiş tümör hastalıklarında IV bifosfonat tedavisi uygulanması, kemiğe yapılacak invaziv dental prosedürlerde antibiyotik profilaksisi uygulanma ihtimalini artırmaktadır (Montefusco et al., 2008).

| Durum | Antibiyotik | Rejim |
|---|---|---|
| Oral alınabiliyorsa | Amoksisilin | **Yetişkin:** 2 gr, **Çocuk:** 50 mg/kg (işlemden 1 saat önce) |
| **Oral alınamıyorsa (IM ya da IV)** | Ampisilin | **Yetişkin:** 2 gr, **Çocuk:** 50 mg/kg (işlemden önce 30 dakika içinde) |
| **Penisilin alerjisi varsa ve oral ilaç kullanılabiliyorsa** | Klindamisin | **Yetişkin:** 600 mg, Çocuk: 20 mg/kg (işlemden 1 saat önce) |
| | Sefaleksin veya Sefadroksil | **Yetişkin:** 2 gr, Çocuk: 50 mg/kg (işlemden 1 saat önce) |
| | Azitromisin veya Klaritromisin | **Yetişkin:** 500 mg, Çocuk: 15 mg/kg (işlemden 1 saat önce) |

| | | |
|---|---|---|
| **Penisiline alerjisi var ve oral alınamıyorsa (IM ya da IV)** | Klindamisin | **Yetişkin:** 600 mg, Çocuk:20 mg/kg (işlemden önce 30 dakika içinde) |
| | Sefazolin | **Yetişkin:** 1 gr, Çocuk: 25 mg/kg (işlemden önce 30 dakika içinde) |

**Tablo 2.** *Antibiyotik profilaksi rejimi (Nishimura et al., 2008) (IM: intramuskuler, IV: intravenoz).*

*Eklem protezi taşıyan hastalarda,* antibiyotik profilaksisi uygulanması ile ilgili hekimler arasında görüş farklılıkları mevcuttur. Kalça veya diz eklem protezi yerleştirilmiş olan hastalarda dental işlemlerden sonra enfeksiyon riskinin artmadığı ve antibiyotik profilaksisinin etkisiz olduğu belirlenmiştir (Kao et al., 2017). Genelde endotelizasyonun tamamlanmaması nedeniyle eklem operasyonlarından sonraki ilk 3 ayda enfeksiyon riskinin arttığı düşünüldüğü için, invaziv diş tedavilerinin gerekli olması durumunda antibiyotik profilaksisi önerilmektedir (Font-Vizcarra et al., 2011). Yapay eklemi olan hastalarda, önceden geçirilmiş eklem enfeksiyonu hikayesi bulunması ve şiddetli ağız enfeksiyonu olması, yüksek risk faktörü olarak kabul edilmekte ve antibiyotik profilaksisi önerilmektedir (Kao et al., 2017). Yapılan bir çalışmada, diş hekimlerinin reçete ettiği profilaktik antibiyotiklerin %81 oranında gereksiz olduğu bildirilmiştir (Suda et al., 2019). Literatür, uygun profilaktik antibiyotik kullanımına ilişkin bilgilerde eksiklikler olduğunu göstermektedir (AlRahabi & Alkady, 2019).

**Topikal Antibiyotik Uygulaması**

Kök kanalına antibiyotiklerin lokal olarak uygulanmasının, antibiyotiklerin sistemik yan etki riskini ortadan kaldırdığı ve kan akımından yoksun nekrotik pulpalı dişlerde etkili bir tedavi sağladığı düşünülmektedir (Mohammadi & Abbott, 2009).

*Rejenerasyon ve revaskülarizasyon protokolünde* ve nekrotik pulpalı açık apeksli dişlerin tedavisinde üçlü antibiyotik patı (ÜAP) kullanılmaktadır. ÜAP, siprofloksasin, metronidazol ve minosiklinin bir kombinasyonudur (Hargreaves, Giesler, Henry, & Wang, 2008). Bir nitroimidazol bileşiği olarak metronidazol, özellikle anaeroblar için toksiktir ve protozoa ve anaerobik bakterilere karşı antimikrobiyal bir ajan olarak kabul edilir. Minosiklin ise bakteriyostatiktir ve gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı aktivite gösterir. Dahası, siprofloksasin hızlı bakterisidal etkiye sahiptir ve gram negatif bakterilere karşı yüksek antimikrobiyal aktivite gösterirken gram pozitif olanlara karşı sınırlı aktivite gösterir. Çoğu anaerobik bakteri siprofloksasine dirençlidir. Bu nedenle, sınırlı kapsamını telafi etmek için karma enfeksiyonların tedavisinde sıklıkla metronidazol ile birlikte kullanılmaktadır (Diwan, Bhagavaldas, Bagga, & Shetty, 2015). ÜAP kullanılacaksa, siprofloksasin, metronidazol ve minosiklin eşit şekilde (1:

1: 1) porsiyonlara ayrılıp 0,1–1,0 mg/mL konsantrasyonda karıştırılmalıdır (AAE, 2016). Yüksek konsantrasyonlarda antibiyotiklerin apikal papilla kök hücreleri için toksik olduğu gösterilmiştir (Althumairy, Teixeira, & Diogenes, 2014; Ruparel, Teixeira, Ferraz, & Diogenes, 2012).

Topikal antibiyotik kullanılmış rejeneratif endodontik tedavilerle ilgili çalışmaların %40' ında dişlerde renk değişikliği bildirilmiştir (Torabinejad, Nosrat, Verma, & Udochukwu, 2017). ÜAP' daki minosiklin dişte renk değişikliğine neden olan antibiyotik türüdür (J. H. Kim, Kim, Shin, Park, & Jung, 2010). Renklenmenin oluşmaması için minosiklin yerine sefaklor (Thibodeau & Trope, 2007), arestin (Trope, 2010), amoksisilin (Thomson & Kahler, 2010) kullanan çalışmalar mevcuttur. Başka bir yöntem olarak, ÜAP uygulamasından önce dentin bonding ajan ve kompozit kullanımı önerilmiştir (Reynolds, Johnson, & Cohenca, 2009). Ayrıca, minosiklinin renklenmeye sebep olma özelliğinden dolayı sadece metronidazol ve siprofloksasin karışımından elde edilen ikili antibiyotik patı (İAP) üretilmiştir (Sabrah et al., 2015).

*Avülsiyon vakalarında*, topikal antibiyotik kullanımının sistemik antibiyotiklere kıyasla daha faydalı olduğu bildirilmiştir (Hinckfuss & Messer, 2009). Tetrasiklinlerin (20 mL salin solüsyonu için 1 mg minosiklin veya doksisiklin) 5 dakika süreyle kök yüzeyine topikal uygulaması, avülse olmuş açık apeksli dişlerde revaskülarizasyon ve periodontal iyileşme şansını artırmaktadır (Andersson et al., 2012).

Antibiyotik patlarını kanal içinden uzaklaştırmak oldukça zordur, bunun için hastaya ek randevular vermek gerekebilir, bu da kontaminasyon riskini daha da artırır (Bansal & Jain, 2014). Rejenerasyon prosedürlerine ilişkin son güncellemelerde, dişin renklenmesini önlemek için antibiyotikler yerine kalsiyum hidroksit kullanımını önerilmiştir (ESE, 2016).

**Sistemik Antibiyotik Kullanımına Farklı Yaklaşımlar**

**Diş ve tıp hekimleri genellikle diş ağrısını ve ağız içi şişliği gidermek için antibiyotik reçete etmeyi tercih edebilirler.** Diş hekimliğinde dental enfeksiyonlar için rutin olarak antibiyotik reçete edilmesinin hiçbir yarar sağlamadığı sürekli olarak vurgulanmasına karşın, antibiyotik tüketimi giderek artmaktadır (Sović et al., 2020). Hekimlerin genellikle garantili ve etkin çözüm arayışında olması ve risk almak istememeleri bu artışın en önemli nedeni olarak gösterilmiştir (Bal, 2006). Hasta konforunun sağlanamaması endişesi ve hastalığın sistemik olarak yayılma korkusu, fazladan antibiyotik reçete edilmesine sebep olabilmektedir. Birçok hastanın antibiyotik aldıktan sonra durumlarında iyileşme algılaması ya da antibiyotiklerin sahip olabileceği güçlü plasebo etkisi nedeniyle doğru antibiyotik kullanımı ile ilgili durum daha da karmaşık hale gelmektedir (Tilburt, Emanuel, Kaptchuk, Curlin, & Miller, 2008). Hatta bazı çalışmalar, antibi-

yotiklerin endodontik enfeksiyonu çözecek veya en aza indirecek "mucize ilaçlar" olduğuna dair yaygın bir inanışa bağlı olarak hastaların antibiyotik yazılması konusunda ısrar ettiği vurgulamıştır (Bansal et al., 2019; Jayadev et al., 2014). Diş ağrısı olan hastalar, bazen diş hekimine plansız ve sıkıntılı bir şekilde başvurabilirler. Bu gibi durumlarda, antibiyotikler genellikle klinik yarar için değil, randevuyu geciktirmek veya sevk süresini uzatmak için reçete edilmektedir (Bansal et al., 2019).

Uygun olmayan antibiyotik kullanımı ve antibiyotiğe dirençli bakteri suşlarının ortaya çıkması günümüz tıpta küresel sorunlardır (Segura-Egea et al., 2018). Amerika Birleşik Devletleri'nde çalışan genel ve uzman diş hekimlerinin dünya üzerinde en yüksek antibiyotik reçete eden hekim grubu arasında üçüncü olduğu tespit edilmiştir (Durkin, et al., 2017). Belçika'da yapılan bir çalışmada, antibiyotiklerin periapikal apsesi olan hastaların %63.3' üne ve pulpitisli hastaların ise %4.3' üne reçete edildiği sonucuna varılmıştır (Mainjot, D'Hoore, Vanheusden, & Van Nieuwenhuysen, 2009). İspanyol Endodonti Derneği üyelerinin ise %40' ının irreversibl pulpitis vakaları için antibiyotik reçete ettiği, %53' ünün ise nekrotik pulpa, akut apikal periodontitis ve şişlik olmayan vakalarda antibiyotik reçete ettiği bildirilmiştir (Rodriguez-Núñez et al., 2009). Litvanya' da yapılan bir anket çalışmasında ise, diş hekimlerinin %84' ünün semptomatik apikal periodontitis vakalarında ve %2' sinin semptomatik pulpitis vakalarında antibiyotik reçete ettiği bildirilmiştir (Skučaitė, Pečiulienė, Manelienė, & Mačiulskienė, 2010). Kuveyt' te yapılan yine bir anket çalışmasında, katılımcıların çoğu reversibl pulpitis için antibiyotik kullanmanın doğru olmadığını, %31.6' sı ise akut apikal apse varlığında daima antibiyotik reçete ettiğini vurgulamıştır (Maslamani & Sedeqi, 2018). Slaus ve Bottenberg, Belçika'nın Flaman bölgesindeki diş hekimlerinin %48' inin akut apikal periodontitis için gereksiz yere antibiyotik reçete ettiğini vurgulamıştır (Slaus & Bottenberg, 2002).

Türkiye'de 2020 yapılan bir çalışmaya göre, pratisyen diş hekimleri, uzman diş hekimlerinin iki katı kadar antibiyotik reçete etmektedirler. Kamu hastanelerinde çalışan diş hekimlerinin ise, uzman diş hekimleri ve klinik akademisyenlere göre, üç kat daha fazla antibiyotik reçete ettikleri belirlenmiştir. Yine aynı çalışmaya katılan Türk diş hekimlerinin %11'i, reçete yazmadan önce hastanın antibiyotik alerjisini belirlemek için soru sormadıklarını ve tıbbi öykü almadıklarını bildirmiştir (Deniz-Sungur, Aksel, Karaismailoglu, & Sayin, 2020).

**Sonuç**

Yapılan literatür araştırmasında, antibiyotiklerin esas kullanım amacının haricinde de sıklıkla reçete edilen ilaç grubu olduğu görülmüştür. Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda, herhangi bir şişliği bulunmadan sadece ağrı şikayeti ile kliniğe başvuran hastalara hekimin kısıtlı zamanı,

hastada şişlik oluşma endişesi veya geçici çözüm arayışı nedeni ile gereksiz yere antibiyotik reçete edildiği tespit edilmiştir. Hekimlerin antibiyotik reçete etme eğilimi, hastada bakteriyel direnc sebep olma ihtimalinden dolayı azaltılmalıdır. Güncel literatür bilgileri ve yayınlanan rehberler takip edilmelidir. Önerilerin dışında antibiyotik reçete edilmesinin hastalara yarardan çok zarar getireceği unutulmamalıdır.

## Kaynakça

Abbott, P. V. (2000). Selective and intelligent use of antibiotics in endodontics. *Australian Endodontic Journal,* 26(1), 30–39.

American Association of Endodontists (AAE) Position Statement: AAE Guidance on the Use of Systemic Antibiotics in Endodontics. (2017). *Journal of Endodontics.*

Adriaenssen, C. F. (1998). Comparison of the efficacy, safety and tolerability of azithromycin and co-amoxiclav in the treatment of acute periapical abscesses. *Journal of International Medical Research,* 26(5), 257–265.

Alattas, H. A., & Alyami, S. H. (2017). Prescription of antibiotics for pulpal and periapical pathology among dentists in southern Saudi Arabia. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, *9*, 82–84.

Alim, B. A., Canturk, E., & Koksal, C. (2020). The effect of treated apical periodontitis before heart valve surgery on C-reactive protein levels. *Oral Diseases*. https://doi.org/10.1111/odi.13554

Alim, B. A., Guneser, M. B., & Dincer, A. N. (2020). Cardiologists' and cardiovascular surgeons' attitudes toward managing endodontic infections and oral health in patients with cardiovascular diseases. *Postgraduate Medicine*, *132*(2), 156–161.

AlRahabi, M. K., & Abuong, Z. A. (2017). Antibiotic abuse during endodontic treatment in private dental centers. *Saudi Medical Journal*, *38*(8), 852–856.

Althumairy, R. I., Teixeira, F. B., & Diogenes, A. (2014). Effect of dentin conditioning with intracanal medicaments on survival of stem cells of apical papilla. *Journal of Endodontics*, *40*(4), 521–525.

American Association of Endodontists. (1999). Prescription for the future: responsible use of antibiotics in endodontic therapy. AAE Endodontics Colleagues for Excellence, 1–8.

American Association of Endodontists. (2016). AAE clinical considerations for a regenerative procedure. Revised 6-8-16. Chicago (IL): American Association of Endodontists.

Andersson, L., Andreasen, J. O., Day, P., Heithersay, G., Trope, M., Diangelis, A. J., … & International Association of Dental Traumatology (2012). International Association of Dental Traumatology guidelines for the management of traumatic dental injuries: 2. Avulsion of permanent teeth. *Dental Traumatology*, *28*(2), 88–96.

Andersson, L., Andreasen, J. O., Day, P., Heithersay, G., Trope, M., DiAngelis, A. J., … & Tsukiboshi, M. (2017). Guidelines for the Management of Traumatic Dental Injuries: 2. Avulsion of Permanent Teeth. *Pediatric dentistry*, *38*(6), 369–376.

Aydın, M., Z. Koyuncuoglu, C., Kırmızı, I., Isli, F., Aksoy, M., Alkan, A., & Akici, A. (2019). Pattern of Antibiotic Prescriptions in Dentistry in Turkey: Population Based Data from the Prescription Information System. *Infectious Diseases and Clinical Microbiology*, *1*(2), 62–69.

Bal, F. (2006). Prophylactic and therapeutic use of an- tibiotics in dentistry: the proper use of antibi- otics in dentistry. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi.* 10(1):30-6.

Bansal, R., & Jain, A. (2014). Overview on the current antibiotic containing agents used in endodontics. *North American Journal of Medical Sciences*. 6:351–358.

Bansal, R., Jain, A., Goyal, M., Singh, T., Sood, H., & Malviya, H. (2019). Antibiotic abuse during endodontic treatment: A contributing factor to antibiotic resistance. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, *8*(11), 3518.

Baumgartner, J. C., & Xia, T. (2003). Antibiotic susceptibility of bacteria associated with endodontic abscesses. *Journal of Endodontics*, *29*(1), 44–47.

Baumgartner, J. C., American Assosiation of Endodontists. (2006). Antibiotics and the Treatment of Endodontic Infections. *AAE*, (1), 1–6.

Buffie, C. G., Jarchum, I., Equinda, M., Lipuma, L., Gobourne, A., Viale, A., … Pamer, E. G. (2012). Profound alterations of intestinal microbiota following a single dose of clindamycin results in sustained susceptibility to Clostridium difficile-induced colitis. *Infection and Immunity*, *80*(1), 62–73.

Cachovan, G., Böger, R. H., Giersdorf, I., Hallier, O., Streichert, T., Haddad, M., … Sobottka, I. (2011). Comparative efficacy and safety of moxifloxacin and clindamycin in the treatment of odontogenic abscesses and inflammatory infiltrates: A phase II, double-blind, randomized trial. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *55*(3), 1142–1147.

Cope, A., Francis, N., Wood, F., Mann, M. K., & Chestnutt, I. G. (2014). Systemic antibiotics for symptomatic apical periodontitis and acute apical abscess in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 6.

Dannemann, C., Grätz, K. W., Riener, M. O., & Zwahlen, R. A. (2007). Jaw osteonecrosis related to bisphosphonate therapy: a severe secondary disorder. *Bone*, *40*(4), 828–834

Dar-Odeh NS, Abu-Hammad OA, Al-Omiri MK, Khraisat AS, Shehabi AA. (2010). Antibiotic prescribing practices by dentists: a review. *Therapeutic and Clinical Risk Management,* 6, 301–6.

Deniz-Sungur, D., Aksel, H., Karaismailoglu, E., & Sayin, T. C. (2020). The prescribing of antibiotics for endodontic infections by dentists in Turkey: a comprehensive survey. *International Endodontic Journal,* 53, 1715–1727.

Diwan, A., Bhagavaldas, M. C., Bagga, V., & Shetty, A. (2015). Multidisciplinary approach in management of a large cystic lesion in anterior maxilla - A case report. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, *9*(5), 41–43.

Durkin, M. J., Hsueh, K., Sallah, Y. H., Feng, Q., Jafarzadeh, S. R., Munshi, K. D., … Fraser, V. J. (2017). An evaluation of dental antibiotic prescribing practices in the United States. *Journal of the American Dental Association*, *148*(12), 878-886.e1.

Ellison S. J. (2009). The role of phenoxymethylpenicillin, amoxicillin, metronidazole and clindamycin in the management of acute dentoalveolar abscesses--a review. *British Dental Journal*, *206*(7), 357–362.

European Society of Cardiology. (2015). ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *European Heart Journal*, 36, 3075–123.

European Society of Endodontology Position Statement. (2016). Revitalization procedures. *International Endodontic Journal,* 49, 717–23.

Font-Vizcarra, L., Tornero, E., Bori, G., Bosch, J., Mensa, J., & Soriano, A. (2011). Relationship between intraoperative cultures during hip arthroplasty, obesity, and the risk of early prosthetic joint infection: A prospective study of 428 patients. *International Journal of Artificial Organs*, *34*(9), 870–875.

Forner, L., Larsen, T., Kilian, M., & Holmstrup, P. (2006). Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *Journal of Clinical Periodontology*, *33*(6), 401–407.

Fouad, A. F., Rivera, E. M., & Walton, R. E. (1996). Penicillin as a supplement in resolving the localized acute apical abscess. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, *81*(5), 590–595.

Hargreaves, K. M., Giesler, T., Henry, M., & Wang, Y. (2008). Regeneration Potential of the Young Permanent Tooth: What Does the Future Hold? *Journal of Endodontics*. 34 Supplement:51–56.

Hinckfuss, S. E., & Messer, L. B. (2009). An evidence-based assessment of the clinical guidelines for replanted avulsed teeth. Part II: Prescription of systemic antibiotics. *Dental Traumatology*, *25*(2), 158–164.

Jayadev, Karunkar, P., Viswanath, B., Siddhartha, Chinmayi, S., & Chaitanya, B. (2014). Knowledge and pattern of antibiotic and non narcotic analgesic prescription for pulpal and periapical pathologies- A survey among dentists. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, *8*(7), 10–14.

Kandemir, S., & Ergül, N. (2000). Grievances in cases using antibiotics due to orodental problems and assessment of the need for antibiotics. *International Dental Journal*, *50*(2), 73–77.

Kao, F. C., Hsu, Y. C., Chen, W. H., Lin, J. N., Lo, Y. Y., & Tu, Y. K. (2017). Prosthetic joint infection following invasive dental procedures and

antibiotic prophylaxis in patients with hip or knee arthroplasty. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, *38*(2), 154–161.

Kaptan, R. F., Haznedaroglu, F., Basturk, F. B., & Kayahan, M. B. (2013). Treatment approaches and antibiotic use for emergency dental treatment in Turkey. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, *9*(1), 443–449.

Keenan, J. V., Farman, A. G., Fedorowicz, Z., & Newton, J. T. (2006). A cochrane systematic review finds no evidence to support the use of antibiotics for pain relief in irreversible pulpitis. *Journal of Endodontics*, *32*(2), 87–92.

Khemaleelakul, S., Baumgartner, J. C., & Pruksakorn, S. (2002). Identification of bacteria in acute endodontic infections and their antimicrobial susceptibility. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, *94*(6), 746–755.

Kim, J. H., Kim, Y., Shin, S. J., Park, J. W., & Jung, I. Y. (2010). Tooth discoloration of immature permanent incisor associated with triple antibiotic therapy: A case report. *Journal of Endodontics*, *36*(6), 1086–1091.

Kim, M. K., Chuang, S. K., & August, M. (2017). Antibiotic Resistance in Severe Orofacial Infections. *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, *75*(5), 962–968.

Lacey, R. W., Lord, V. L., Howson, G. L., Luxton, D. E., & Trotter, I. S. (1983). Double-blind study to compare the selection of antibiotic resistance by amoxycillin or cephradine in the commensal flora. *Lancet.* 2:529-32.

Lockhart, P. B., Brennan, M. T., Thornhill, M., Michalowicz, B. S., Noll, J., Bahrani-Mougeot, F. K., & Sasser, H. C. (2009). Poor oral hygiene as a risk factor for infective endocarditis-related bacteremia. *Journal of the American Dental Association*, *140*(10), 1238–1244.

Mainjot, A., D'Hoore, W., Vanheusden, A., & Van Nieuwenhuysen, J. P. (2009). Antibiotic prescribing in dental practice in Belgium. *International Endodontic Journal*, *42*(12), 1112–1117.

Maslamani, M., & Sedeqi, F. (2018). Antibiotic and Analgesic Prescription Patterns among Dentists or Management of Dental Pain and Infection during Endodontic Treatment. *Medical Principles and Practice*, *27*(1), 66–72.

Mohammadi, Z., & Abbott, P. V. (2009). On the local applications of antibiotics and antibiotic-based agents in endodontics and dental traumatology. *International Endodontic Journal*. 42:555-67.

Montefusco, V., Gay, F., Spina, F., Miceli, R., Maniezzo, M., Teresa Ambrosini, … & Corradini, P. (2008). Antibiotic prophylaxis before dental procedures may reduce the incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates. *Leukemia & lymphoma*, *49*(11), 2156–2162.

Motta, M. V., Chaves-Mendonca, M. A. L., Stirton, C. G., & Cardozo, H. F. (2009). Accidental injection with sodium hypochlorite: Report of a case. *International Endodontic Journal*, *42*(2), 175–182.

NIDCR (2009). Oral Complications of Cancer Treatment: What the Oral Health Team Can Do. Available at: http://www.nohic.nidcr.nih.gov/campaign/den_fact.htm.

Pickenpaugh, L., Reader, A. I., Beck, M., Meyers, W. J., & Peterson, L. J. (2001). Effect of prophylactic amoxicillin on endodontic flare-up in asymptomatic, necrotic teeth. *Journal of Endodontics*, *27*(1), 53–56.

Poeschl, P. W., Crepaz, V., Russmueller, G., Seemann, R., Hirschl, A. M., & Ewers, R. (2011). Endodontic pathogens causing deep neck space infections: Clinical impact of different sampling techniques and antibiotic susceptibility. *Journal of Endodontics*, *37*(9), 1201–1205.

Poeschl, P. W., Spusta, L., Russmueller, G., Seemann, R., Hirschl, A., Poeschl, E., … & Ewers, R. (2010). Antibiotic susceptibility and resistance of the odontogenic microbiological spectrum and its clinical impact on severe deep space head and neck infections. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, *110*(2), 151–156.

Reynolds, K., Johnson, J. D., & Cohenca, N. (2009). Pulp revascularization of necrotic bilateral bicuspids using a modified novel technique to eliminate potential coronal discolouration: A case report. *International Endodontic Journal*, *42*(1), 84–92.

Rodriguez-Núñez, A., Cisneros-Cabello, R., Velasco-Ortega, E., Llamas-Carreras, J. M., Tórres-Lagares, D., & Segura-Egea, J. J. (2009). Antibiotic Use by Members of the Spanish Endodontic Society. *Journal of Endodontics*, *35*(9), 1198–1203.

Ruparel, N. B., Teixeira, F. B., Ferraz, C. C. R., & Diogenes, A. (2012). Direct effect of intracanal medicaments on survival of stem cells of the apical papilla. *Journal of Endodontics*, *38*(10), 1372–1375.

Sabrah, A. H. A., Yassen, G. H., Spolnik, K. J., Hara, A. T., Platt, J. A., & Gregory, R. L. (2015). Evaluation of Residual Antibacterial Effect of Human Radicular Dentin Treated with Triple and Double Antibiotic Pastes. *Journal of Endodontics*, *41*(7), 1081–1084.

Segura-Egea, J.J., Gould, K., Hakan, Şen., B, Jonasson, P., Cotti, E., Mazzoni, … &, Dummer, PMH. Antibiotics in Endodontics: a review. *International Endodontic Journal*, 50, 1169– 1184.

Segura-Egea, J. J., Gould, K., Şen, B. H., Jonasson, P., Cotti, E., Mazzoni, A., … & Dummer, P. M. H. (2018). European Society of Endodontology position statement: the use of antibiotics in endodontics. *International Endodontic Journal*, 51:20–5.

Segura-Egea, J. J., Velasco-Ortega, E., Torres-Lagares, D., Velasco-Ponferrada, M. C., Monsalve-Guil, L., & Llamas-Carreras, J. M. (2010). Pattern

of antibiotic prescription in the management of endodontic infections amongst Spanish oral surgeons. *International Endodontic Journal*, *43*(4), 342–350.

Siqueira, J. F., & Rôças, I. N. (2014). Present status and future directions in endodontic microbiology. *Endodontic Topics*, *30*(1), 3–22.

Skučaitė, N., Pečiulienė, V., Manelienė, R., & Mačiulskienė, V. (2010). Antibiotic prescription for the treatment of endodontic pathology: a survey among Lithuanian dentists. *Medicina (Kaunas).* 246(12):806-13.

Slaus, G., & Bottenberg, P. (2002). A survey of endodontic practice amongst Flemish dentists. *International Endodontic Journal*, *35*(9), 759–767.

Sović, J., Šegović, S., Tomašić, I., Pavelić, B., Šutej, I., & Anić, I. (2020). Antibiotic administration along with endodontic therapy in the republic of Croatia: A pilot study. *Acta Stomatologica Croatica*, *54*(3), 314–321.

Suda, K. J., Calip, G. S., Zhou, J., Rowan, S., Gross, A. E., Hershow, R. C., … & Evans, C. T. (2019). Assessment of the Appropriateness of Antibiotic Prescriptions for Infection Prophylaxis Before Dental Procedures, 2011 to 2015. *JAMA Network Open*, *2*(5), e193909.

Thibodeau, B., & Trope, M. (2007). Pulp revascularization of a necrotic infected immature permanent tooth: case report and review of the literature. *Pediatric Dentistry*, *29*(1), 47–50.

Thomson, A., & Kahler, B. (2010). Regenerative endodontics- Biologically-based treatment for immature permanent teeth: A case report and review of the literature. *Australian Dental Journal*, *55*(4), 446–452.

Tilburt, J. C., Emanuel, E. J., Kaptchuk, T. J., Curlin, F. A., & Miller, F. G. (2008). Prescribing "placebo treatments": Results of national survey of US internists and rheumatologists. *BMJ*, *337*(7678), 1097–1100.

Tolentino Ede, S., Centurion, B. S., Ferreira, L. H., Souza, A. P., Damante, J. H., & Rubira-Bullen, I.R. (2011) Oral adverse effects of head and neck radiotherapy: literature review and suggestion of a clinical oral care guideline for irradiated patients. *Journal of Applied Oral Science* 19, 448–54.

Torabinejad, M., Nosrat, A., Verma, P., & Udochukwu, O. (2017). Regenerative Endodontic Treatment or Mineral Trioxide Aggregate Apical Plug in Teeth with Necrotic Pulps and Open Apices: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Endodontics, 43*, 1806–1820.

Trope, M. (2010). Treatment of the Immature Tooth with a Non-Vital Pulp and Apical Periodontitis. *Dental Clinics of North America, 54*, 313–324.

Türk Kardiyoloji Derneği. (2016). İnfektif Endokardit Profilaksisi Önerileri. https://tkd.org.tr/kilavuz/k04/4_tbl2.htm

Türk Kardiyoloji Derneği. (2016). İnfektif Endokarditten Korunma Kılavuzu. https://www.tkd.org.tr/kilavuz/k04.htm

Wilson, W., Taubert, K. A., Gewitz, M., Lockhart, P. B., Baddour, L. M., Levison, M., ... & Durack, D. T. (2007). Prevention of infective endocarditis: Guidelines from the American Heart Association: A guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young. Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*, *116*, 376–377

Wray, D., Ruiz, F., Richey, R., & Stokes, T. (2008). Prophylaxis against infective endocarditis for dental procedures – summary of the NICE guideline. *British Dental Journal*, *204*(10), 555–557.

# Bölüm 9

## OMUZ ARTROSKOPİSİ SONRASI REHABİLİTASYON

*Harun KIZILCI*[1]
*Emre YURDAKUL* [2]

1 Dr.Fzt. M.Harun KIZILCI, System Hospital
2 Op.Dr. Emre YURDAKUL, System Hospital

Omuz eklemi hareketi en geniş fakat stabilitesi en problemli olan eklemdir. Stabilitesi büyük ölçüde yumuşak doku ve tendonlar tarafından sağlanır. Bu yumuşak dokular, stabilite sağlamak üzere sık olarak mekanik yönden zorlanmalara maruz kaldıkları için yıpranma ve yaralanma şeklindeki sorunları oldukça sık görülür (1). Akut veya kronik yaralanmalarda bozulan omuz eklemi fonksiyonunun bileşenleri olan ağrısız hareket, kuvvet ve stabilite etkin bir rehabilitasyon programı ile geri kazandırılabilir. Uygulanan rehabilitasyon programına rağmen netice alınamayan olgularda artroskopik cerrahi yöntem uygulanmaktadır. Cerrahide müdahale edilen patolojiye ve etkilenme genişliğine bağlı olarak rehabilitasyon modaliteleri farklılık arz etmektedir (2). Cerrahi sonrası uygulanacak rehabilitasyonun hedefleri cerrahiye neden olan asıl etiyolojik faktörlere veya bunların yol açtığı sorunların giderilmesine yöneliktir. Rehabilitasyon esnasında özellikle ilk haftalarında tamir edilen tendonların ve deltoid gibi dokuların korunması ilk hedeflerdendir. Daha sonra ağrıyı gidermek; enflasmasyonu azaltmak; ameliyatın hemen sonrasında omuz ve üst ekstremitenin diğer eklemlerini normal veya hedeflenen eklem hareket açıklıklarına kavuşturmak; omuz çevresi kas gücünü artırmak; skapulohumeral ritmi yeniden oluşturmak; horizontal planın üzerinde ağrısız omuz elevasyonu sağlamak; önceki omuz aktivitelerine ve/veya spora geri dönüşü sağlamak olarak özetlenebilir (3).

Rehabilitasyon ve anti-inflamatuar tedavinin geç başlatılması, omuz ekleminde çok kısa sürede adhezyonların gelişimine ve ağrının kronikleşmesine yol açacağı için fonksiyonel son durumu olumsuz yönde etkileyecektir (2-3).

Omuzun karmaşık fonksiyonları, sadece bu eklemin bölgesel anatomik veya biyomekanik bütünlüğü ile değil, daha uzak vücut bölgelerinin biyomekanik ve fizyolojik katılımları ile de gerçekleşmektedir. Dolayısıyla, üst ekstremitede istemli bir hareketin ortaya çıkması sadece omuz hareketleri ile değil, üst ekstremitenin diğer eklemlerinin de eşzamanlı veya ardışık hareketi ile sağlanmaktadır. Bu sıralı aktivasyon sistemi, kinetik zincir olarak adlandırılmaktadır. Bu zincirde omuz tek başına hareket etmemekte, kinetik zincirin bir parçası olarak işlev görmektedir. Bu durum ise omuz fonksiyonlarının en üst düzeyde yapılabilmesine olanak sağlamaktadır (4-5).

Tercihen bir omuz sürekli pasif hareket cihazı ile, ameliyatın ertesi günü, hastanın tolere edebileceği düzeyde olmak üzere pasif hareketlere başlanmalıdır. Sürekli pasif hareket cihazının cerrahi müdahaleden sonraki potansiyel avantajı, fonksiyonel hareket açıklığının erken sağlanmasıdır. Ağrısız ve göreceli olarak güvenli bir hareket şekline sahip olan bu cihaz, alt ekstremite eklemlerinde olduğu gibi, omuzda da ameliyat sonrası erken dönemde rahatlıkla kullanılabilmektedir. Veya fizyoterapist eşliğinde pa-

sif normal eklem hareketleri ameliyatın ertesi günü başlanmalıdır (6-8).

Anahtar Tavsiyeler

• Uzun dönem takipler sonucu orta şiddetli yırtıklarda artroskopi sonrası ilk 6 hafta korumalı pasif normal eklem hareketi çalışılması tavsiye edilmektedir.

• Atroskopi sonrası anatomik bozukluklar, tekrar yırtılma veya iyileşmeme yok denecek kadar az değildir (% 25-% 60) fakat bu durum harektlerden kaynaklı değil daha çok hastanın yaşı, düşük doku kalitesi, yağ infiltrasyonu, atrofi, sigara, hiperkolestrol ve diyabet kaynaklı olmaktadır. Klinisyen söz konusu riskleri göz önünde bulundurup ona göre bir rehabilitasyon programı hazırlamalıdır.

• Hastanın nötral abduksiyonda eksternal rotasyon ve öne elevasyon yapabilmesi ilerlemeyi gösteren bir bulgudur.

• Omuz atroskopisi sonrası 1 yıl kadar süren bir sertlik beklenmez (% 3-%10) fakat diabet, adeziv kapsülit, tiroid, akut rotator kaf yırtığı, parsiyel yırtık olan hastalara ilk 6 hafta erken dönem pasif eklem hareketi başlamak sertlikleri önlemek açısından önemlidir.

• Aktif egzersizlere başlarken kısa kaldıraç kolu pozisyonu, yerçekimi minimize edilmiş pozisyon ve sıpraspinatusun EMG aktivitesi < %15 den az olduğu pozisyon tercih edilmelidir.

• Erken dönem artroskopi rehabilitasyonunda hasta eğitimi çok önemlidir. Kısa döne hedefler belirlenmeli ev egzersizleri verilmeli ve komplikasyonlar göz önünde bulundurulmalıdır. Uzun dönem hedefler belirlenerek program ona göre ilerletilmelidir (6).

Cerrahi ekibin görüşü doğrultusunda modifikasyonlar yapılmakla beraber bizim kendi kliniğimizde uyguladığımız program şöyledir.

**Faz I 1-6 hafta**

Bu fazın önemli amacı, tendonu korumak ve üzerine binecek yükü en aza indirmektir. Tamir bölgesinde kollajen depolanması ve büyüme faktörlerindeki artış, cerrahi sonrası onuncu günde en üst seviyeye, 28 ilâ 56 günde ise bir platoya erişir. Yeni kırılgan kollajen doku, aktif hareketin oluşturacağı tensil kuvvetini kaldıramasa da, fibrillerin düzgün dizilimini ve iyileşmesini sağlamak için nazik pasif harekete ihtiyaç duyar. Günümüzde hem geleneksel hem de güncel programlar, eklem hareket sertliğini en aza indirmek için, erken dönemde ağrısız eklem hareket sınırlarında, pasif hareket ve pasif eklem mobilizasyonu önermektedir. **Faz I'de**, nötral rotasyonda askı kullanımı önerilebilir. Dirsek, el bileği ve servikal bölge için ise postüral eğitim egzersizleri verilebilir (10,11). Nötral pozisyondan başlanılan, izole skapular depresyon ve protraksiyon egzersizleri minimal

posterior rotator manşet aktivitesini sağlar. Pendulum (Codman) egzersizleri bu fazda 20 cm çapında küçük konsantrik daireler çizerek yapılmalıdır. Bu, supraspinatus ve infraspinatus kaslarındaki maksimal istemli kontraksiyonun %15'inden daha az stres oluşturur. 2. Haftadan sonra kollar masa kenarında kaydırma egzersizleri, cpm (continue passive motion) cihazı ile eklem hareket genişliği açık tutulabilir. Başlayablir 4-6. Haftalarda sırtüstü yukarı doğru kendi destekleyerek veya sopa yardımıyla iç ve dış rotasyon yapabilir (6).

**Faz I'den Faz II'ye geçiş kriterleri**:

- En az 125º pasif fleksiyon,
- Skapular planda en az 75º pasif dış rotasyon,
- Skapular planda en az 75º pasif iç rotasyon ve
- Skapular planda en az 90º pasif glenohumeral abduksiyonun başarılmış olmasıdır.

**FAZ II 6-12 Hafta**

Bu faz, ağrısız pasif eklem hareketi kazanıldığında ve aktif yardımlı harekete izin verildiğinde başlamış olur. Hastanın yaşına, tamirin genişliğine bağlı olmakla birlikte, bu faz cerrahi sonrası **6–12** hafta kadar sürer. İnflamatuar fazdan tamir fazına geçilmiş, hatta tamirden yeniden şekillenme fazına dönülmüştür. Bu fazda, sırtüstü pozisyonda, diğer elin ya da bir bastonun yardımıyla gerçekleştirilecek aktif glenohumeral iç ve dış rotasyon egzersizleri ile duvarda topla yapılacak kaydırma egzersizleri önerilmelidir. Omuz kuşağı kaslarının kontrolünün sağlanmasının, rotator manşet tamirleri sonrası eksiksiz fonksiyon için önemli bir ölçüt olduğu unutulmamalıdır. Skapular depresyon ve retraksiyon egzersizleri ile üst trapezin aktivitesi baskılanırken, serratus anteriorun eğitimi için 90º'den 120º'ye ilerleyen glenohumeral fleksiyonda skapular protraksiyon çalıştırılmalıdır. Ekstremite üzerine ağırlık verilmeden "bench-press" egzersizine, sırtüstü pozisyondan oturur pozisyona ilerlenerek bu fazda başlanılmalıdır. Yan yatışta dış rotasyon egzersizleri, yüksek infraspinatus ve teres minor aktivitesi ile gerçekleştirilen, skapular stabilizasyon egzersizleri ile birlikte önerilmelidir. **%**15 den az supraspinatus aktivitesi, aktif yardımlı normal eklem hareketi veya aktif normal eklem hareketi, masa kenarında kollar masada kaydırma, aktif yardımlı sırtüstü eller birleşik elevasyon, yan yatış pozisyonunda destekli elevasyon, sırtüstü elastik band ile elevasyon ve yavaş hızda su içi egzersizler yavaş hızda yapılabilecek egzersizler arasındadır(13,14).

**Faz II'den Faz III'e geçiş kriterleri:**

- Tam aktif hareketin sağlanması
- Skapular diskinezi işaretlerinin bulunmamasıdır.

**FAZ II-III 8-16 Hafta**

Cerrahi sonrası 8–12 haftalarda başlayan Faz III ve 12–16 haftalarda kuvvetlendirmenin şiddeti artırılmış şekilde Faz IV, tamamen rotator manşet kaslarını kuvvetlendirme egzersizlerini içerir. Elastik bantlar, ağırlıklar, istasyonlar kullanılacağı gibi, "core stabilizasyon" egzersizleri, açık ve kapalı kinetik zincir egzersizleri ile dirençli propriyoseptif nöromusküler fasilitasyon ve ritmik stabilizasyon teknikleri, kullanılarak hem dinamik hem de statik stabilizasyon geliştirilmesi hedeflenmelidir (15).

Plyometrik egzersizleri, fırlatma egzersizleri, ağırlık aktarma pozisyonunda "push-up" egzersizleri ile spora dönüş fazına hazırlık için temel oluşturur. Spora dönüş Her iki ekstremite karşılaştırıldığında, simetrik hareket ve kuvvet, normal skapulotorasik kinematik gelişmişse, dinlenme ve aktivite sırasında ağrı hissedilmiyorsa, hasta spora dönebilir. Spora özgü çalışmaların temelini kardiyovasküler dayanıklılık ve esnekliğin geliştirilmesi ile birlikte rotator manşet, skapulotorasik, alt ekstremite ve "core stabilizasyon" kuvvetlendirme oluşturmalıdır (16).

**Faz III-IV 12-20 hafta**

Burada iyileşme büyük ölçüde tamamlanmış ve tendonlar yük almaya başlamıştır. Supraspinatus aktivasyonu % 30 - % 49 seviyelerini bulur ve bu seviyelerde yüklenmeye başlanabilir (18). Endurans eğitimi, yüksek, orta, düşük seviylerde skapular retraksiyon egzersizi veya bandla yapılan egzersizlere devam edilebilir. Ayakta dumbell ile 0 derece abduksiyonda dış rotaston 10 tekrar, ayakta dumbel ile skapular planda 10 tekrar dış rotasyon, elastik band ile omuz fleksiyonu, elastik bad ile öne hızlanan hareketler, elastik band ile dirence karşı iç rotasyon 90 derecede çalışılabilir .

**Faz IV 20.hafta ve sonrası**

Bu aşamadan sonra hareketler hastanın tolerayonu göz önünde bulundurularak ilerlenmelidir. %50 supraspinatus aktivitesi aktiftir ve kuvvetlendimeye uygundur, Ayakta öne elevasyon hareketini 1-2 kg ile 10 tekrarlı, yan yatışta 0 derecede dış rotasyon hareketini 10 tekrarlı, yüzüstü pozisyonda horizontal abduksiyon hareketini 10 tekrarlı, yüzstü pozisyonda 90 derece abduksiyonda dış rotasyon hareketini 10 tekrarlı, otrurur pozisyonda yüklü bir biçimde lolları yukarı doğru kaldırabilir (seated millitary press) egzersizini yapabilir, elastik band ile dış rotasyon, 90 derecede elastik band ile öne doğru fırlatma hareketi, ayakta dumbell ile 90 derece abduksiyonda dış rotasyon 10 max tekrar ile yapılabilir (16-18).

## KAYNAKLAR


1. Peltz, C. D., Sarver, J. J., Dourte, L. M., Wurgler-Hauri, C. C., Williams, G. R., Soslowsky1, L. J. Exercise Following a Short Immobilization Period Is Detrimental toTendon Properties and Joint Mechanics in a Rat Rotator Cuff Injury Model. Inc. J Orthop Res.,2010; 28: 841-845.

2. Ainsworth, R., and Lewis, JS. (2007) Exercise Therapy for the Conservative Management of Full Thickness Tears of the Rotator Cuff: a Systematic Review. Br J Sports Med., 41: 200-210.

3. Bennett WF. Arthroscopic repair of massive rotator cuff tears: a prospective cohort with 2-to 4-year follow-up. Arthroscopy 2003;19(4):380–90.

4. Budoff JE, Nirschl RP, Guidi EJ. Débridement of partial-thickness tears of the rotator cuff without acromioplasty. Long-term follow-up and review of the literature. J Bone Joint Surg Am 1998;80(5):733–48.

5. Noyes FR, DeMaio M, Mangine RE. Evaluation based protocols: a new approach to rehabilitation. Orthopedics 1991;14(12):1383–5.

6. Thigpen CA, Shaffer MA, Gaunt BW, Leggin BG, Williams GR, Wilcox RB 3rd. The American Society of Shoulder and Elbow Therapists' consensus statement on rehabilitation following arthroscopic rotator cuff repair. J Shoulder Elbow Surg. 2016 Apr;25(4):521-35. doi: 10.1016/j.jse.2015.12.018. PMID: 26995456.

7. Thomopoulos S, Williams GR, Soslowsky LJ. Tendon to bone healing: differences in biomechanical, structural, and compositional properties due to a range of activity levels. J Biomech Eng 2003;125(1):106–13.

8. Long JL, Ruberte Thiele RA, Skendzel JG, Jeon J, Hughes RE, Miller BS, Carpenter JE. Activation of the shoulder musculature during pendulum exercises and light activities. J Orthop Sports Phys Ther 2010;40(4):230–7.

9. Uhl TL, Carver TJ, Mattacola CG, Mair SD, Nitz AJ. Shoulder musculature activation during upper extremity weight-bearing exercise. J Orthop Sports Phys Ther 2003;33(3):109 17.

10. Cole BJ, Millett PJ, Romeo AA, Burkhart SS, Andrews JR, Dugas JR, Warner JJ. Arthroscopic treatment of anterior glenohumeral instability: indications and techniques. Instr Course Lect 2004;53:545–58.

11. Kim SH, Ha KI, Cho YB, Ryu BD, Oh I. Arthroscopic anterior stabilization of the shoulder: two to six-year follow-up. J Bone Joint Surg Am 2003;85-A(8):1511–8.

12. Decker MJ, Tokish JM, Ellis HB, Torry MR, Hawkins RJ. Subscapularismuscle activity during selected rehabilitation exercises. Am J Sports Med 2003;31:126-34.

13. Gerber C, Schneeberger AG, Perren SM, Nyffeler RW. Experimental rotator cuff repair. A preliminary study. J Bone Joint Surg Am 1999;81:1281-90.

14. Ahmad S, Haber M, Bokor DJ. The influence of intraoperative factors and postoperative rehabilitation compliance on the integrity of the rotator cuff after arthroscopic repair. J Shoulder Elbow Surg 2015;24:229-35. http://dx.doi.org/10.1016/j.jse.2014.06.050

15.Arndt J, Clavert P, Mielcarek P, Bouchaib J, Meyer N, Kempf JF. Immediate passive motion versus immobilization after endoscopic supraspinatus tendon repair: a prospective randomized study. Orthop Traumatol Surg Res 2012;98:S131-8.

16. Ballantyne BT, O'Hare SJ, Paschall JL, Pavia-Smith MM, Pitz AM, Gillon JF, et al. Electromyographic activity of selected shoulder muscles in commonly used therapeutic exercises. Phys Ther 1993;73:668-77,discussion 677-82.

17. Beason DP, Abboud JA, Kuntz AF, Bassora R, Soslowsky LJ. Cumulative effects of hypercholesterolemia on tendon biomechanics in a mouse model. J Orthop Res 2011;29:380-3.

18. Brennan GP, Parent EC, Cleland JA. Description of clinical outcomes and postoperative utilization of physical therapy services within 4 categories of shoulder surgery. J Orthop Sports Phys Ther 2010;40:20-9.

# Bölüm 10

## SAĞLIK ARAŞTIRMALARINDA ANKET HAZIRLAMA

*Asya Banu BABAOĞLU*[1]

1 Dr.Öğr. Üy. Asya Banu Babaoğlu, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı AbD

Anket, bir katılımcının bir dizi sorunun yanıtlarını verdiği verileri toplamak için kullanılan bir tekniktir. Yani bir veri toplama aracıdır. İstediğiniz verileri toplayacak bir anket geliştirmek çaba ve zaman gerektirir. Ancak iyi planlanarak hazırlanan bir anket, araştırmanızın sonuçlarını belirleyecek olan verilerinizi toplamak için maliyet etkin, kolay ve tekrarlanabilir bir yöntemdir.

Anket bir araştırmanın tek yöntemi olabileceği gibi, araştırmayı destekleyen yöntemlerden biri olarak da kullanılabilir. İyi hazırlanmış bir anket, bilim dünyasına çok değerli veriler sağlar.

## ANKETIN AMACINI BELIRLEME

Öncelikle anketin amacı net olarak belirlenmelidir. Bu doğal olarak araştırmanın amacı ile ilişkili olacaktır. Anketinizle ne tür bir bilgi toplamak istiyorsunuz? Bu bilgiyi neden toplamak istiyorsunuz? Bu anketin sonuçları ile hangi sorun çözülecek / ne olacak? **Bu bilgiyi toplamak için en iyi yol anket midir?**

Anketle ne tür bir bilgi ölçeceğinize karar verin. Bu bilgilerden birkaçını bir arada da ölçebilirsiniz:

- Bilgi düzeyi: Kişinin konu hakkında ne bildiği

*Örnek soru:* Düzenli fiziksel aktivite sağlık için önemlidir. (doğru / yanlış)

- Tutum: Kişinin konuyla ilgili algıları, görüşleri

*Örnek soru:* Düzenli spor yaparak sağlıklı kalacağınızı düşünüyor musunuz? (evet / hayır)

- Davranış: Kişinin konuyla ilgili gerçek davranışı

*Örnek soru:* Düzenli olarak (haftada en az beş gün, birer saat) yürüyüş yapar mısınız? (evet / hayır)

- Çeşitli özellikler: Demografik veriler, yetenekler gibi.

Örnek soru: Mesleğiniz nedir? (Doktor)

Test etmek istediğiniz bir veya birkaç hipotez geliştirin ve bu hipotez(ler)le ilgili sorular oluşturun. Anketinize eklediğiniz sorular, bu hipotez(ler)in sistematik olarak test edilmesini amaçlamalıdır.

## ANKETTE KULLANILABİLECEK SORU TÜRLERİ

Anketlerde birçok farklı soru türü kullanılabilir. Soru türü belirlenirken soru içeriğine uygunluğu, yanıtlayacak olan hedef kitle, soru tipinin avantaj ve dezavantajları göz önünde bulundurulmalıdır. Toplanacak veriye göre farklı soru türleri bir arada kullanılabilir.

Sorular yanıtlarına göre başlıca açık uçlu ve kapalı uçlu sorular olarak ikiye ayrılır. Aşağıda anketlerde sıklıkla kullanılan bazı soru tipi örnekleri verilmiştir.

**Açık uçlu sorular**

Açık uçlu soruların hazırlanması kolaydır. Sorudan sonra uygun miktarda boşluk bırakmak yeterlidir. Açık uçlu sorular, anketi yanıtlayan kişinin soruya kendi sözleriyle yanıt vermesine izin verir. Bu nedenle özellikle katılımcıların **duygularını daha derinlemesine anlamada** yaralı olabilir. Bunun yanında katılımcıya fikir/ipucu vermemek, düşüncelerini yönlendirmemek için de açık uçlu sorular kullanılabilir. Ancak, yanıtların farklılığından dolayı açık uçlu soruların analizleri daha zordur. Ayrıca katılımcının basit bir işaretleme yerine 'yazı yazması' gerektiğinden yanıt oranları çoktan seçmeli sorulara göre daha düşük olabilir. Bu nedenle açık uçlu soruları hesaplı kullanmak ve örneklem sayısının çok fazla olmadığı araştırmalarda tercih etmek yerinde olacaktır.

Örnek soru;

Bugün kahvaltıda tükettiğiniz gıdaları miktarlarıyla birlikte yazınız:

| |
|---|
| Yanıtınız: |

**Dikkat!** Sayısal değer içeren açık uçlu sorularda mutlaka birim belirtilmelidir.

Örnek soru;

Boyunuz : ……cm

Kilonuz : ……kg

Kaç saat televizyon izlersiniz? ……. saat/gün.

Açık uçlu bir sorular, kapalı uçlu bir sorudan sonra, verilen yanıtın detaylarını öğrenmek için de kullanılabilir.

Örnek soru;

1.a. Sabahları kahvaltı eder misiniz? (evet / hayır)

1.b. Yukarıdaki soruya cevabınız "*hayır*" ise lütfen nedenini yazınız.

| Cevabınız: |
|---|

**Kapalı uçlu sorular**

Kapalı uçlu sorularda cevap seçenekleri araştırmacı tarafından sınırlandırılmıştır. Seçenekler araştırmacı tarafından belirlendiğinden hazırlanması açık uçlu sorulara göre biraz daha fazla hazırlık gerektirir. Yanıtlanması hızlı ve kolaydır, ancak katılımcıya yorum yapma veya cevabın nedenini açıklamaya izin vermez. Kapalı uçlu sorular iki seçenekli, çoktan seçmeli veya ölçek tipinde olabilir.

**a) İki seçenekli sorular:**

Bunlar genellikle "evet / hayır", "doğru / yanlış" veya "katılıyorum / katılmıyorum" şeklinde cevap şıkkı olan sorulardır. Yanıtlanması ve analizi kolaydır ancak hassas sonuç vermezler.

Örnek soru;

Günde en az 8-10 bardak su içer misiniz? (evet / hayır)

**b) Çoktan seçmeli sorular:**

Bu sorularda üç veya daha çok cevap şıkkı vardır. Katılımcıdan bir veya birden fazla şık işaretlemesi istenebilir. Bu soruların da yanıtlanması ve analizi kolaydır ancak yanıtlar şıklar ile sınırlandırıldığından, katılımcı tam istediği yanıtı veremeyebilir. Bu durumda bir açık uçlu bir "diğer" seçeneği şıklara eklenebilir.

Örnek soru;

Hobiniz veya hobileriniz nelerdir? (*Birden çok şık işaretleyebilirsiniz*)

a) Kitap okumak

b) Fotoğraf çekmek

c) Sinemaya gitmek

d) Spor yapmak

e) Diğer (…….)

c) **Değerlendirme ölçekli sorular:**

Bu tür sorular, 1932 yılında sosyal psikolog Rensis Likert tarafından bilim dünyasına kazandırılmış olup "Likert-türü sorular" olarak adlandırılır (Turan et al., 2015). Likert türü sorular, katılımcının belirli bir mese-

leyi belirli bir boyuta dayanarak değerlendirmesine olanak sağlar. Örneğin, basit bir "katılıyorum / katılmıyorum" yanıtının tersine, „kesinlikle katılıyorum" ile „kesinlikle katılmıyorum" gibi pozitif ve negatif iki farklı yön arasında birkaç seçenek sağlanır. Bu sayede kişilerin belli bir durumla ilgili tutum, düşünce veya algıları net bir şekilde ölçülebilir. Ancak çoktan seçmeli sorularda olduğu gibi "neden?" sorusunun cevabını vermez.

Likert türü sorularda seçenekler üç ile yedi arasında değişebilse de bilimsel araştırmalarda en sık üçlü ve beşli Likert türü sorular kullanılır.

Örnek soru (*üçlü Likert*):

| Lütfen her soru için size en uygun kutucuğu işaretleyiniz. | Katılıyorum (1) | Kararsızım (2) | Katılmıyorum (3) |
|---|---|---|---|
| S.1. Evinde kedi / köpek beslemek isteyen bir kişi, satın almak yerine barınaktan sahiplenme yolunu tercih etmelidir. | | | |
| S.2. Çocuğa yaz tatilini geçirmek üzere bir evcil hayvan alıp tatil sonunda sokağa / barınağa bırakmak kabul edilebilir bir davranıştır. | | | |
| Diğer sorular… | | | |

Örnek soru *(beşli Likert):*

| Lütfen düşüncenize en yakın kutucuğu işaretleyiniz. | (1) Kesinlikle katılıyorum | (2) Katılıyorum | (3) Kararsızım | (4) Katılmıyorum | (5) Kesinlikle katılmıyorum |
|---|---|---|---|---|---|
| S.1.Sokak hayvanlarını (kedi, köpek) kısırlaştırıp tekrar eski yaşam alanlarına bırakmak hayvan haklarına uygun bir davranıştır. | | | | | |
| Diğer sorular… | | | | | |

## SORULARIN HAZIRLANMASI

Anketin amacı net bir şekilde belirlendikten sonra soruların hazırlanması aşamasına geçilir. Bu aşama için öncelikle araştırmanın yürütüleceği konu hakkında güncel, güvenilir bilimsel kaynakların (kitap, makale vb.)

incelenmiş olması önemli. Aslında bu araştıma çalışmanın amacı belirlenirken zaten yapılmış olmalıdır, ancak anket sorularını hazırlama aşamasında bu kaynakların tekrar gözden geçirilmesinde fayda vardır. Kaynakları tekrar gözden geçirmek hem sorulacak soruları, soru türlerini belirlemeye yardımcı olacak, hem de araştırmayı yazarken özellikle makalenin 'tartışma' kısmının daha rahat yazılmasını sağlayacaktır.

Anket için geliştirilecek sorular kolay anlaşılır ve net olmalıdır. Bu, katılımcılardan mümkün olan en iyi cevapların alınmasını sağlar ve veri kalitesini artırır. Soruları hazırlamak için bazı öneriler (Diem, 2002; Oğur & Faruk, 2003):

➢ Sorular mümkün olduğunca **kısa ve basit** olmalıdır. Karmaşık ifadeler yazmamalı veya teknik terimler kullanılmamalıdır. Uzun ve karmaşık sorular katılımcıların -eğitim seviyesi ne kadar yüksek olursa olsun- kafasını karıştırıp yanlış yanıtlara yol açabilir.

➢ Her soruda gerçekten **sadece bir soru** sorun. Bu hem yanıtlayan kişi, hem analizi yapacak olan araştırmacı için karışıklığı önler. Örneğin; "Futbol veya basketbol sever misiniz?" yerine "Futbol sever misiniz?" ve "Basketbol sever misiniz?" gibi iki ayrı soru sormak yerinde olacaktır.

➢ Özel bilgiler, araştırma için gerçekten gerekli olmadığı sürece **sorulmamalıdır.** Bu yaş, kilo, cinsiyet gibi 'basit' (*size göre*) bir şey veya cinsel şiddete maruz kalmış olma gibi kompleks bir konu olabilir. Araştırmanın amacı gereği bu soruların mutlaka sorulması gerekiyorsa, kullanılan ifadeye çok dikkat edilmeli ve mahremiyetin korunması güvenceye alınmalı (kodlama, şifreleme vb).

➢ Cevaplar arasına "bilmiyorum", "karasızım", "hatırlamıyorum" veya "fikrim yok" gibi şıkların eklenip eklenmeyeceğine dikkatlice karar verin. Bu gibi şıklar katılımcıya belirli soruları yanıtlamama hakkı tanır ve katılımcıya kolaylık sağlar. Ancak bu seçenekler veri kaybına neden olabilir veya yorumlamayı güçlrştirebilir.

➢ En önemli sorulara anketin başında yer verilmelidir. Katılımcılar anketin sonlarına doğru yorulup sıkılabilir veya dikkatleri dağılabilir. Böylece en önemli veri büyük oranda garanti altına alınmış olur.

➢ Anketin uygulanacağı topluluğun özellikleri dikkate alınmalıdır. Anket belli bir yaş grubu, mesleğe veya cinsiyete yönelik mi hazırlanacak? Örneğin, çocuklara yönelik hazırlanacak bir anketle yetişkinlere hazırlanacak bir anketteki soru yapıları farklı olacaktır. Çocuklar için kolaylaştırıcı görseller kullanmak uygun olabilir. Yoğun iş temposuna sahip kişiler uzun bir anketi yanıtlamaktan kaçınabilir. Eğitim seviyesinin düşük olduğu bir örneklem grubunda açık uçlu (yazı yazmayı gerektiren) veya uzun sorular, katılımcıyı zorlayabilir.

➢ Sorularda **yönlendirmelerden kaçınılmalıdır**. Örneğin; "Sorumlu bir yetişkinin yapması gerektiği gibi sokakta çöpleri çöp kutusuna atar mısınız?" şeklinde bir soru kişiyi "olması gereken" cevaba yönlendirecektir.

➢ Sorularda **sayısal konularda net** olun. Örneğin "Genellikle yürüyüş yapar mısınız?" yerine "Haftanın en az beş günü, en az birer saat yürüyüş yapar mısınız?" gibi.

**ANKETIN UZUNLUĞU**

Kural çok basit: **anket kısa tutulmalıdır**. Kısa bir ankete yanıt oranları daha yüksek ve daha gerçekçi olacaktır. Bu nedenle anketin mümkün olduğunca kısa ve öz olması önemlidir.

➢ Araştırma için sadece **gerçekten gerekli sorular kullanılmalıdır.** Anket, katılımcılardan her türlü bilgiyi toplamak için bir fırsat aracı **değildir**. "Belki ileride bu bilgiyi kullanırım" düşüncesiyle gereksiz soru eklenmemelidir.

➢ Gereksiz, önemsiz veya **tekrarlayan sorulardan kaçınılmalıdır**. Böyle sorular katılımcıları genellikle bezdirir.

**Açıklama:** Bazı araştırmalarda aynı soru bilinçli olarak farklı şekillerde tekrarlanarak sorulur. Veya soruların arasına konuyla ilgisi olmayan bir soru eklenir (ör."Türkiye'nin Başkenti aşağıdakilerden hangisidir?" gibi). Bu yöntem soruların katılımcı tarafından gerçekten okunarak doldurulup doldurulmadığını kontrol etmek için kullanılabilir. Ancak çalışmanın yöntemi bunu gerektirmiyorsa, yapılmamalıdır

Bazı detaylı anketlerin doldurulması oldukça uzun sürebilir. Böyle bir durumda önceden bilgi vermek, katılımcıyı hem zihinsel olarak uzun bir ankete hazırlamak hem de kişinin programını ayarlayabilmesi açısından önemlidir. Böylece anketin tam olarak doldurulmuş bir şekilde iade edilme şansı artar.

**ANKETİN UYGULANACAĞI KİŞİLER**

Anketin uygulanacağı kişilerin özelliklerini bilmek son derece önemlidir. Bu bilgilere göre soruların yapısı, anket içeriği ve uzunluğu, anketi uygulama yöntemi (yüzyüze, kendi kendine, online vb.), anketi dağıtacağınız yerler, alınması gereken izinler vb. değişiklik gösterecektir. Örneğin 18 yaş altı kişilerden veli onayı, okullarda yapılacak araştırmalar için milli eğitim müdürlüklerinden izin alınacaktır.

- Yaş,
- Eğitim durumu,
- Anket doldurma deneyimi / becerisi,

• Kültürel değişkenler özellikle dikkat edilmesi gereken değişkenlerdendir.

Anketin uygulanacağı kişiler belirlendikten sonra, bu kişilere kolayca ve toplu bir şekilde ulaşılabilecek yerler belirlenmelidir. Örneğin uzun süre otobüs kullanan kişilerde görülen sağlık sorunlarıyla ilgili bir anket planlanıyorsa, otobüs firmalarıyla iletişim kurmak kolaylık sağlayabilir.

**GİZLİLİĞİN KORUNMASI**

Anket araştırmacıya göre ne kadar basit olursa olsun, katılımcıların gizliliğini sağlayacak, mahremiyetini koruyacak önlemler çalışmanın en başından planlanmalı ve sağlanmalıdır. Gizliliğin sağlanacağı konusunda katılımcıya güvence verilmelidir. Gizliliği sağlamak için;

➢ Ankette katılımcının adı sorulmamalıdır. Bu, gizliliği sağlamak için önemli bir adım olmakla birlikte, diğer demografik özelliklerin de (yaş, fiziksel özellikler, cinsiyet vb.) kişi hakkında bilgi verebileceği unutulmamalıdır.

➢ Kodlama kullanılmalıdır. Anketler numaralandırılmalı, veya katılımcılardan belli bir kuraldan oluşan bir rumuz belirlemeleri istenebilir. Örneğin „ilk ismin son iki harfi, doğum tarihinin son iki sayısı ve soyadının son iki harfi“ gibi

➢ Gereğinden fazla demografik soru sorulmamalıdır. Kişiler bu tarz bilgileri vermek konusunda çekinceli davranabilir. Araştırma için zorunlu değilse, sorulmamalıdır.

➢ Çalışma sonrası ya anketler kimsenin ulaşamayacağı şekilde, güvenli bir ortamda saklanmalıdır.

**ANKETİN BÖLÜMLERİ**

Anket de tıpkı bir kompozisyon gibi giriş, gelişme ve sonuç kısımlarından oluşmalıdır. Anket içeriğinin ve görüntüsünün düzenli olması, katılımcıların anketi daha ciddiye almalarını sağlayacak ve yanıt oranını artıracaktır. Özensiz hazırlanmış bir anket araştırmacıya özensiz doldurulmuş olarak geri döner, *hatta bazen hiç dönmez*.

Anket çoğaltılmadan önce dikkatli bir **son kontrol yapılmalıdır**; yazım denetimi, dilbilgisi, noktalama işaretleri uygun mu? Soru numaraları, şıklar doğru mu? Sayfa sonuna denk gelen sorularda bölünme olmuş mu? Sorunun bir kısmının bir sayfada, kalan kısmının diğer sayfada olmaması gerekir.

**Başlık**

Başlık, katılımcıya araştırmanın konusu hakkında fikir vermesi açısından önemlidir. Dikkat çekici bir başlık, katılımcının ilgisini, dolayısıyla

yanıt oranını artıracaktır. Anket başlığı anlaşılır ve kısa olmalı, yönlendirici olmamalıdır.

**Anketin tanıtılması**

Anketin içeriği, amacı ve araştırmacı hakkında kısaca bilgi vermek katılım oranını artırmak için önemli ve etik olarak gereklidir.

**Araştırmacı bilgisi**

Araştırmacının kendini tanıtması, katılımcıların güvenini artıracaktır. Gerekiyorsa iletişim bilgisi paylaşılmalıdır (e-posta, web adresi, kurum telefonu vb.) Kurum logosu varsa, bunu başlığın yanına eklemek, anketin ciddiyetini artırır. Anketin niye yapıldığı açıklanmalıdır. Örneğin;

"XXX Üniversitesi Tıp Fakültesi son sınıf öğrencisiyim. Bu çalışmayı danışman öğretim üyemiz AAA gözetiminde, Sosyal Sorumluluk Kulübü ile birlikte yürütüyorum. Bilgi için; www.xxx.edu.tr" gibi.

**Anket açıklaması**

Birçok kişi anketin amacını iyi anlamadan ankete cevap vermeyecektir. Anketin uzunluğunu, doldurulması için yaklaşık olarak gereken süreyi, anketin ne şekilde doldurulacağını belirtmek faydalıdır. Birkaç kısa cümle yeterli olacaktır. Örneğin;

"Bu araştırmada size sokak hayvanları ile ilgili 15 soru yöneltilmiştir. Anketin doldurulması yaklaşık 10 dakika sürmektedir. Kimlik bilgileriniz sorulmamaktadır. Soruların doğru veya yanlış yanıtı yoktur. Tamamen kendi düşünceleriniz doğrultusunda yanıt vermeniz önemlidir. Bu araştırmayla, sokak hayvanları için yapılan çalışmalar konusunda yetişkinlerin düşüncelerini tespit etmeyi amaçlıyoruz."

**Sorular**

Öncelikle soru kısmı da, anketin geneli gibi baştan sona bir bütünlük içinde olmalı ve anlamlı bir akış izlemeli. Büyük emeklerle hazırlanan soruların tam olarak yanıtlanması için bazı noktalara dikkat edilmeli. Bu nedenle;

- **En basit sorularla başlanmalı**. Bu, katılımcının ilk soruları hızlıca yanıtlamasını ve motive olmasını sağlar.

- **En önemli soruları başlarda kullanılmalı**. Her ne kadar amaç anketinin tamamının doldurulması olsa da birçok kişi anketin sonlarına doğru yorulup sıkılabilir veya dikkatlerini dağıtan bir durum ortaya çıkabilir.

- Sorular farklı konulara ayrılıyorsa konulara göre **ara başlıklar** kullanılmalıdır. Ara başlıklar, kişiye 'bir aşamayı bitirmiş olma' duygusu yaratacağından katılımcının motivasyonunu artırır.

➢ Demografik bililer anketin en sonunda sorulmalı. Bu bir kural olmasa da, bu bilgiler daha kolay yanıtlanacağından, anketin sonunda olması katılımcıyı rahatlatacaktır.

**Yorum için alan**

Birçok çalışmada araştırmacılar, katılımcıların formların boş yerlerine çeşitli açıklamalar yazdığına şahit olmuştur. Katılımcıya yorum ve katkı için ufak da olsa bir alan bırakılması bu gibi notlar için faydalı olabilir. Bu notlar hem çalışmaya katkı sağlar hem de gelecekteki araştırmalar için fikir oluşturabilir.

**Teşekkür**

Kısa bir teşekkür hem anketin tamamlanmış olduğunu müjdeler, hem de herkesi mutlu eder.

**ANKETİ UYGULAMA YÖNTEMLERİ**

Yönteme karar verirken kullanılacak malzeme, maliyet, iş yükü, gereken zaman, uygulama için gerek kişi sayısı ve elbette hedef grubun özellikleri göz önünde bulundurulmalıdır. Uygun yöntemle uygulanan anket, katılım oranını olumlu yönde etkileyecektir.

**Kendi kendine anket**

En sık kullanılan anket yöntemidir. Anket soruları kâğıda basılır, hedef gruba dağıtılır, katılımcılar tarafından doldurulması istenir ve ve geri toplanır. Anket doldurulması beklenerek hemen toplanabileceği gibi (mümkünse bunu tercih edilmeli), anket birkaç gün içinde geri alınmak üzere katılımcılara teslim edilebilir. Bu sayede kişi kendini en rahat hissettiği zamanda ve mahremiyet kaygısı yaşamadan soruları yanıtlayabilir. Ancak bu durumda bazı anketlere asla tekrar kavuşamama ihtimali de göz önünde bulundurulmalıdır.

**Yüz yüze görüşme:**

Yüz yüze görüşülerek yapılan anketlerde kişilerin tüm sorulara yanıtlama oranı artacaktır. Ancak hassas bilgi içeren sorularda katılımcı çekinebilir veya taraflı davranabilir. Araştırmacıya karşı kötü görünmemek için içinden gelen cevabı değil, olması gereken cevabı verebilir (gerçi bu durum tüm anket yöntemlerinde az çok mümkündür).

Özellikle eğitim seviyesinin düşük olduğu gruplarla yapılacak araştırmalarda veya oldukça karmaşık sorular içeren anketlerde bu yöntemi tercih etmek yerinde olacaktır.

**Önemli!** Yüz yüze anket farklı kişilerce uygulanacaksa, standardizasyonu sağlamak için mutlaka anketi uygulayacak ekibe anketle ilgili eğitim verilmelidir.

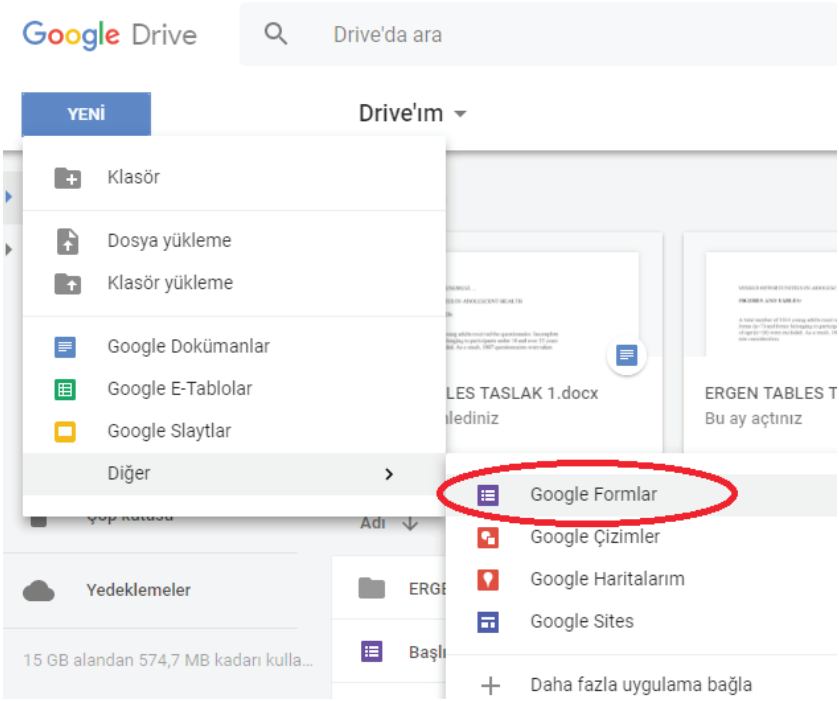
**İpucu:** İmkan varsa yüzyüze anketlerin yanıtları tablet bilgisyar veya benzeri cihazlara doğrudan girilebilir. Bu hem kağıt israfını önleyecek, hem veri giriş aşamasını kolaylaştıracaktır.

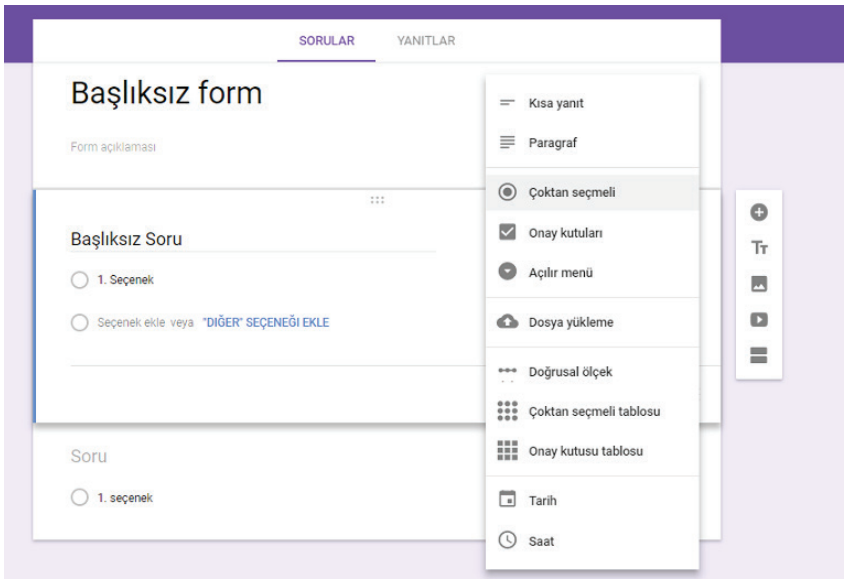
**Online anket:**

Online anketler hem araştırmacı hem de katılımcı için gerçekten büyük bir kolaylıktır. Günümüzde online anket oluşturmak için birçok internet kaynağı vardır. Bunlardan bazıları ücretli, bazıları ücretsizdir. Online anketlerle kısa sürede geniş kitlelere ulaşmak mümkündür. Ayrıca yanıtlar otomatik olarak veri tabanına aktarıldığından araştırmacıya rahatlık sağlar. Sadece bilgisayarla değil, akıllı cep telefonlarıyla da yanıtlanabilir. İnternet erişimi olan, bilgisayar / cep telefonu kullanabilen hedef grupları için oldukça avantajlı bir yöntemdir. Üstelik kağıt kullanılmayacağından (teknolojik atıkların yarattığı kirlilik sayılmazsa) çevre dostu bir yöntem de sayılabilir.

Ancak bu yöntemde tam olarak kaç kişiye ulaşıldığı, dolayısıyla yanıt oranını tespit etmek mümkün olmayabilir. Hedef kitlenin e-posta adreslerine veya cep telefonlarına ulaşmak güç olabilir. Bunun yanında kişiler sanal ortamda bilgi paylaşmaya çekinebilir veya günümüz e-posta yoğunluğunda anket tek bir tuşla silebilir. Bu nedenle, online anket kullanılacaksa ve hedef grubu belliyse (iş yeri, okul vb.), önden bir bilgilendirme yazısı göndermek faydalı olacaktır.

Örnek olarak, birçok kişinin kullandığı Google Drive'da 'Google Formlar' başlığı altında ücretsiz olarak online anket hazırlanabilir. Aşağıda bu formlara nasıl ulaşılabileceği ile ilgili ekran görüntüleri yer almaktadır.




**Posta yoluyla anket**

Bazı durumlarda anket posta yoluyla da gönderilebilir. Geri dönüş oranını artırmak için posta yoluyla gönderilecek anketlerde zarfın içine üzerinde araştırmacının adresinin yazılmış olduğu ve pul yapıştırılmış bir zarf da eklenmelidir. Kargoyla gönderimi tercih edilecekse katılımcılara

kargo ücretinin ‘araştırmacı tarafından’ ödeneceği belirtilmelidir.

**Telefonla anket**

Bilimsel araştırmalarda artık çok yaygın kullanılmasa da telefonla anket de iyi bir veri toplama amacıdır. Banka ve diğer firmalar sıklıkla bu yöntemi kullanmaktadır.

Telefonla anket yöntemi özellikle takip gerektiren çalışmalarda kullanılabilir. Böylece katılımcı zaten araştırmayı bildiğinden ve araştırmacıyı tanıdığından yanıt oranı artar ve verileri toplamak (sahadan toplamaktan) daha kolay olur. Örneğin sigara bırakmayla ilgili eğitim verilen bir grupta eğitimin uzun süreli etkisini takip etmek için kişiler telefonla aranarak bilgi alınabilir.

**PILOT ÇALIŞMA**

Anket çoğaltılıp dağıtılmadan önce mutlaka küçük bir grupta dnenmelidir. Araştırmayı planlayıp konuya hâkim biri olarak sorulan soru araştırmacıya çok mantıklı gelebilir, ama diğer herhangi bir kişi tam olarak ne demek istendiğini anlamayabilir. Pilot çalışmadan sonra belki şıkları değiştirmek, soruya bir açıklama eklemek veya soru türünü tümden değiştirmek gerekebilir.

Pilot çalışmadan sonra -henüz hazır değilse- veri tabanı oluşturulup, gelen yanıtların bu veri tabanına girilmesi ve veri tabanının da denenmesi faydalı olur. Bu şekilde verilerin yapılacak analizlere uygun olup olmadığını görülebilir. Son olarak, **verilerin düzenli olarak yedeklenmesi hayati öneme sahipir.**

## Kaynaklar:

Diem, K. G. (2002). A Step-by-Step Guide to Developing Effective Questionnaires and Survey Procedures for Program Evaluation & Research. *Rutgers Cooperative Extension Publications*, *FS995*. www.rce.rutgers.edu

Oğur, R., & Faruk, T. (2003). Anket Nasıl Hazırlanır? *STED*, *12*(9), 336–340.

Turan, İ., Şimşek, Ü., & Aslan, H. (2015). SAKARYA ÜNİVERSİTESİ EĞİTİM FAKÜLTESİ DERGİSİ Eğitim Araştırmalarında Likert Ölçeği ve Likert-Tipi Soruların Kullanımı ve Analizi *. *Sakarya Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, *30*.

# Bölüm 11

## GLOKOM

*Serek TEKİN*[1]

1 Dr.Öğr.Üys.,Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp fakültesi Göz Kliniği, drserektekin@hotmail.com

## GİRİŞ

Glokom, görme fonksiyonlarında kayıp ile birlikte optik sinir başı ve retina sinir lifi tabakasında karakteristik değişikliklere neden olan ilerleyici optik sinir hasarının olduğu bir göz hastalığıdır.("European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition - Chapter 2: Classification and terminologySupported by the EGS Foundation: Part 1: Foreword; Introduction; Glossary; Chapter 2 Classification and Terminology," 2017) Yüksek göz içi basıncı (GİB), hastaların çoğunda mevcuttur ve primer risk faktörlerinden biridir. Buna rağmen yüksek GİB hastalığın tanımında yer almaz. Sağlıklı bireylerde normal GİB değeri 10 ile 21 mmHg aralığındadır. Glokom tüm dünyada körlüğün önde gelen nedenlerinden biridir. Hastalığın 40-80 yaş arasındaki prevalansı %3,5'dir. (Tham et al., 2014) Ancak hastaların sadece yarısı hastalıklarının farkındadır. Glokom her yaşta görülebilmekle birlikte 60 yaş üstü kişilerde 6 kat daha fazla görülür.

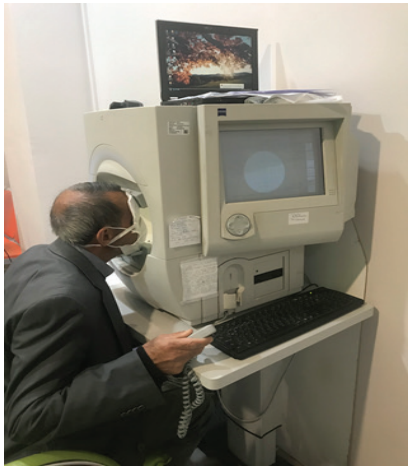
GİB'i üç faktör belirler. Bunlar; hümör aköz yapım hızı, hümör aközün dışa akımına olan direnç ve episkleral venöz basınç düzeyidir. Yüksek GİB genel olarak hümör aközün dışa akımına olan artmış direnç nedeni ile oluşur. Hümör aköz gözün arka kamarasında siliyer cisimler tarafından salgılanan bir sıvıdır. Fonksiyonu, gözün ön tarafındaki yapıların beslenmesi ve metabolik ihtiyaçlarının karşılanmasıdır. Arka kamarada salgılanan hümör aköz, pupilla aracılığı ile ön kamaraya geçer. Buradan da büyük bir bölümü ön kamara açısını oluşturan trabeküler ağ ve Schlemm kanalından venöz sisteme drene olurken bir kısmı ise uveoskleral yol ile gözü terk eder.

Açı, ön kamara periferinde iris ve korneanın birleşmesi ile oluşan alandır. İridokorneal açı olarak da bilinen bu yapı, hümör aközün büyük bir kısmının (%98) trabeküler ağ ve Schlemm kanalı veya siliyer cisim yüzeyi ve koroid damarlar ile gözden çıktığı yerdir.

Optik sinir ve etrafında bulunan retinal ganglion hücrelerinin aksonları, gözden beyne görsel bilgi taşıyan yapılardır. Bu aksonlarda meydana gelen hasar, optik sinir atrofisi ve düzensiz görme kaybıyla sonuçlanan ganglion hücre ölümüne neden olur. Yüksek GİB, ya doğrudan sinir sıkışması ya da kan akışının azalması ile aksonal hasarda rol oynar. Bununla birlikte, ölçülen basınç ile sinir hasarı arasındaki ilişki karmaşıktır. Oküler hipertansiyonu olan ( GİB> 21 mmHg ancak optik sinir hasarı ve görme alanı defekti yok) kişilerin yılda sadece %1-2'sinde glokom gelişir. Ek olarak, glokomlu hastaların yaklaşık üçte birinde GİB, 21 mmHg'nin altındadır (düşük tansiyonlu glokom veya normal tansiyonlu glokom).

Glokom tanısında kullanılan yardımcı cihazlar; GİB ölçümü için tonometri (Goldman aplanasyon tonometrisi altın standarttır)(resim1), gör-

me alanı (resim2), optik koherens tomografi, Heidelberg retinal tomografi (HRT) dir.



**Resim1:** *Goldman aplanasyon tonometresi* **Resim 2:** *Görme alanı*

## SINIFLAMA

Glokomlar genellikle açık açılı veya kapalı açılı olarak ve primer veya sekonder olarak sınıflandırılır. Açık açılı glokomda, açı açık olmasına rağmen dışa akım yetersiz olduğundan GİB yükselir. Açı kapanması glokomunda, periferik iristeki fiziksel bir bozulma, mekanik olarak açıyı kapattığından dışarı akışı engeller ve GİB yükselir. Primer glokomlar, aköz akımına direnç artışı veya açıda kapanmaya neden olabilecek bir oküler veya sistemik hastalık ile birlikte olmayan glokomlardır. Bu tip glokomlar çoğunlukla bilateraldir. Sekonder glokomlarda ise azalmış aköz dışa akıma neden olan oküler veya sistemik bir hastalık vardır. Sekonder glokomlar genellikle tek taraflı ve asimetriktir (Tablo 1).

## AÇIK AÇILI GLOKOMLAR

### Primer Açık-açılı glokom (PAAG):

PAAG, açık bir ön kamara açısı ve yüksek veya bazen normal GİB ile birlikte olan bir optik sinir hasarı sendromudur. Optik sinir başı ve retina sinir lifi tabakasındaki hasarlanmalar klasik görme alanı defektlerine ve hastalardaki semptomların oluşmasına neden olur. Kronik ve yavaş ilerleyen ağrısız bir hastalıktır. Yaklaşık prevalansı %1,86, insidansı 40 yaşının üstündeki kişilerde %2,2 dir. Tüm glokomlar içinde en sık görülen tiptir. Etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Her iki gözde etkilenir. Ancak tipik olarak bir göz diğerinden daha fazla etkilenmiştir. Risk faktörleri; yaş, hipertansiyon, miyopi, diyabet, aile hikayesi ve ince santral korneal kalınlıktır.(Varma et al., 2004)

PAAG da semptomlar nadiren görülür. Bu nedenle hastalık sinsi ilerler. Santral görme, hastalığın ileri aşamasına kadar korunduğu için semptomlar görülmeden önce görme alanı kaybı belirgin olabilir. Hastalığın bulguları, gonyoskopide açık açı, karakteristik optik sinir görünümü ve görme alanı defektleridir. GİB normal veya yüksek olabilir, ancak daha çok optik sinir hasarı olan gözde çoğu zaman daha yüksektir. PAAG da tipik optik disk bulguları; artmış cup:disk oranı, nörosensoryal rimde incelme, rimde çentiklenme veya çukurlaşma, optik diskte hemorajiler, cupta vertikal genişleme ve süngü belirtisidir. Hastalığın tipik görme alanı defektleri ise; nazal step defektleri, arkuat skotom, temporal kama defektleri ve parasantral skotomlardır.

*Tablo 1: Glokomlarda Sınıflama*

| Glokom Tipi | Özellikleri |
|---|---|
| Açık-açılı glokom | |
| Primer Açık-açılı glokom (PAAG) | GİB genellikle yüksektir. Aköz dışa akımına direnç veya optik sinir hasarı yaratan bir oküler veya sistemik hastalık yoktur |
| Normal tansiyonlu glokom | GİB normal sınırlardadır. PAAG'un bir tipidir |
| Juvenil açık-açılı glokom | Erken yaşta (10-30) tanı almış PAAG'dır |
| Glokom şüphesi | Normal optik disk ve/veya görme alanı ile birlikte yüksek GİB<br>Şüpheli optik disk ve/veya görme alanı ile birlikte normal GİB |
| Sekonder açık-açılı glokom | Pigmenter glokom, fakolitik glokom, eksfoliasyon glokomu gibi sebeplerden dolayı trabeküler ağdan dışa akımda artmış direnç mevcuttur |
| **Açı-kapanması glokomu** | |
| Primer açı kapanması şüphesi | İki veya daha fazla kadranda periferik iris trabeküler ağ ile temas halindedir |
| Akut açı kapanması | Trabeküler ağın aniden kapanması sonucu GİB'in hızlı olarak yükselişidir |
| Subakut açı kapanması | Yüksek GİB ve hafif semptomlar ile birlikte olan tekrarlayan, kısa açı kapanması atakları mevcuttur. Sıklıkla akut açı kapanmasına öncülük eder |
| Kronik açı kapanması | Periferik ön sineşilerle ön kamara açısının değişik bölümlerinin kalıcı olarak kapanması sonucu GİB'in artışıdır |

| | |
|---|---|
| Pupiller bloklu sekonder açı kapanması glokomu | Arka itme ile oluşan; lens iris düzeyi öne doğru itilir (arka segment tümörü, üveal efüzyon). |
| Pupiller bloksuz sekonder açı kapanması glokomu | Ön çekme ile oluşan; ön segment uzantısı periferik ön sineşi oluşturacak şekilde irisi öne çeker |
| Plato iris sendromu | Pupiller blok olmaksızın açıyı daraltan iris kökündeki anatomik değişiklik |
| **Çocukluk çağı glokomu** | |
| Primer konjenital glokom | Doğuştan hayatın ilk birkaç yılına kadar var olan primer glokom |
| Sekonder konjenital glokom | Oküler (aniridi, ön segment disgenezis) veya sistemik hastalıklarla (retinoblastom, Lowe sendromu, Travma) birlikte olan glokomlardır |

Tanıda optik disk muayenesi, görme alanı testi, GİB ve santral korneal kalınlık ölçümü yapılır. Diğer optik nöropatilerin dışlanması gereklidir.

Tedavide amaç GİB'i düşürerek optik sinir hasarını minimale indirmektir. Bu amaçla başlangıçta topikal ilaçlar kullanılır ( prostoglandin analogları, beta blokerler gibi). Bunların yetersiz olduğu durumlarda laser trabeküloplasti veya filtrasyon cerrahisi uygulanır.(Weinreb & Khaw, 2004)

**Normal tansiyonlu glokom (NTG)**

GİB, normal sınırlarda olmasına rağmen glokom için tipik optik sinir başı hasarı ve görme alanı defektleri ile seyreden glokom tipidir. Gonyoskopik muayenede açı açık izlenir. Tedavide amaç başlangıç GİB'i %30 düşürmektir. Medikal tedavi, PAAG'daki gibidir. Medikal tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda cerrahi tedavi uygulanır. Hastaların takibi, görme alanı, optik sinir başı muayenesi ve GİB ile yapılır.(Shields, 2008)

**Juvenil açık-açılı glokom**

Hastalığın başlangıcı ergenlik ya da erken yetişkinlik döneminde olur. Gonyoskopik muayenede açık açı ile birlikte optik sinir başı hasarı, görme alanı defektleri, yüksek GİB mevcuttur. Göz küresinde büyüme izlenmez. Hastalarda konjenital yada gelişimsel bir anomali yoktur. Takip ve tedavisi PAAG'daki gibidir.

**Glokom şüphesi**

Görme alanı, optik disk veya retina sinir lifi tabakasından en az birinde glokomatöz değişikliklerin olduğu, GİB'in normal veya artmış olduğu duruma glokom şüphesi denir. Hastanın risk faktörleri ve glokomun ilerleme durumuna göre klinisyen tedavi veya takip kararı alır.

**Sekonder açık-açılı glokomlar**

İridokorneal açı açık olmasına rağmen açı elemanlarından olan trabeküler ağın çeşitli nedenlerle tıkanması sonucu aköz hümör drenajı bozulur ve GİB yükselir. Bu başlık altında psödoeksfoliasyon (Pxf) glokomu, pigmenter glokom, fakolitik glokom, intraoküler hemoraji ile ilişkili glokom, üveitik glokom sayılabilir.

1- Pxf Glokomu: Pxf glokomunda, psödoeksfoliasyon denilen anormal bir fibrilo- granüler protein gözde lens üzerinde, iriste, trabeküler ağda birikir. Trabeküler ağdaki birikim aköz hümörün drenajını bozarak GİB'in yükselmesine yol açar. Pxf glokomu sekonder açık açılı glokomlar içinde en sık görülendir. Tanısı, gözde Pxf materyalinin görülmesi ile birlikte yüksek GİB, tipik görme alanı ve optik sinir başı değişikliklerinin görülmesi ile konur. Tedavisi PAAG tedavisi gibidir.(Ritch, Schlötzer-Schrehardt, & Konstas, 2003)

2- Pigmenter Glokom: iris pigment epitelinden kopan melanin granülleri, trabeküler ağı tıkayarak GİB'i arttırır ve glokoma yol açar. Pigmenter glokom tüm glokomlaron %1,5'ini oluşturur. Genellikle 30-50'li yaşlarda tanı konur. Tedavisi PAAG tedavisi gibidir.(Sugar, 1966)

3- Fakolitik glokom: Matür kataraktlarda lens kapsülünden sızan lens materyali

veya lens partiküllerine karşı oluşan enflamatuar hücrelerin trabeküler ağı tıkaması sonucu ortaya çıkan glokomdur. Hastalar genellikle tek taraflı, ağrılı, enflame göz ile başvururlar. Tedavide lens veya lens partikülleri cerrahi olarak çıkartılır ve antienflamatuar ilaçlar başlanır.

4- İntraoküler hemoraji ile ilişkili glokom: Genellikle künt travma sonrası ön kamarada meydana gelen kanamalarda kan hücrelerinin veya hemoglobin yüklü makrofajların trabeküler ağı tıkaması sonrası oluşan glokom türüdür. Tedavide topikal ve sistemik antiglokomatözler kullanılır. Bu ilaçlarınyetersiz kaldığı durumlarda cerrahiye yola başvurulur.

5- Üveitik glokom: Üveit sonrası ön kamarada oluşan enflamatuar hücrelerin trabekulumu tıkaması ile meydana gelen glokomdur. Tedavide üveit tedavisine ek olarak topikal antiglokomatözler başlanır. İlaçların yetersiz kaldığı durumlarda cerrahi tedavi uygulanır.

**AÇI KAPANMASI GLOKOMU**

**Primer açı kapanması şüphesi**

İki veya daha fazla kadranda iris, trabeküler ağ ile temas halindedir. GİB normaldir. Görme alanında ve optik sinir başında glokomatöz değişiklikler yoktur. Açının kapanabilir olduğu düşünülmeli ve hastalar yakın takip edilmelidir.

**Akut açı kapanması (AAK)**

Trabeküler ağın iris tarafından itilerek trabekulumun akut olarak kapanması sonucu GİB'in aniden yükselmesi ile oluşan glokomdur. Hastalar, tek taraflı şiddetli oküler ağrı, baş ağrısı, bulanık görme, bulantı kusma şikayeti ile başvurular. Muayenede yüksek GİB (50-80 mmHg), middilate pupil, bombe iris, korneal ödem, sığ ön kamara, hiperemik göz izlenir. Kesin tanı kapalı açının gonyoskopik olarak görülmesi ile konur. Akut dönemde tedavide hiperozmolar ajanlar (mannitol, gliserol), antiglokomatöz damlalar, açıyı açabilmek için miyotik damlalar (pilokarpin), eflamasyonu baskılamak için topikal steroidler verilir. AAK glokomunun kesin tedavisi cerrahidir. Cerrahi tedavide YAG laser iridotomi, lens ekstraksiyonu, trabekülektomi uygulanan temel yöntemlerdir. Bu hastaların diğer gözleri de açı kapanması ihtimali açısından yakın takip edilmelidir.

**Subakut açı kapanması**

Yüksek GİB ve hafif semptomlar ile birlikte olan tekrarlayan, kısa açı kapanması atakları mevcuttur. Sıklıkla akut açı kapanmasına öncülük eder. Bulgular AKK glokomunu taklit eder. Ancak daha hafif şiddettedir ve spontan olarak düzelebilir. Tedavide miyotik damlalar, laser iridotomi veya lens cerrahisi uygulanabilir.

**Kronik açı kapanması**

Ön kamara açısında oluşan periferik anterior sineşiler nedeni ile açının yavaş yavaş kapanması sonucu oluşan glokom tipidir. GİB, açının kapanma miktarına göre yüksek bulunur. Hastalarda glokoma has görme alanı ve optik sinir bulguları vardır. Ağrı çoğunlukla yoktur veya çok hafiftir. Işık haleleri görülebilir. Tedavide pupiller bloğun ortadan kaldırılması amacıyla iridotomi, iridektomi veya lensektomi gibi cerrahi yöntemler seçilmelidir. Tek başına medikal tedavi kontrendikedir.

**Pupiller bloklu sekonder açı kapanması glokomu**

Bazı nedenlerden dolayı oluşan pupiller blok, hümor aközün pupilladan ön kamaraya geçişini engelleyerek irisi öne itip açının kapanmasına yol açar. Bu nedenler; matür katarakt gibi durumlarda oluşan şişkin lens, anterior lens dislokasyonu, posterio sineşi gibi durumlardır. GİB 21 mmHg'nin üzerindedir. Optik disk ve görme alanında glokomatöz lezyonlar mevcuttur. Tedavide ekene göre hareket edilir. Topikal ve sistemik antiglokomatözler kullanılabilir. Laser iridotomi, lens ekstraksiyonu, posterior sineşilerin açılması uygulanabilir.

**Pupiller bloksuz sekonder açı kapanması glokomu**

İridokorneal açı, pupiller blok olmaksızın membranlar tarafından öne doğru çekilerek kapanır ve drenaj bozulur. Sık görülen nedenleri; neovasküler glokom, iridokorneal endotelyal sendrom, enflamasyonlar ve tümör-

lerdir. Tedavi etyolojiye yönelik olup GİB'i düşürmek için medikal veya cerrahi yöntemler kullanılabilir.

**Plato iris sendromu**

İris düzleminin düz olmasından kaynaklı ön kamara açısında daralma ile seyreden atipik bir durumdur. Diğer açı kapanması durumlarından farklı olarak ön kamara sığ değildir. Tedavide miyotikler kullanılabilir. Cerrahi tedavi olarak argon laser periferik iridoplasti uygulanabilir.(Lowe, 1995)

**ÇOCUKLUK ÇAĞI GLOKOMLARI**

**Primer konjenital glokom**

Primer konjenital glokom nadir görülen ancak tüm hayatı boyunca çocuğun yaşam kalitesi üzerine önemli etkileri olan bir hastalıktır. Bu nedenle erken tanı ve tedavi çok önemlidir. Hastalık doğumda ya da hayatın ilk yıllarında ortaya çıkar. Etyolojide iridokorneal açı disgenezisi vardır. Buna bağlı olarak hümör aközün dışa akımı bozulur ve GİB yükselir. Sulanma, fotofobi, göz ovuşturması erken belirtileridir. Tipik bulgusu büyük gözdür (Resim3). Buftalmus (öküz gözü) denen bu durum yüksek GİB nedeni ile kornea çaplarının normale göre büyük olmasına bağlıdır. Bu nedenle büyük gözlü çocuklarda her zaman konjenital glokom akla getirilmelidir. Tedavisi cerrahidir. Gonyotomi, trabekülotomi ve trabekülektomi uygulanan cerrahi yöntemlerdir.

**Resim 3:** *Primer konjenital glokomda sol buftalmus*

**Sekonder konjenital glokom**

Oküler yada sistemik anomaliler sonrası görülen glokomdur. Oküler anomaliler; Axenfeld Rieger anomalisi, Peters anomalisi, aniridi, mikrokornea, mikroftalmi, lens anomalileri, persistan fetal damarsal yapılar gibi hastalıkları kapsarken sistemik anomaliler arasında Down sendromu, metabolik bozukluklar, bağ dokusu hastalıkları, üveitler, tümörler sayılabilir.

Tedavi ilk tercih medikal tedavidir. Ancak çoğu zaman medikal tedavi yeterli olmadığından cerrahi tedavi gerekli olur.(Lowe, 1995)

## GLOKOM TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

### Prostoglandin analogları

Üveo-skleral dışa akımı arttırarak GİB' i düşürürler. Medikal tedavide önerilen ilk ilaç grubudur. GİB'i %25-35 arasında düşürürler. Latanoprost, bimatoprost, travoprost başlıca etken maddelerdir. Göze damla şeklinde günde bir kez uygulanır. Gözde kızarıklık, yanma, batma, kirpik uzaması, perioküler dokuda ve iriste pigmentasyon gibi yan etkileri vardır.(Camras et al., 1996)

### Beta reseptör antagonistleri

Humör aköz üretimini azaltarak etki ederler. GİB'de %20-25 lik bir düşüş sağlarlar. Timolol, levobunolol, karteolol, metipranolol selektif olmayan grupta yer alırken, betaxolol selektif gruptaki tek ajandır (beta-1 selektif ). Göze damla şeklinde günde 2x1 pozolojisinde kullanılırlar. Selektif olmayan ajanların bronkospazm, aritmi, hipotansiyon gibi respiratuar ve kardiyak yan etkileri olabilir. Konjonktival hiperemi, göz kuruluğu, gözde yanma batma gibi lokal yan etkileri görülebilir.(Novack, 1987)

### Karbonik anhidraz inhibitörleri

Humör aköz üretimini azaltarak etki ederler. Topikal ve sistemik formları mevcuttur. Topikal formları (brinzolamid, dorzolamid) GİB'i %20 oranında düşürüeken sistemik formları (asetozolamid, metozolamid) %30-40 oranında düşürür. Topikal formlarının yanma batma, acı tat, punktat keratit gibi yan etkileri varken sistemik formlarının parestezi, iştah kaybı, tat hissinde azalma gibi yan etkileri vardır.

### Alfa-2 agonistler

Humör aköz üretimini azaltarak etki ederler. GİB'i %18-30 oranında düşürürler. Brimonidin, klonidin, aprasionidin bu grupta en çok kullanılan ilaçlardır. Göze damla şeklinde günde 2x1 pozolojisinde kullanılırlar. Gözde kızarıklık, perioküler kontakt dermatite yol açabilirler.

### Parasempatomimetikler

Siliyer kasın kasılması ile trabeküler ağı genişletip drenajı arttırarak etki ederler. Pilokarpin ve karbakol bu gruptaki başlıca ilaçlardır. GİB' i %20-25 oranında düşürürler. Açı kapanması glokomunda kullanılan başlıca ilaçtır. Damla şeklinde kullanılırlar.

### Ozmotik ajanlar

İntravenöz (mannitol, üre) ve oral (gliserol, izosorbid, alkol) formları mevcuttur. Dehidratasyon ve vitreus hacminde azalma şeklinde etki eder-

ler. GİB'i %15-30 oranında düşürürler. Mide bulantısı, kusma, dehidratasyon gibi yan etkileri vardır. Kalp ve böbrek yetmezliğinde kontrendikedir.

Tek ilaç ile istenilen düşüş sağlanamayan durumlarda kombine ilaç tedavisi kullanılabilir. Bu kombinasyonlar içinde prostaglandin + beta blokerler, betablokerler + karbonik anhidraz inhibitörleri veya prostaglandin + karbonik anhidraz inhibitörleri olabilir. Kombine ilaçlar çoğunlukla tek ilaç olarak kullanılır.

## GLOKOM TEDAVİSİNDE CERRAHİ YÖNTEMLER

### Trabekülektomi

Glokomda en sık uygulanan ve altın standart olan cerrahi yöntemdir. Bu cerrahi yöntemde ön kamara ile subkonjonktival boşluk arasında bir yol oluşturulur. Yüksek GİB durumunda humor aköz bu yol aracılığı ile konjonktiva altına drene olur.(Cairns, 1968) diğer cerrahi yöntemler; trabekülotomi, derin sklerektomi, viskokanalostomi ve kanaloplastidir.(Yalvac, Satana, Suveren, Eksioglu, & Duman, 2007)

Glokom tedavisinde kullanılan diğer bir yöntemde laser cerrahileridir. Bu yöntemler; laser iridotomi, laser trabeküloplasti ve laser iridoplastidir. (He et al., 2007)

### Önemli noktalar

- Glokom, göz içi basıncı ile ilişkili olarak görme alanında hasara neden olan ilerleyici ganglion hücresi akson kaybı ile seyreden kronik bir optik nöropatidir.
- Yüksek göz içi basıncı primer risk faktörlerinden biri olmasına rağmen hastalığın tanımında yer almaz.
- Normal göz içi basıncı 10-21 mm Hg arasındadır.
- Glokom tüm dünyada körlüğün önde gelen nedenlerinden biridir.
- Glokomlar, açık açılı, kapalı açılı ve çocukluk çağı glokomları adı altında sınıflandırılabilir. Bunlar arasında primer açık açılı glokom en sık görülen tiptir.
- Glokom tedavisinde kullanılan başlıca ilaçlar prostoglandin analogları, beta blokerler, karbonik anhidraz inhibitörleri, alfa-2 agonistler, parasempatomimetikler, osmotik ajanlardır.
- Glokom tedavisndeki cerrahi yöntemler; trabekülektomi, trabekülotomi, derin sklerektomi, viskokanalostomi ve kanaloplastidir.

## KAYNAKLAR

Cairns, J. (1968). Trabeculectomy: preliminary report of a new method. *American journal of ophthalmology, 66*(4), 673-679.

Camras, C. B., Alm, A., Watson, P., Stjernschantz, J., Aasved, H., Jangard, P., . . . Ehinger, B. (1996). Latanoprost, a prostaglandin analog, for glaucoma therapy: efficacy and safety after 1 year of treatment in 198 patients. *Ophthalmology, 103*(11), 1916-1924.

European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition - Chapter 2: Classification and terminologySupported by the EGS Foundation: Part 1: Foreword; Introduction; Glossary; Chapter 2 Classification and Terminology. (2017). *Br J Ophthalmol, 101*(5), 73-127. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-EGSguideline.002

He, M., Friedman, D. S., Ge, J., Huang, W., Jin, C., Lee, P. S., . . . Foster, P. J. (2007). Laser peripheral iridotomy in primary angle-closure suspects: biometric and gonioscopic outcomes: the Liwan Eye Study. *Ophthalmology, 114*(3), 494-500.

Lowe, R. F. (1995). A history of primary angle closure glaucoma. *Surv Ophthalmol, 40*(2), 163-170.

Novack, G. D. (1987). Ophthalmic beta-blockers since timolol. *Surv Ophthalmol, 31*(5), 307-327.

Ritch, R., Schlötzer-Schrehardt, U., & Konstas, A. G. (2003). Why is glaucoma associated with exfoliation syndrome? *Progress in retinal and eye research, 22*(3), 253-275.

Shields, M. B. (2008). Normal-tension glaucoma: is it different from primary open-angle glaucoma? *Current opinion in ophthalmology, 19*(2), 85-88.

Sugar, H. S. (1966). Pigmentary glaucoma: a 25-year review. *American journal of ophthalmology, 62*(3), 499-507.

Tham, Y. C., Li, X., Wong, T. Y., Quigley, H. A., Aung, T., & Cheng, C. Y. (2014). Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology, 121*(11), 2081-2090. doi:10.1016/j.ophtha.2014.05.013

Varma, R., Ying-Lai, M., Francis, B. A., Nguyen, B. B.-T., Deneen, J., Wilson, M. R., . . . Group, L. A. L. E. S. (2004). Prevalence of open-angle glaucoma and ocular hypertension in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology, 111*(8), 1439-1448.

Weinreb, R. N., & Khaw, P. T. (2004). Primary open-angle glaucoma. *The Lancet, 363*(9422), 1711-1720.

Yalvac, I., Satana, B., Suveren, A., Eksioglu, U., & Duman, S. (2007). Success of trabeculotomy in patients with congenital glaucoma operated on within 3 months of birth. *Eye, 21*(4), 459-464.

# Bölüm 12

## AĞIR BEYİN TRAVMASI HASTALARININ POSTOPERATİF YOĞUNBAKIM YÖNETİMİ

*Sevgi BALLI SEYHAN*[1]
*Hoshanc SDEEQ RASHID*[2]

1 Sevgi Ballı Seyhan, Uzman Doktor, Şehit Sait Ertürk Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon
2 Hoshanc Sdeeq Rashid, Uzman Doktor, West Emergency Hospital, Beyin ve Sinir Cerrahisi

## GİRİŞ

Ağır travmatik beyin hasarı(TBH) ameliyatlarından sonra komplikasyon oranı yüksektir. Ağır TBH olan hastalarının komplikasyonların önlenmesi, tespiti ve tedavisi için postoperatif dönemde özel bakım ve yakın takip edilmesi gereklidir. Çoğunlukla bu bakım ve izleme yoğun bakım ünitesinde(YBÜ) verilmektedir. Şiddetli TBH olan hastaların YBÜ yönetiminde, beyinde ikincil hasarın olası nedenleri olan çoklu fizyolojik parametrelerin saptanması, takip edilmesi ve tedavisi çok önemlidir. Ağır BTH ameliyatları sonrası hastaların yönetiminde, yoğun bakım doktorlarının görevi oldukça zordur. Yoğun bakım doktorlarının sadece rutin beyin cerrahisi operasyonları sonrasındaki konular hakkında bilgi sahibi olması yeterli olmaz. Ayrıca merkezi sinir sistemi (MSS) hakkında da yeterince bilgi sahibi olmaları gerekir. Cerrahi müdahale gerektiren çok çeşitli MSS patolojisi vardır ve bir tür beyin hasarı için uygun tedaviler, farklı bir hastalık sürecine sahip hastalar için zararlı olabilir. Tedaviyi doğru uygulayabilmek için bu farklılıkları anlamak gerekir. Uzmanlar, YBÜ'deki hastaların sadece merkezi sinir sistemi ile ilgili değil, diğer çeşitli organ sistemleriyle de sorunları olabileceğini her zaman akıllarında tutmalıdırlar. Bu sebeple bu kitap bölümünde ağır TBH olan yetişkin hastaların postoperatif yoğun bakım yönetimini sunmak amaçlandı. Bu konu hakkında birçok kılavuz vardır(Carney ve ark. 2017). Bu kılavuzlar eşliğinde, şiddetli TBH'ın yoğun bakım yönetimi 14 başlık altında ele alındı.

1. Kan Basıncı ve Oksijenasyon
2. Hiperozmolar Tedavi
3. Hipotermi
4. Enfeksiyon Profilaksisi
5. Derin Ven Trombozu Profilaksisi
6. İntrakraniyal Basınç İzleme Endikasyonları
7. İntrakraniyal Basınç İzleme ve Kontrol
8. Serebral Perfüzyon Yönetimi
9. Beyin Parankim Oksijenizasyonu ve Monitörizasyonu
10. Anestezikler, Analjezikler ve Sedatifler
11. Beslenme
12. Nöbet Profilaksisi
13. Hiperventilasyon
14. Steroidler

### 1. Kan Basıncı ve Oksijenasyon

Hipoksik iskemik beyin hasarı, hipotansiyon veya hipoksemiden kaynaklanan en yaygın ikincil hasarlanmadır. Hipotansiyon ve hipoksemi çoğunlukla hastalar hastaneye gelmeden önce meydana gelir ve ikincil beyin hasarı riskini ve kötü sonuç olasılığını önemli ölçüde artırır(Chesnut ve ark.1993, Fearnside ve ark.1993, Wartenberg ve ark.2015). Sistolik kan basıncı(SKB) 90 mmHg'nin altında ise hızlı tedavi edilmelidir(Wartenberg ve ark.2015). Serebral ödemi artırabileceğinden intravenoz hipotonik solüsyonlar verilmemeli ve normovolemi izotonik sıvılar ile replasman yapılmalıdır. Hastanın hemoglobini 8g/dL'nin altında ise, kan transfüzyonu yapılmalıdır. Kan basıncının yüksek olmasının hasarlı alanların perfüzyonunu koruduğu bilinmektedir. Fakat SKB sürekli 160mmHg üzerinde olması da intrakranial kanamaları arttırabilir. Aynı zamanda uzun süreli yüksek kan basıncı kalp iş yükünü arttırarak myokardiyal hasara neden olabilir(Clifton ve ark.1983). Bu sebeple SKB 160mmHg altında tutulmalıdır. Hipertansiyonu, taşikardisi olan yani hiperadrenerjik hastalarda beta blokerler ilk seçenektir(Suarez. 2004). Hipoksemi pulse oksimetre ölçümlerinde oksijen saturasyonu 90mmHg altında ya da areteryel kan gazında parsiyel arteryel oksijen basıncı 60mmHg'nın altında ise Glaskow Koma Skalası(GKS) <9 ise yani hasta havayolu açıklığını koruyamayacak kadar bilinçsiz ise endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyon kullanımı önerilir. Ağır TBH olan hastalarda travmatik ya da nörojenik akut respiratuar distres sendromu(ARDS) gelişebilir. Yüksek Pozitif End Ekspiryum Pressure(PEEP) intrakranial basıncı arttırabilir. Klinik çalışmalarda ARDS varlığında PEEP'in 14-15cmH2O kullanılması ile intrakranial basınçta önemli değişiklikler olmadan oksijenizasyonu arttırılabileceği gösterilmiştir. Hiperventilasyon ile agresiv hipokapni ve serebral vazokonstiksiyon oluşabilir. Hiperkapnide serebral ödeme neden olacağı için hipoventilasyondan kaçınılmalıdır. Arteryel karbondioksit basıncı yaklaşık 35-45 mmHg arasında tutulmalıdır(Waterberg ve ark. 2015).

### 2. Hiperozmolar Tedavi

Mannitol, serebral ödem ve intrakranial hipertansiyon tedavisinde uzun süredir kullanılan bir şeker alkolüdür. % 20 çözelti formu mevcuttur ve 0,25–1g/kg kullanılması önerilir ve 4-6 saatte bir tekrar edilebilir. Mannitol kan-beyin bariyerini(KBB) geçerek ozmotik içeriği ile minimal serebral vazokonstriksiyon (hiperventilasyona benzer) yapar ve serebrospinal sıvı(CSF) üretimini azaltır. Mannitol ozmotik bir diüretiktir ve diürez sonucu intrasellüler volümü azaltarak hipotansiyona neden olabilir. Bu sebeple vazopresör desteği alan ya da anürik hastalarda kontrendikedir. Ayrıca akut böbrek yetmezliğini indükleyebilir. Tekrarlayan dozlarda böbrek fonksiyon parametreleri sık sık takip edilmelidir. Diğer bir seçenekte Hipertonik salin solüsyonu(HSS)'dur. Mannitolün aksine HSS hasta hi-

perkloremik olmadıkça hipotansiyon veya böbrek hasarı ile ilişkili değildir. Sodyum KBB kolay geçemediği için diğer tedavilere yanıt vermeyen yüksek KİB hastalarda kullanılabilir(Eskandari ve ark.2013).

### 3. Hipotermi

Profilaktik hipoterminin KİB düşürerek mortaliteyi azalttığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Fakat 48 saatten uzun süren ya da derin hipotermisi olan hastalarda hipotansiyon, hipoperfüzyon ya da koagülasyon bozukluğu gibi komplikasyonlar oluşabilir. Bu sebeple en erken sürede (yaklaşık 2,5 saat içinde) orta dereceli hipotermi(33-36$^0$C) uygulamaya başlanıp maksimum 48 saat sonra her 2 saatte bir 0.5$^0$C arttırarak normotermiye geçilebilir(Carney ve ark.2017, Matta ve ark.2011).

### 4. Enfeksiyon Profilaksisi

Ventilatör ilişkili pnömoni, santral kateter ilişkili enfeksiyon riski bu gurup hastalarda oldukça yüksektir. Bununla birlikte ventriküler drenler ve diğer kateterler, steroid kullanımı gibi etkenler enfeksiyon riskini daha da arttırabilir. Bu sebeple bu gurup hastalarda profilaktik antibiyotik kullanımı önerilmektedir. Enfeksiyon kaynağına göre antibiyotik tedavisi düzenlenmelidir. Entübe ya da trakeostomili hastalarda endotrakeal tüp ya da trakeostomi bakımına dikkat edilmeli, ağız hijyeni (klorheksidine ile) ihmal edilmemelidir. Eksternal ventriküler drenler 3 haftadan fazla kalırsa bakteriyel kolonizasyon oluşturmaktadır. Bu sebeple erken antibiyotik kullanımı mortaliteyi azaltmaktadır(Muttaiyah ve ark.2017, Wright ve ark.2013).

### 5. Derin Ven Trombozu Profilaksisi

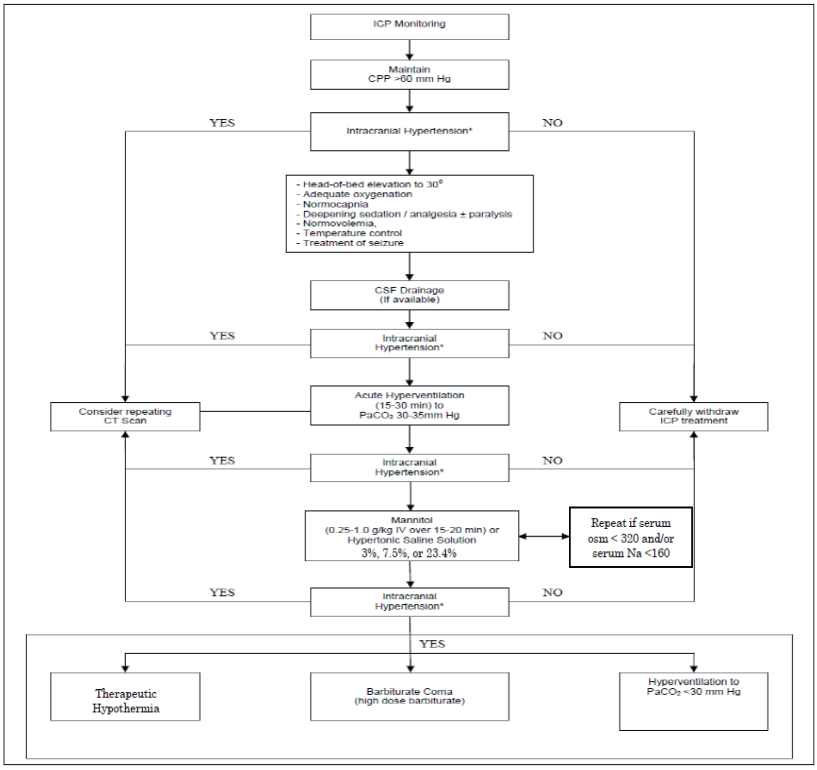
TBH olan hastalarda derin ven tromboz(DVT) gelişme riski belirgin şekilde artmıştır. Abberiviated injury Skoru≥3 olan kafa travma hastalarında bu değer VTE'nin bağımsız bir prediktördür. Profilaktik tedavi olmaksızın %54'e varan derin ven trombozu insidansı ve tedavi sonrası %25'lik bir insidans ile ilişkilendirilmiştir(Knudson ve ark.2004). Antikoagülan kullanımı ise kanamayı arttırdığı için tartışmalıdır. Düşük dozda düşük molekül ağırlıklı heparin ya da düşük dozda nonfraksiyonel heparin ile kombine mekanik profilaksi başlanılabilir.

### 6. İntrakraniyal Basınç İzleme Endikasyonları

Ağır TBH olan hastalarda (resüsitasyon sonrası GCS 3-8) intrakraniyal hipertansiyon geliştirme olasılığı yüksektir. Ayrıca beyin tomografisi anormal ise (ciddi hematom, nekroz, ödem, herniasyon veya bası..vs) intrakraniyal basınç monitörizasyonu yapılmalıdır. Özellikle ilk 2 haftada intrakranial basınç monitörizasyonu ile erken tanı sayesinde mortalite azalabilir(Talving ve ark.2013).

## 7. İntrakraniyal Basınç Monitorizasyonu ve Takibi

Yetişkin bir erkekte kafa içi volüm yaklaşık 1450ml'dir. Beyin parankimi yaklaşık 1300ml, serebrospinal sıvı yaklaşık 65ml ve kan yaklaşık 110ml'dir. Monro-Kelli doktrinine göre kafa hacmi asla değişmez ve bu hacimlerin herhangi birinde olan değişiklik uyum sağlamak için diğerinin hacmini değiştirir. Başlangıçta basınç değişikliğine karşı minimum direnç olsa da zamanla KİB artar. Normalde 5-15mmHg olan KİB yükselmeye başlar. KİB düşük olması serebral herniasyonu tetikleyebilir. Bunu önlemek için KİB 20-25mmHg arasında olması ile terapötik profilaksi sağlanabilir(Bratton ve ark.2007). Ancak KİB yüksek olması da serebral perfüzyonu bozabilir. Bu sebeple riskli hastalarda sürekli İKB takibi erken tanı ve tedavi açısından önem arzeder(Figure 1, Sadaka ve ark.2014).




*Figüre 1: Kafa içi basınç monitörizasyon ve tedavi algoritması*

## 8. Serebral Perfüzyon Yönetimi

Serebral perfüzyon basıncı(SPB), ortalama arteryel basınç(OAB) ile KİB arasındaki farktır. BTH da hedeflenen SPB 60mmHg'dan yüksek olmalıdır. OAB oturma pozisyonunda ölçüldüğünde beyindeki basınç daha az olacağından perfüzyon basıncı da düşük çıkacaktır. Serebral perfüzyona en yakın basıncı bulmak için foremon monroya karşılık gelen kulak tragusu hizasından kan basıncı ölçülmelidir.

### 9. Beyin Parankim Oksijenizasyonu ve Monitorizasyonu

Juguler venöz satürasyon veya beyin dokusu oksijen basıncı serebral oksijenasyon hakkında bilgi verir. Juguler venöz saturasyon (>%50) veya beyin dokusu oksijen basıncı(>15mmHg) tedavi eşikleridir. Normalde beyin parsiyel oksijen basıncı 30-50mmHg arasındadır. 10-15mmHgdan az olması beyin dokusunun hipoksiye maruz kaldığını gösterir. Hipoksinin derinliği ve süresi arttıkça klinik sonuçlarda kötüleşir.

### 10. Anestezikler, Analjezikler ve Kas Gevşeticiler

Kafa travması geçiren hastalar ciddi şekilde stres altındadır ve plazma katekolamin konsantrasyonları belirgin şekilde artmıştır. Stres kaynaklı İKB artışını önlemek için çeşitli ilaç ya da ilaç kombinasyonları kullanılmaktadır. Midazolam, lorazepam gibi benzodiazepin grubu ilaçlar bolus veya infüzyon olarak kullanılabilir. Sedasyon sağlamasının yanısıra epilepsi profilaksisi, anksiyete ve alkol yoksunluk semptomlarının tedavisini de sağlar. Uzun süreli kullanımlarında karaciğer fonksiyonlarını bozabileceği için karaciğer fonksiyon testleri yakından takip edilmelidir. Artmış İKB kontrol etmek için barbitürat kullanılabilir. Barbitüratlar kan basıncını, kalp hızını düşürebileceği için kullanımı sırasında hemodinaminin stabil olmasına dikkat edilmelidir. Propofol de İKB artışını kontrol etmek ve sedasyon için önerilir fakat uzun süreli kullanımında propofol infüzyon sendromu akılda tutulmalıdır. Fentanil ve remifentanil gibi narkotikler analjezi için kullanılabilir. Deksmedatomidin katekolamin salınımını azaltan alfa2 agonistidir. Hipotansiyon ve bradikardi yapabilir ama diğer sedatiflere göre daha az solunum depresyonu yapar. Anesteziklerin, narkotik analjeziklerin ve kas gevşeticilerin nörolojik muayeneyi etkilediği, bu sebeple nörolojik muayene yapılacaksa kısa etki süreli ajanların seçilmesi önerilir. KTH da öksürme ıkınma KİB daha çok arttırabilir. Bu sebeple nöromusküler bloker ajanlar(NMBA) kullanılabilir. Ancak NMBA kullanımı sonucu solunum kasları paralizisi ve miyopati yapması nedeniyle uzamış mekanik ventilasyon ihtiyacı oluşabilir. Aynı zamanda NMBA epileptik nöbetleri gizleyebilir.

### 11. Beslenme

Ağır travmatik beyin hasarından sonra beslenme durumu ciddi derecede etkilenmektedir. Gastrointestinal hareketlilikteki değişiklikler, KİB artışı basıncı, bilinç durumunun değişmesi, nörolojik disfonksiyon gibi sebepler buna etki eder. Akut ağır BTH olan nörolojik hastalar önceden iyi beslenmiş veya yetersiz beslenmiş olabilir. Travma ile hipermetabolik bir açlık durumuna girdiklerinde ciddi nörolojik hasar meydana gelebilir. Oksijen tüketimi artışı ile kalori gereksinimleri artar ve bu hastanın hayatta kalması için gereken sürenin yanısıra iyileşme sürecine de etki eder. Uzun süreli hareketsizlik, enfeksiyonlar, protein kaybındaki artış, travma

stresi tüm metabolizmayı olumsuz etkiler. Artmış katekolamin aktivitesi, glukokortikoid, glukagon ve büyüme hormonu artışı, insülin direnci, diyabetik olmayan hastalarda bile hiperglisemiye yol açar. Kas tonusu artışı spastisite gibi anormallikler, artmış sempatik deşarjlar kalori gereksinimini daha da arttırır. Ağıt TBH,Beyin hasarı, mide boşalmasını geciktirir. Enteral nutrisyon alan hastalarda gastrik reziduel volüm artabilir. Nörokritik süreçte hastaların kalori gereksinimi karşılansa bile, yetersiz beslenme oluşabilir. Kas kaybı, dekübitler, immobilizasyon, venöz tromboembolizm ve üriner enfeksiyonlar gibi sebepler iyileşme döneminde rehabilitasyonu zorlaştırır.

Normal ağırlıkta bir insan 25-30kcal/kg/güne ihtiyaç duyar. Paranteral beslenme enfeksiyon riskini arttıracağı ve çoğu zaman yeterli olmayacağı için ilk tercih enteral beslenme olmalıdır. Erken başlanılan enteral nütrisyon nörolojik iyileşmeyi hızlandırır ve travma sonrası majör komplikasyon insidansını ve enflamatuar yanıtları azaltır(Taylor ve ark.1999). ilk beslenme yolu olarak mide seçilmelidir, ancak hedeflenen hacim ise % 60'tan fazlasına ulaşılamıyor, alternatif olarak pilorik yol veya kombine enteral/parenteral beslenme tercih edilebilir. Major hemisferik ve ya beyin sapı hasarı olan ve uzun süreli komada olacağı öngörülen hastalarda tüple beslenme yolu(gastrostomi ya da jejunostomi) en kısa zamanda sağlanmalıdır(Figure 2, Wartenberg ve ark. 2015) Kontrol edilmeyen kan glukoz düzeyi beyin hasarını daha da arttırabilir(Vespa ve ark.2006). kan şekeri 120-150 mg/dl arasında tutulması önerilir. Hiperglisemi BTH uzun süreli hastanede yatış ve mortalitede artış ile ilişkilidir(Van ve ark.2007, Vespa ve ark.2006).

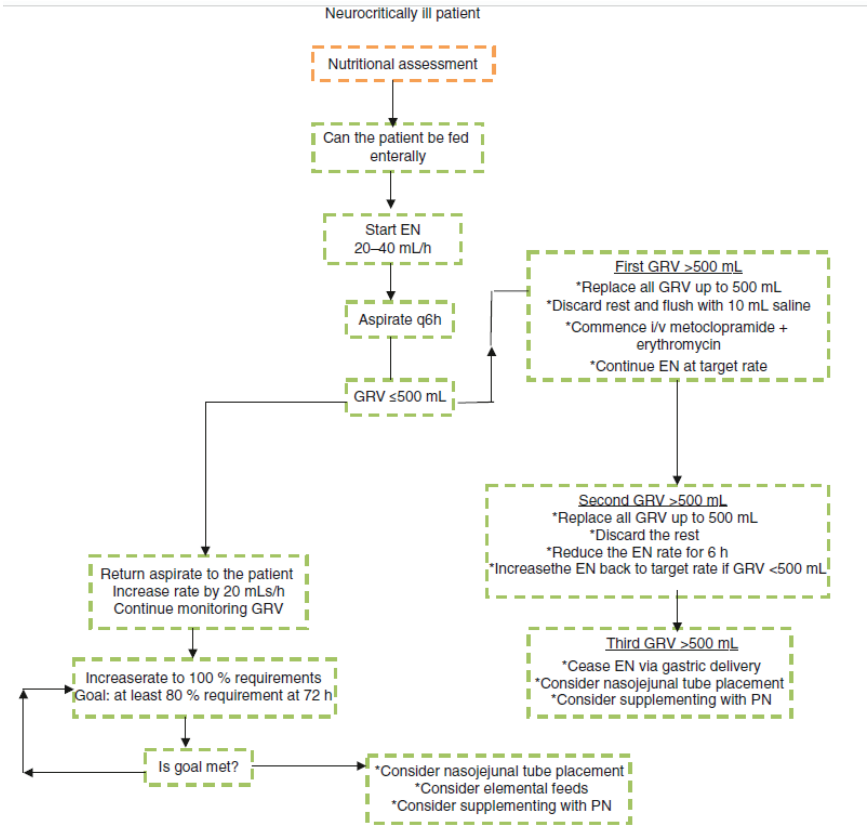



*Figure 2: Enteral nutrisyon protokolü*

## 12. Nöbet Profilaksisi

Ağır BTH sonra hastaların yaklaşık %50'sinde nöbet meydana gelmektedir. Bu, hastaları travma sonrası nöbetler için artmış risk altına sokar. GCS <9, kortikal kontüzyon, penetran kafatası kırığı, subdural veya epidural hematom, intraserebral hematom varlığı tavma sonrası özellikle ilk 24 saat içindeki nöbetleri arttırmaktadır. Travma sonrası nöbetler erken(TBH sonrası ilk 1 hafta) ve geç(TBH 1 hafta sonra) olmak üzere 2 çeşit olabilir(-Temkin ve ark.1990, Yablon ve ark. 1993). Erken dönem nöbet profilaksisi için ilk 7 günde Fenitoin veya valproik asit (her iki durumda da 15-20 mg/kg yükleme dozu, aynı şekilde günde 2-3 kez idame dozu başlanabilir (Bratton ve ark.2007). Fakat bu ilaçların kronik kullanımda hepatotoksisite, kızarıklık, ateş, trombositopeni gibi yan etkileri bulunduğu için geç dönem nöbetlerinde rutin kullanımı önerilmez. Levetiracetam kan düzeyi takibi yapılabildiği için ilk seçenek olarak kullanılabilir. Sitokrom p450'yi etkilemediği için ilaç etkileşimi de azdır. Fakat ajitasyon ve psikoz gibi yanetkileri olduğu için psikiyatrik hastalık öyküsü olan, alkol kullanan ve deliryumu olan hastalarda kullanımı önerilmez. Fenobarbital ve karbame-

zapin kullanan hastalarda hiponatremi ve sedasyon olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır(Wartenberg ve ark.2015).

**13. Hiperventilasyon**

Karbondioksit artışı serebral vazodilatasyon yaparak serebral kan hacmini arttırır ve dolayısıyla KİB arttırır. Normalde parsiyel karbondioksit basıncının ($PaCO_2$)35-45mmHg olması yani normokapni önerilir. Hiperventile edilen hastalarda hipokapni sonucu beyin kan akımı azalabilir ve beyin parankim iskemisi artabileceğinden özellikle ilk 24 saatte hiperventilasyon önerilmez. Düşük tidal volüm (6–8 mL/kg düzeltilmiş vücut ağırlığına göre) PEEP ≥5 $cmH_2O$, Plato basıncı ≤30 $cmH_2O$ olacak şekilde permisif hiperkapni yapılabilir. Hasta desatüre oluyorsa (PaO2:FiO 2 < 150mmHg) ise prone pozisyon verilebilir.

**14. Steroidler**

Ağır BTH sonrası KİB azaltmak ya da iyileşmeyi hızlandırmak için steroid kullanımı önerilmez. Orta ve ya şiddetli BTH olan hastalarda yüksek doz metilprednizolon kullanımı sonrası mortalite ve morbidite arttığı için kullanımı kontrendikedir(Roberts ve ark. 2004).

## KAYNAKÇA


1. Carney, N., Totten, A. M., O'Reilly, C., Ullman, J. S., Hawryluk, G. W., Bell, M. J., ...&Rubiano, A.M.(2017). Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *Neurosurgery*, *80*(1), 6-15.
2. Chesnut, R. M., Marshall, L. F., Klauber, M.R., Blunt, B. A., Baldwin, N., Eisenberg, H.M., ... & Foulkes, M.A.(1993). The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, *34*(2), 216-222.
3. Fearnside MR, Cook RJ, McDougall P, et al. The Westmead Head Injury Project outcome in severe head injury: a comparative analysis of pre-hospital, clinical and CT variables. Br J Neurosurg. 1993;7:267–79.
4. Wartenberg, K. E., Shukri, K., & Abdelhak, T. (Eds.). (2015). *Neurointensive Care: A Clinical Guide to Patient Safety*. Springer.
5. Clifton GL, Robertson CS, Kyper K, Taylor AA, Dhekne RD, Grossman RG. Cardiovascular response to severe head injury. *J. Neurosurg.* 1983;59:447–454.
6. Suarez, Jose I., ed. *Critical care neurology and neurosurgery*. Springer Science & Business Media, 2004.
7. Eskandari R, Filtz MR, Davis GE, Hoesch RE. Effective treatment of refractory intracranial hypertension after traumatic brain injury with repeated boluses of 14.6% hypertonic saline. J Neurosurg. 2013;119:338–46.
8. Carney, Nancy, et al. "Guidelines for the management of severe traumatic brain injury." *Neurosurgery* 80.1 (2017): 6-15.
9. Matta, Basil F., David K. Menon, and Martin Smith, eds. *Core topics in neuroanaesthesia and neurointensive care*. Cambridge University Press, 2011.
10. Muttaiyah S, Ritchie S, John S, Mee E, Roberts S. Efficacy of antibiotic-impregnated external ventricular drain catheters. *J Clin Neurosci.* Mar;17(3):296-298. PMID: 20074964.
11. Wright K, Young P, Brickman C, et al. Rates and determinants of ventriculostomy-related infections during a hospital transition to use of antibiotic-coated external ventricular drains. *Neurosurg.* May 2013;34(5):E12. PMID: 23634916
12. Knudson MM, Ikossi DG, Khaw L, Morabito D, Speetzen LS. Thromboembolism after trauma: an analysis of 1602 episodes from the American College of Surgeons National Trauma Data Bank. *Ann Surg.* Sep 2004;240(3):490-496; discussion 496-498. PMID: 15319720.

13. Vespa P, Boonyaputthikul R, McArthur DL, et al. Intensive insulin therapy reduces microdialysis glucose values without altering glucose utilization or improving the lactate/pyruvate ratio after traumatic brain injury. *Crit Care Med.* Mar 2006;34(3):850-856. PMID: 16505665.

14. Talving P, Karamanos E, Teixeira PG, et al. Intracranial pressure monitoring in severe head injury: compliance with Brain Trauma Foundation guidelines and effect on outcomes: a prospective study. *J Neurosurg.* Nov 2013;119(5):1248-1254. PMID: 23971954.

15. Van Beek J, Mushkudianai N, Steyerberg E, et al. Prognostic value of admission laboratory parameters in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. J Neurotrauma. 2007;24:315–28.

16. Vespa P, Boonyaputthikul R, McArthur DL, et al. Intensive insulin therapy reduces microdialysis glucose values without altering glucose utilization or improving the lactate/pyruvate ratio after traumatic brain injury. Crit Care Med. 2006;34:850–6.

17. Temkin NR, Dikmen SS, Wilensky AJ, Keihm J, Chabal S, Winn HR. A randomized, doubleblind study of phenytoin for the prevention of post-traumatic seizures. N Engl J Med. 1990;323:497–502.

18. Yablon SA. Posttraumatic seizures. Arch Phys Med Rehabil. 1993;74:983–1001.

19. Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, McConnell Hammond FF, Harris OA, Hartl R, Manley GT, Nemecek A, Newell DW, Rosenthal G, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. XIII. Antiseizure prophylaxis. J Neurotrauma. 2007;24:S83–6.

20. Roberts I, Yates D, Sandercock P, Farrell B, Wasserberg J, Lomas G, et al. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically signifi cant head injury (MRC CRASH trial): randomized placebo-controlled trial. Lancet. 2004;364:1321–8.

21. Taylor SJ, Fettes SB, Jewkes C, Nelson RJ. Prospective, randomized, controlled trial to determine the effect of early enhanced enteral nutrition on clinical outcome in mechanically ventilated patients suffering head injury. Crit Care Med. 1999;27(11):2525–31.

22. Sadaka, F., Quinn, T. M., Lakshmanan, R., & Palagiri, A. (2014). Management of traumatic brain injury in the Intensive Care Unit. *Traumatic Brain Injury. Croatia, European Union: InTech*, 145-65.

# Bölüm 13

## MAJOR VE MİNÖR TÜKÜRÜK BEZİ HASTALIKLARI

*Muhammet Bahattin BİNGÜL*[1]

1 Dr. Öğr. Üyesi Muhammet Bahattin BİNGÜL, Harran Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız ve Diş Çene Cerrahisi ABD, https://orcid.org/0000-0002-6581-2363

Ağız içine salgılama yapan 3 majör ve 500 e yakın minör tükürük bezi mevcuttur. Gelişim esnasında oral epitelin invajinasyonu tükürük bezlerinin meydana gelmesini sağlar (1). Majör bezler ve ön tonsiller plikanın önünde kalan minör bezler ektodermden diğer bezler ise endodermden gelişir. Parotis bezi 4-8., submandibuler bez 6., sublingual bez 8. intrauterin haftada gelişir. Bu yüzdendir ki bu bezler hem gelişimsel hem de fonksiyonel olarak oral müköz membranın bir üyesidir (2). Bütün tükürük bezleri özelliklerine göre müköz, seröz veya mikst şeklinde salgılama yaparlar. Salgı tiplerine göre tükürük bezlerini aşağıdaki gibi gruplandırabiliriz (1).

| **SERÖZ** | **MÜKÖZ** | **MİKST** |
|---|---|---|
| Parotis<br>Papilla sirkumvallata | Sublingual<br>Glossopalatin<br>Dil kökü<br>Sert damağın post. Yarısı<br>Yumuşak damak ve uvula<br>Retromolar bölge | Submandibular<br>Minör sublingual<br>Dudak<br>Yanak<br>Anterior lingual |

Majör ve minör olmak üzere tükürük bezlerini iki gruba ayırabiliriz. Parotis, submandibular ve sublingual bezler majör grubundayken; minör tükürük bezleri ise damak, yanak ve dudak mukozası ile ağız tabanındaki bez gruplarını oluşturur.

**Parotis Bezi:**

Tükürük bezleri içerisinde en büyüğü olup, yaklaşık 30-40 gr ağırlığındadır.%20-30 arasında tükürük salgılar. Seröz bir bez olan parotis bezinin konumu masseter kası üzerinde ramus mandibula arkasındaki parotis locasıdır. Sıkıca yapışık bir kapsül ile çevrili olduğundan palpe edilmesi oldukça zordur. Bu bez, fasiyal sinirin servikal ve temporal dalları arasında yüzeyel ve derin olmak üzere iki loptan ibarettir. Auditor kanal seviyesine, yukarıya ve aşağıya doğru ve genellikle mandibulanın alt kenar seviyesine doğru yayılır. Arkada mandibulanınposterior kenarının çevresinde kendi üzerine katlanır ve önde salgı kanalının oral kaviteye açıldığı yerde, bukkal yağ tabakası içine uzanır. Medialde ise parafarengeal bölgeye kadar uzanım gösterir. Parotis bezinden 7. Kraniyal sinir olan fasiyal sinir, aurikulotemporal sinir, arteria carotis eksterna ve vena jugularis eksterna geçmektedir. Fasiyal sinir parotis bezini düzlemsel olarak yüzeyel ve derin olmak üzere ikiye ayırır. Fasial sinir temporal kemiği stilomastoid foramenden terk ettikten sonra parotis bezine girer, önce 2 dala (temporozigomatik ve servikofasial), sonra 5 dala (temporal, frontal, zigomatik, bukkal ve servikal) ayrılır. Bu dallar yüz mimik kaslarının innervasyonunu sağlar. Parotis bezinin kanalı Stenon kanalıdır. 4 santimetre uzunluğuna sahip Stenon kanalı masseter kasının lateral kenarı boyunca bezden öne doğru ve medial

olarak seyrederek, masseter kasının ön kenarı çevresinde dik açı ile döner sonra maksiller birinci veya ikinci molar köle bölgesi hizasında buksinatör kası delerek oral mukozaya açılır. Bu mesafe yaklaşık 1,5-3 santimetre arasında değişmektedir. 7. Kraniyal sinir ile bu seviyelerde karşılaşılabileceğinden ötürü ağız içinden diseksiyon ile bu bölgeye ulaşmak risklidir (1,2). Parotis bezi içerisinde intraglandüler lenf bezlerinin olduğu tek majör tükrük bezidir. Eksternal karotis arterin terminal dalları tarafından beslenir. Venöz drenajı retromandibuler vene olur. Parotis bezinin salgısını n. Auriculotemporalis idare eder (3).

**Submandibular Bez:**

Lokalizasyon olarak hiyoid üstü bölgededir**.** Mandibulanın korpusunun orta kısmının iç yüzündeki fossa submandibulare yerleşmiştir, iç yanda m. Mylohyoideus, m. Hyoglossus, m. Stylohyoideus, m. Digastricusun venter anterioru ve bunları örten boyun yüzeyel fasyasının oluşturduğu loj içerisindedir. Alt tarafı ise tamamen cilt ile sınırlıdır. Seröz yapıdaki bu bez fonksiyon gösterip göstermemesine göre sarı veya kırmızı renkte olabilir. %60-70 arasında tükürük salgılar. Yaklaşık 4-5 cm. uzunlukta olan Wharton kanalı ile ağız tabanında "caruncula sublingualis"e açılır. Fasiyal arter submandibular bezin arkasından ve medialinden geçerek, bezin yukarısına ve üzerine doğru yönelir, submandibular aralıktan lateral yönde çıkar ve masseter kasın ön kenarı hizasında yüzün içine girerek devam eder. Bu yüzden bezin eksizyonunu gerektiren işlemlerde, fasiyal arter ile karşılaşılmış olunur. Submandibular bezin salgısını lingual sinir idare eder (4,5)

**Sublingual Bez:**

Fovea sublingualis denilen aralıkta, mylohyoideus kasın üstünde wharton kanalına paralel uzanan bir çift müköz bezdir. Ağız tabanında dil frenilumu ile mandibula simfizisinin iki tarafına konumlanmış da diyebiliriz. İç ve dış olmak üzere iki yüzü olan bu bezin ağırlığı yaklaşık olarak 3 gramdır (1). %5-7 arasında tükürük salgılar. Bu bezin belirleyici noktası, plika sublingualis olarak bilinen bir yerdir. Esasen mukus salgılayan ve kişiden kişiye değişen seri kanallardan meydana gelen plika sublingualis ağız tabanında önden arkaya doğru uzanım gösterir. Bartholin kanalı ile salgısını ağıza bırakır. Sublingual bezin salgısını lingual sinir idare eder (4,5).

**Minör Tükürük Bezleri:**

Mukozanın hemen altında uzanan yüzeyel bezlerdir. Hem müköz, hem de seröz salgı yapan bu bezler %5-8 arasında tükürük salgılaması yaparlar. Minör tükürük bezleri birçok bağımsız duktuslar aracılığıyla ağız içine açılırlar. Bu bezler gruplar halinde dil altında oldukları gibi başka alanlarda da aynı şekilde bulunabilirler (1).

Minör tükürük bezleri ve sublingual bezler düz,kısa, basit bir duktus içerdiğinden enflamatuar durumlardan daha az etklenir. Ancak rupture ve tıkanmalara bağlı olarak mukosel ile sonuçlanan durumlar da gözlemlenebilir.

Genel olarak tükrük sekresyonunun % 30'u parotis, %60'ı submandibular, %5'i sublingual ve %5'i de minör tükrük bezlerinden sağlanır. Stimulasyon arttıkça parotis sekresyonu artar. Günlük salgılanan tükrük miktarı 1-1.5 litre kadardır. Yaklaşık %99'u su olan tükürüğün geriye kalan kısmını inorganik, organik ve sellüler yapılar oluşturur. Ayrıca içinde sodyum, potasyum, kalsiyum, protein, amilaz, IgA, IgG, IgM, albumin, lizozim, kallikrein ve tripsin inhibitörü de mevcuttur. Tükrüğün barındırdığı bu immunolojik savunma hücreleri ve yapmış olduğu yıkama ile ağız mukozası ve üst solunum yolu için bir koruyucu görevi de vardır. Besinleri ıslanmasında ve nişastanın parçalanmasında görevli olan amilaz enzimini barındırdığından ötürü sindirimde de rol aldığını söyleyebiliriz. Ayrıca ağız içerisindeki gıdaları yutmaya uygun bir hale getirdiğinden de bahsedebiliriz. Mukozaların kurumasını önlediği gibi bakteri plağının tutunmasını güçleştirerek dişlerin korunmasında da etkin rol üstlenir. Aynı zamanda tad tomurcuklarını ıslatarak tad alma duyusuna yardımcı olur.

Tükrük bezi hastalıklarına tanı koyarken hastanın anamnezinden ve klinik bulgularından faydalanarak tanı konulur. Tükrük bezlerinin muayenesinde bimanuel yönteminin önemi büyüktür. Muayane esnasında tükürük bezinin büyüklüğü, sertliği, mobilite varlığı, hassasiyeti ve son olarak cilt yapısına bakılır. Ayrıca kanallardaki şişlik, kızarıklık, kanal ağızlarının durumu ve salgılanan tükrüğün görünümü önemlidir.

• Tekrarlayan şiddetli ataklar → Sialolityazis veya rekürran parotit

• Çift taraflı şikayetler → Sialadenoz veya kabakulak

• Cinsiyet → Sjögren sendromuna sıklıkla kadınlarda rastlanır.

• Ağrı, fasiyal paralizi, bölgesel lenf nodu metastazı ve cilt ülserasyonları → Malign tümör.

• Hemanjiomlar ve lenfanjiomlar sıklıkla çocuklarda rastlanır.

• Kabakulak sıklıkla okul çağı çocuklarda görülür.

• Adenomlar ve sialadenoz orta yaşlarda oluşur.

• Malign tümör sıklığı ilerleyen yaşla birlikte artar. Radyolojik incelemede düz radyogramlar sialolityazisde yararlıdır.

Sialografi tükrük kanallarının durumunu belirlemede hekimlere yardımcı olabilir. Ultrasonografi noninvaziv olmasının yanısıra tükrük bezi hastalıklarında en sık kullanılan ve en faydalı bir tetkiktir. İnce iğne aspirasyonu doğrudan veya ultrason rehberliğinde yapılarak preoperatif tanı oranı çok yükseltilmiştir (4).

Tükürük bezi hastalıkları genel olarak alttaki başlıklar halinde sıralanabilir:

1. Tükürük bezi enfeksiyonları-Enflamatuar hastalıklar(sialadenitis-akut ve kronik süpüratif sialadenitis)

a) Akut enfeksiyöz (sialadenitis,sialoduktitis,epidemik viral parotitis)

b) Kronik spesifik hastalıklar (tüberküloz,aktinomikoz,sarkoidozis)

2. Tükürük bezi taşları- Obstrüktif hastalıklar(sialolithiasis,sialoliths)

3. Kistler (mukosel gibi retansiyon kistleri,travma ya da enfeksiyon sebebiyle oluşur)

4. Tümörler (neoplastik oluşumlar)

5. Mikulicz hastalığı (1)

**TÜKRÜK BEZLERİNİN ENFEKSİYÖZ VE ENFLAMATUAR HASTALIKLARI**

**Sialadenit:**

Tükürük bezlerinin aktif enfeksiyonu anlamına gelir. Enfeksiyon, tükürük bezi kanal yolu, hematojen yolla veya çevre dokuların iltihaplarının yayılmasıyla gelişir. Taş, yabancı cisim ve stomatitis gibi nedenler tükrük bezi enfeksiyonların oluşmasında başrol oynayabilir. Sialadenitler akut durumda iken ağrı, şişlik, lenfadenopati, hiperemi ve pü akışı gibi durumlar ile karakterizedir. Kronik durumda ise ara ara şişliğin görüldüğü tespit edilir. Çocuklarda ya da yaşlılarda görülebilen sialedenitler kapsadığı tükürük bezlerinde rekürrent, akut ve ağrısız bir büyümeye neden olurlar. Mukozanın kırmızı renkte olabileceği gibi bezin sıkıştırılması ya da kuvvetli bir şekilde palpe edilmesi duktus orifisinden pü akışını oluşturacaktır. Yaşlı hastalarda sialedenit oluşmasına staphylococcus auerus etkili iken, çocuklardaki lezyonlarda strepcoccus viridans vardır. Analjezikler, sıcak tamponlar ve antibiyotikler tedavide kullanılabilen yöntemler arasındadır.

Obstrüktif sialadenitis daha yaygın şeklidir.mukus plakları ve tükürük taşlarıyla beraberdir. Bu şekildeki olgularda bezin duktusu da enflamedir. Etkilenen bez büyümüş ve ağrılıdır. Kinik olarak yapılan manipülasyonda taşın varlığına rastlanılablir. Radyografiler ile de tanı konulabilir. Tedavide duktusta görünebilen taşlar elle çıkartılabilir, elin ulaşamadığı alanlarda ise tükürük salgısını artıran ilaçlar denenebilir (1,6).

**Kabakulak (Epidemik parotitis):**

En sık görülen viral sialadenittir. Hastanın tükürüğü ile taşınan ileri derecede enfeksiyöz viral bir hastalıktır. Çoğunlukla parotis bezlerinin her

ikisi ya da tek taraflı şişmesi ile karakterizedir. Submandibuler ve sublingual bezlerde de tutunum görülebilir. Ateş, yorgunluk ve parotis bölgesinde ağrı işe başlayan bu hastalığın 14-20 günlük inkübasyon süreci vardır. Hastada iştah kaybı ve tat kaybı da görülebilir. Kulak memesinin ucu şişlik sebebiyle yukarı doğru kalkmıştır. Bu hastalığın teşhisinde antikor seviyelerinin serolojik incelenmesi gerekmektedir. Kabakulak viral hastalıkların çoğuna benzemesinin yanı sıra asemptomatik tedavi gerektirir. Meningoensefalit, pankreatit ve orşit gibi komplikasyonlarının görülmesi rağmen çoğunlukla olaysızdır. Enfeksiyon sonrası kalıcı bağışıklık gelişir (1,7).

**Sarkoidozis (Besnier- Boeck- Schaumann Hastalığı):**

Sistemik granülamatöz bir hastalık olduğu bilinen sarkoidozisin tüberküloz ile ilgili olduğu söylenir. Akciğerler, dalak, lenf nodülleri, cilt, parotis bezleri ve el kemiklerini kapsar. Hastalarda ateş, yorgunluk ve solunum problemleri görülse de genellikle asemptomatik seyreder. Parotis bezinde şişlik ve servikal lenfadenopati majör semptomlardır. Bilateral parotis şişliği bu hastalık için karakterizedir. Bu şişliğin sonucu olarak fasiyal paralizi görülebildiği gibi dispne, poliartritis gibi semptomlara da rastlanılabilir. Sıklıkla genç hastalarda görülen bu hastalığın sebebi ve patogenezisi bilinmemektedir. Tanı, klinik semptomların yanı sıra Kwein antijen testi ve alınan biyopside dev hücrelerle karaktarize granulomatöz lezyonların görülmesiyle konur. Kwein antijen testi aktif olguların yaklaşık %85'inde pozitif olmasına rağmen immunglobilin testi daha güvenilirdir. Sarkoidozisin tüberkülozun atipik bir formu olduğuna inanan araştırmacılar da mevcuttur. Oral lezyonlar parotis bezi ya da oral mukozayı kapsar. Parotis bezinin mikroskobik kesitleri, glanduler parankima ile yer değiştiren birkaç ya da ufak yuvarlak granülomlar gösterir. Granulomların periferi çok hafif lenfosittik infiltrasyon gösterir. Steroid, klorquine gibi ilaçların faydalı olabileceği ileri sürülse de sarkoidozisin lokal tedavisi yoktur (1,8,9).

**Sjögren Sendromu (Miyoepiteliyal siyaladenit):**

Kadınlarda erkeklere göre daha fazla gözlenen otoimmün bir hastalıktır. İmmun sistem tükürük ve gözyaşı bezleri gibi ekzokrin bezlerin epitel hücresine antikor üretir. Majör bezlerin yanı sıra minör tükürük bezleri de tutulur. Bu yüzden tanıda labial mukozadan biyopsi alınır. Primer ve sekonder olmak üzere iki formu vardır. Primer tipi keratokonjuktivitis sicca ve ağız kuruluğundan ibarettir. Sekonder tipinde ilave olarak romatoid artiritis vardır. Hastalık yaşlı kadınlarda daha fazla görülür. Hastalığın sebebi tam olarak bilinmemesine rağmen otoimmun fenomeni kuvvetli ihtimaldir. Bezlerde yoğun lenfosit ve plazma hücresi birikimi vardır. Tükürük bezi harabiyetine yol açan bu hastalıkta inflamatuar hücreler, giderek tüm asiner yapıyı ortadan kaldırır. İşte bu asiner yapı yok oldukça, sekresyon azalır, normalde dakikada 1-2 ml tükrük salgısı olurken bu hastalıkta sekresyon 0,5'ten aza iner. Sjögren sendromlu bir bireyin tükürük bezinde

malign lenfoma riski oldukça yüksektir. Ayrıca kserostomia, kandidozise ve hijyen problemlerine neden olabilir.

Sjögren sendromunun tedavisi ampiriktir ve çoğunlukla hormonal, vitamin ya da antibiyotik tedavisinden ibarettir (1,10,11).

**Sialolithiasis:**

Tükürük taşları, tükürük bezlerinde veya bu yapıların kanallarında meydana gelebilen kalsifiye yapılardır. Etyolojisinde travma, enfeksiyon, skatrisler, kalsiyum çökmesi, yabancı cisimler, boşaltım kanalının herhangi bir sebepten dolayı kesintiye uğraması ve tükrük yapısındaki değişiklikler sayılabilir. Bu tükürük taşları boşaltım kanalına yakın bir yerde ise çıkartılmaya çalışılır; taş bezin tam ortasındaysa bezle beraber alınır (1,5). Çoğunlukla kalsiyum içerdiğinden ötürü radyografide radyoopak görüntü verirler. Görüntünün alınamadığı durumlarda sialografiden faydalanılabilir. Ayrıca ağız tabanında submandibular kanal için okluzal grafiler rehber olabilir. En fazla orta yaşta görüldüğü rapor edilmişse de her yaşta görülebilir (12). Tükürük taşları her üç majör tükürük bezinde görülse de %85 oranında submandibular bez ya da kanalında, % 10 parotis bezinde, %5 sublingual bez ya da küçük tükürük bezlerinde meydana gelir. Tükürük taşlarının submandibular bezde daha çok görülmesinin nedenleri arasında anatomik olarak kanalın uzun ve geniş olması sebebiyle staza uygun olması, ön bölgede kanalda kıvrımın olması, tükrük akışının yer çekimine ters olması ve tükrük yapısının müsinöz yapıda olması ile açıklayabiliriz. Renkleri sarımtırak-beyaz ya da kahverengi olmasına rağmen oluşma süresine bağlı koyulaşabilir. Taşların dış yüzeyi pürüzlü ve nodüler veya düzgündür. Tek ya da çok sayıda olabilecekleri gibi taşların %75'i kalsiyum karbonat, %10 kadarı organik maddeler ve geriye kalan kısmını kalsiyum fosfat oluşturur.

Tükrük bezi taşlarının semptomları şunlardır:

1. Ekstraoral ya da intraoral olarak yemek esnasında şişlik,
2. Hassasiyet veya drene olmamasından ötürü ağrı olabilir.
3. Kanal ağzında kızarıklıklar ve ülserasyonlar görülebilir.
4. Kanalın lingual mukozası zedelenirse ufak miktarda pü drenajı görülebilir.
5. Sekonder enfeksiyon gelişebilir, submandibular ya da sublingual bezde viral bir enfeksiyon sonucu Ludwig Angına meydana gelebilir.

Yüksek oranda tükürük taşları semptomsuz olmasına rağmen kanallarda kısmi ya da tam bir tıkanıklık yaptıklarında semptom verirler. Bu tıkanıklıklar, taşlar ya da periodontal bir enfeksiyon sonucu, duktus lümeninin tıkanmasıyla enflamatuar ödeme bağlı oluşan mekanik bir blokaj nedeniyledir (1).

Tanı, yemek esnasında ağrılar ve şişliğin artması, bimanuel muayenede taşın hissedilmesi ya da radyolojik ve sialografik olarak lezyonun görüntülenmesiyle konur. Okluzal grafilerin kullanılmasının yanı sıra bilgisayarlı tomografiler, ultrasyonlar ve sintigrafi gibi yardımcı görüntüleme yöntemleri de mevcuttur (13).

Tedavide ufak çaplı taşların basitçe çıkarılmasına karşın büyük taşlarda cerrahi uygulama elzemdir. Akut enfeksiyöz durumlarda preoperatif ve postoperatif antibiyotik uygulanır. Son zamanlarda tedavi amacıyla sialolitektomi ya da sialolitektomi ile beraber sialoadenektomi uygulanabiliyor. Gelişmiş metodlar olarak, ekstrakorporeal ve endoskopik intrakorporeal litotripsi (14,15) ve karbondioksit laser ile sialolitektomi (13,16) rapor edilmiştir. Ayrıca çoğu çalışmada sialolitektomiyi takiben tükrük bezi fonksiyonlarının düzeldiği belirtilmiştir.

Sialografi, tükürük bezi ya da kanallarının lipiodal, ethidiodol gibi radyoopak maddeler enjekte edilerek radyolojik olarak görüntülenmesidir. Tükrük taşlarının tespitini yapmak için, tüm olgularda sialografiden önce rutin radyografik incelemeler yapılmalıdır. Panoramik grafiler sialografik çalışmalar için sıkılıkla kullanılsa da lateral çene grafisi, antero-posterior kraniyografiler ve fronto-submental grafilerden de yararlanılır (1).

**Mukosel:**

Tükürük bezi kanalının herhangi bir iltihabi olay ya da tükürük bezinin zedelenmesi veya tükrük taşı nedeniyle tıkanması sonucu, müköz salgının mukoza içerinde birikerek oluşturduğu kistlerdir. Küçük bezlerde oluşan kistlere mukosel adı verilirken, sublingual bezde görülen daha büyük boyutlu kistlere ranula adı verilir. Mukosel daha sık olmasına rağmen, ranulaların görülme sıklığı seyrektir. Çoğunlukla dudakta görülmesine rağmen, yanak ve ağız tabanında da görülebilir. Muayene esnasında fluktuasyon veren, ağrısız ve sert olmayan bir kitledir. İki tipi vardır. Ekstravazasyon fenomeni sık görülür ve genellikle alt dudakta izlenir. Tükürük salgısı bağ doku içerisinde birikerek iltihabi granulasyon dokusu gelişir. Yani ekstravazasyon fenomeni, gerçek kist değildir. Çünkü epiteli yoktur. Diğer tip olan retansiyon kisti ise müköz salgının tıkalı duktus içerisinde birikmesidir. Mikroskopta duktus epiteliyle çevrili müsin dolu kist izlenir. Tedavisinde drenaj veya kistin bez ile çıkarılması gerekir (1,17,18).

## TÜKRÜK BEZİ TÜMÖRLERİ

Yüksek oranda epitel kökenlidir. Tükrük bezi tümörlerinin %80'i parotisde bulunur, bunların %20'si malignite gösterir. %10'u submandibular bezde bulunur, bunların da yarısı malignndir. %9'u minör tükrük bezlerinde ve geriye kalan %1'i sublingual bezde bulunur, bunların da %80'i malignndir. Burdan da anlaşılacağı üzere bezin boyutu ile malign olma ihtimali ters orantılıdır (19). Tanı; anamnez, klinik muayene, ince iğne aspirasyon bi-

yopsisi, ultrasonografi ve bazı ileri olgularda BT ve MR yardımıyla konur. En çok pleomorfik adenoma rastlanılırken, en çok görülen malign tümör mukoepidermoid tümördür. Minör bezler ve submandibular bezde en çok görülen malihn tümör ise adenoid kistik karsinomdur. Minör bezler içerisinde en çok damak bölgesinde tümör izlenir, bunu dudaklar takip eder. Çocuklarda erişkinlere göre kıyasla malign tümör görülme oranı daha yüksektir. Bening ve malign tükürük bezi tümörlerinin klinik ayırımını aşağıdaki tabloda görebiliriz (20,21).

| BENİGN | MALİGN |
|---|---|
| Yavaş büyüme | Hızlı büyüme |
| Çoğunlukla 40 yaş öncesi | 50 yaşın üzerinde daha çok |
| Sıklıkla ağrısız | Daima ağrılı |
| Palpasyonda hareketli | Deri ve diğer dokulara fikse |
| Fasiyal sinir tutulumu yok | Üçte bir vakada fasiyal sinir tutulumu |
| Sert | Çoğunlukla çok sert |
| Kistik | Kapsülsüz |
| Nodüler | Lenf nodu, akciğer ve kemik metastazı |
| Kapsüllü | |
| Metastaz yok | |

## BENİGN TÜMÖRLER

### Pleomorfik Adenom( Benign Miks Tümör):

**S**ıklıkla parotiste görülen benign karakterli bir tümör olmasının yanı sıra en çok görülen tükürük bezi tümörüdür. 40-50 yaşlarda ve kadınlara göre erkeklerde daha sık görülür. Büyük kısmı parotisin superfisyal lobunda ortaya çıkmasına rağmen fasiyal paralizi beklenmez. Yavaş büyür ve ağrısızdır. Ayrıca minör bezler de en çok görülen tümördür. Bu tümör tek taraflıdır. Çoğunlukla damakta ve lateral yerleşimli olduğundan palatinal abselerle, torus palatinus ve osteomlarla ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Kapsüllü ve palpasyonda lobüler yapıda, hareketli bir kitledir. Pleomorfik adenomlarda tümör dokusu, kapsül içine ve çevre dokuya, dil gibi küçük uzantılar verebilir. Bu yüzden geniş rezeksiyon yapılmaza nüks görülebilir. Bu tümörler hem epitelyal hem de mezenşimal dokulardan meydana gelir. Pleomorfik adenomlar, germ hücre kökenli bir teratom değildir. Farklı yönlere diferansiyasyon yeteneği bulunan epitel-miyoepitel rezerv hücreden köken alırlar. Epitel komponenti, bez yapıları, duktuslar ve oval-iğsi yapıda miyoepitel hücre tabakaları halindedir. Mezenşimal komponent, aynı zamanda tümör stromasını meydana getirir. Stromal yapılar başlıca hiyalinize bağ doku, mikzoid alanlar ve kıkırdaktır. Bu tümörler

uzun dönemde çıkarılmazsa pleomorfik adenom ex-karsinoma dönüşebilir (21,22,23,24).

**Warthin Tümörü (Papiller Kistadenoma Lenfomatozum):**

Tükürük bezi tümörleri içinde pleomorfik adenom tümöründen sonra görülen en sık benign tümördür. Bu tümör bilateral ve multipl görülme olasılığı en yüksek tükürük bezi tümörüdür. Yalnıza parotiste görülen, kapsüllü ve çoğunlukla sigara içen erkeklerde meydana gelir. Klinik olarak kırmızıdan kahverengine değişen renkte olup, ağrısız ve fluktüan şişlik ile karakterizedir. Histopatolojik olarak, lenfoid stroma içinde, iki sıralı onkositik epitelin döşediği kistik yapılar ve papiller uzantılar mevcuttur. Bu özelliklerinden dolayı tükürük bezi içinde ya da çevresinde yer ala lenf bezi içindeki ektopik tükürük bezi dokusundan geliştiği düşünülmektedir (5,21). Nüks olma olasılığı %10-20 olsa da aslında tümörün multipl oluşundan kaynaklandığı sanılmaktadır. Tedavisinde süperfisyal parotidektomi yapılır (25).

**Monomorfik Adenomlar:**

Tükürük bezlerinde en çok görülen pleomorfik adenom tümörünün tersine histolojik kesitlerde uniform görünümlü olduğu için monomorfik adını almış benign tümör çeşitidir. Sık görülmemesiyle birlikte genellikle parotis ve üst dudakta seyreder (26).

**Kanaliküler Adenom:**

Minör tükürük bezlerinden gelişen benign bir tümördür. Ağrısız olup, çoğunlukla üst dudakta izlenir. Multifokal olabilir (21).

**Onkositoma:**

Mitokondriden zengin benign tümör çeşidi olup en çok parotiste görülür. Ender görülür (21).

**MALİGN TÜMÖRLER**

Tüm tükrük bezi tümörlerinin %25-30'u malign karakterlidir. Hızlı büyüme, ağrı, infiltrasyon, fiksasyon veya mobilitede azalma, parotis tümörlerinde fasiyal paralizi maligniteyi düşündürmelidir. Fasiyal paralizi ve bölgesel lenf nodlarına metastaz sağkalımı olumsuz yönde etkiler (2).

**Mukoepidermoid Karsinom:**

Tükürük bezlerinin en sık izlenen malign tümörüdür. Mukoepidermoid karsinom hem adenokanser hem de skuamöz hücreli karsinom karakterlerini taşır. Bu tümörlerin çoğu metastaz yapabilme yeteneğine sahip olsalar da düşük gradeli olanlar sadece lokal invazyon gösterirler. Bu tümörün prognozu, histolojik grade ile saptanır. Histolojik olarak incelendiğinde düşük gradeli olanlar; müköz hücrelerden zengin, epitelyal hücreler-

den fakirdir, geniş ve multiple mikrokistik boluklar içerir ve sitolojik atipi içermezler, bu yüzden prognozları yüksek gradeli olanlara kıyasla iyidir. Yüksek gradeli olanlar; müköz hücreden fakir, epitelyal hücrelerden zengin, solid yapıda ufak ve çok az sayıda mikrokistler içerir ve sitolojik atipi içermezler. Çoğunlukla parotiste gelişir, bunu da minör bezler takip eder. Radyasyon etkisiyle oluşan ilk sırada yer alan tükürük bezi kanseridir. Çocukluk çağında en sık görülen malign tükürük bezi tümörüdür. Bu tümör lokal nüks yapmasına karşın, metastaz daha az görülür (5,21,27).

**Adenoid Kistik Karsinom:**

Genellikle uzun ve sessiz bir şekilde yavaşça büyüyen bir malign tümördür. Adenoid kistik karsinoma tümörü, minör tükürük bezlerinde ilk sırada görülen malign içerikli tümördür. Sıklıkla 40'lı yaşlarda görülür. Olguların %30' u majör, %70'i minör tükürük bezlerinde kendini gösterir. Histolojik olarak, müsin veya hiyalinize materyalle dolu silindirik boşlukları çevreleyip, birbiriyle birleşen hücre kordonlarıyla karakterizedir. Bu görünüme kribriform adı verilir. Bu yüzden bu tümörün en tipik histolojik özellliği kribriform paternidir. Düşük ya da yüksek gradeli olabilir. Parotisten gelişen tümörlerde fasiyal sinir çoğunlukla tutulur. Sinir tutulumu muhtemelen bu tümörün bir özelliği olan perinöral invazyona bağlıdır. Kanser hücrelerinin periferik sinir demetlerini invaze etmesi çok tipiktir. Küçük bir tümöre rağmen fasial paralizi olması durumunda bu kanser olasılığı yüksektir. Lokal boyun lenf nodlarına metastazı yüksek oranda izlenir ek olarak tedaviden uzun yıllar sonrasında bile akciğer metastazı yapabilme kabiliyetine sahiptir. Prognozu olumsuz etkileyen faktörleri sıralayacak olursak; lokalizyon olarak minör tükürük bezi yerleşimli olanlar daha kötü olduğundan, büyüklük olarak 4 cm. den büyük olanların daha kötü seyrettiğinden, cerrahi eksizyon sınırında tümör varlığı, fasiyal sinir tutulumu ve solid paternin %30'dan fazla bulunmasından bahsedebiliriz (2,5,21,28).

**Asinik Hücreli Karsinom:**

Çoğunlukla paarotis bezinde kendini gösterir.50-60'lı yaşlarda erkeklere kıyasla kadınlarda daha fazla görülür. Düşük gradeli, uniform ve iyi difefransiye bir malign tümördür. En önemli prognostik faktörü evredir. İyi olmayan prognozun göstergesi olarak ağrı ve artmış mitozu sayabiliriz. Bu tümörün histolojisinde karakteristik olarak intercalated duktus rezerv hücreleri ve granüler sitoplazmalı asinik hücreleri izlenir (21,29).

**Polimorfik Düşük Gradeli Adenokarsinom:**

Tükürük bezlerinde en çok görülen üçüncü malign tümörüdür. Çoğunlukla damakta görülen ve en sık minör tükürük bezlerinde izlenir. Minör tükürük bezi kanserlerinin %25' ini oluşturur. Kadınlarda erkeklere kıyasla daha çok görülür. Düşük gradeli malign epitelyal tükrük bezi tümörüdür.

Metastazdan çok lokal agresiflik izlenir. Perinöral iinvazyon temel değişmez bulgulardandır. En önemli mikroskobik özellikleri farklı morfolojik bulguların olması, infiltratif büyüme paterni ve nöral invazyondur. Stroması pleomorfik adenoma benzerlik gösterir, miksoid ya da hyalinize olabillir, ancak kondroid yapı yoktur. Tedavisi geniş rezeksiyondur (21,30).

**Karsinoma Ex-Pleomorfik Adenoma:**

Pleomorfik adenomun tedavi edilmediği durumlarda malignleşmeyle ortaya çıkar. Ani bir büyüme ile kulağa vuran ağrı, total veya parsiyel fasiyal paralizi ile ilerler. Nüks oldukça fazla görülür ayrıca akciğer ve kemik metastazları yapar. Sıklıkla majör bezlerde görülür (2,21).

**Mikulicz Sendromu:**

Tükürük ve gözyaşı bezlerinin çeşitli sebeplerle simetrik hipertrofiye olması nedeniyle görev yapmadığı bir sendromdur. Etyolojisinde lenfoid lösemi, lenfoma,sarkoidoz, tüberküloz, sifiliz düşünülür.tedavisi etyolojisine bağlı olup; ışın, antibiyotik ve steroidler kullanılır (5).

**Heerford Sendromu:**

Tükürük ve gözyaşı bezlerinin şişkinliği, okulomotor ve fasiyal si,-nir alanında felçler, lenfadenopati ve ateş ile karakterize, epiteloid hücreli granüloatöz bir hastalık olan Morbus-Besnier-Boeck-Schaumann sarkoidozunda görülen bir sendromdur. Çoğunlukla parotiste görülür ve bilateral şeklindedir. Kserestomi haricinde sendroma bağlı olarak karaciğer, dalak, tiroid, böbrekler, kaslar ve sinir sistemi de etkilenir. Ani gerilemeler olur. Çoğu zaman tedavi gerektirmese de kortizondan faydalanılabilir (5).

## KAYNAKLAR


1. Erol B. Ağız-Çene ve Yüz Hastalıkları (Oral ve Maksillofasiyal Patoloji). Küçük Matbaacılık (UMG Uysal), 1. Baskı, İstanbul 2015.
2. Balıkçı H., Özkul MH. Klinik Gelişim. Golden Print. Cilt:25, sayı:4 İstanbul 2012.
3. Snell RS. Clinical Anatomy for Medical Students. 7th edition. SMHS Washington. 2004; Pp. 773 – 788.
4. Tükrük Bezi Hastalıkları. Available from: httpkbb. bezmialemhastanesi. comtrDocumentsTukurukBezleri.pdf
5. Öner B., Çebi Z.: Ağız, Diş, Çene Cerrahisi Soru-Cevap. Quintessence Yayıncılık, 1. Baskı, İstanbul 2012.
6. Abdel Razek AAK, Mukherji S. Imaging of sialadenitis. Neuroradiol J. 2017;30(3):205-215. doi:10.1177/1971400916682752.
7. Kara A. Kabakulak. In Kanra G ed. Krugman'ın Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları. 11. baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2006: 391-401.
8. Semenzato G, Agostini C. Immunology of sarcoidosis. In: Schwarz MI, King TE, ed. Interstitial Lung Disease. St. Louis: Mosby Year Book, 1993, 127-158.
9. Güler ZM., Kılıç I., Ergün P., ATALAY F. Sarkoidozis İmmunolojisi. T Klin Tıp Bilimleri 1997, 17:91-96.
10 Jonsson R, Haga HJ, Gordon TP. Sjogren's syndrome. In: Koopman's Textbook of Arthritis and Allied Health Conditions. 14th ed. Philadelphia PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2001. p. 1736-59.
11. Fox RI. Sjogren's syndrome. Lancet 2005;366(9482):321-31.
12. Shafer WE., Hine MK., Levy BM. A Textbook of Oral Pathology. 4th ed. W.B. Saunders comp., Philadelphia,London,Toronto,MexicoCity,Rio de Janeiro,Sydney, Tokyo,1983:561-562.
13. Yoshimura Y. Sialolithectomy done with a CO2 laser: Clinical and Scintigraphic Results. J.Oral Maxillofac. Surg.,1996;54:689.
14. Marmary Y. A Novel and Non-invasive Method fort he Removal of Salivary Gland Stones. Int.J.Oral Maxillofac.Surg.,1992;15:585.
15. Arzoz E., Santiago A., Esnal F., Palomero R. Endoscopic İntracorporeal Lithotripsy for Sialolithiasis. J. Oral Maxillofac. Surg.,1996;54:847-850.
16. Azaz B., Zeltser R., Lustman J. Sialolithotomies with Laser CO2 İN YamamotoH., Astumi K., Kusakari H. (eds.): Laser in Dentistry. New York, NY, Elsevier,1989:pp:221-226.
17. Baurmash HD. Mucoceles and ranulas. J Oral Maxillofac Surg 2003; 61: 369-78.

18. Günhan Ö. Oral ve Maksillofasiyal Patoloji. Birinci Baskı. Ankara: Atlas Kitapçılık; 2001. s. 111-12.

19. Cuhruk Ç, Saatçi MR, Demireller A, Vural E. Parotis malign tümörleri hakkında klinik gözlemlerimiz ve tedavi prensiplerimiz. Türk ORL Arşivi. 1995;33:212-222.

20. Erdoğan N, Karaca G. Tükürük Bezleri. Trd Sem 2018; 6: 462-482.

21. Beyazyıldız E. Temel Patoloji ve Oral Patoloji. Tusem Tıbbi Yayıncılık. Ankara 2012.

22. Öztürk M, Şimşek B, Aral L, Yılmaz D. [Mixt Tumour in the Palate: Pleomorphic Adenoma]. Atatürk Üniv Diş Hek Fak Dergisi 1998;8(1): 71-73.

23. Güvener Ö, Tuncer M, Ertem N, Şengün O. [Pleomorphic Adenoma]. Hacettepe Üniv Diş Hek Fak Dergisi 1982;6(2):122-129.

24. Hamakawa H, Takarada M, Ito C, Tanioka H. Bone-forming pleomorphic adenoma of the upper lip: report of a case. J Oral Maxillofac Surg 1997;55(12):1471-5.

25. Chulam TC, Noronha Francisco AL, Goncalves Filho J, Pinto Alves CA, Kowalski LP. Warthin's tumour of the parotid gland: our experience. ACTA Otorhinolaryngologica Italica 2013;33:393-97.

26. Hanna E Y, Suen J Y. Neoplasm of the salivary glands. Cummings C W, Frederickson J M, Harker L A, Krause C J, Schuller D E editors. Otolaryngology Head&Neck Surgery. 3rd ed., St Louis, Missouri: Mosby-Year Book, Inc, 1998. p. 1267- 1268.

27. Bakır S. Tükürük Bezi Hastalıkları KBB Ders Notları. Derman Tıbbi Yayıncılık. Ankara 2015.

28. Larry J P, Edward E, James R. H. Diagnosis and Management of Salivary Gland Disorders Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery, 4th edition. Mosby. 2003; Pp. 434 – 455.

29. Ateşpare A, Boyacı Z, Midi A. Parotis Bezinin Asinik Hücreli Karsinomu. Maltepe Tıp Dergisi. Cilt: 6, Sayı: 1, 2014.

30. Lebe B., Sarıoğlu S., PapuçÇuoğlu HU. Primer Tükrük Bezi Tümörlerinin Histopatolojik Tanı Özellikleri (130 olgu). Türk Patoloji Dergisi 17 (1-2) 21-24;2001.

# Bölüm 14

## SAĞLIK ARAŞTIRMALARINDA YAPILAN YANLILIK ÇEŞİTLERİ VE NEDENLERİ

*Sema ERDEN ERTÜRK*[1]

1 Mersin Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu

## 1. Yanlılık

Sağlık alanında aynı konuyla ilgili yapılan birçok çalışmadan aynı sonuçlar elde edilmesi beklenirken farklı sonuçlar da elde edilmektedir. Bu sonuç farklılıkları çeşitli nedenlerden ileri gelmektedir. Araştırmacılar doğru sonuçlara ulaşabilmek için hata kaynaklarından arındırılmış, geçerlilik ve güvenilirlik analizleri yapılmış yansız bir araştırma yaptıklarında doğru sonuçlara ulaşacaklardır.

Her araştırmanın şeffaf bir şekilde, dürüstçe ve gerçeklerden sapmadan tasarlanması, yürütülmesi ve raporlanması gerekir. Bu temel ilkelere uygun olmayan araştırmalar yanıltıcıdır. Bu tür çalışmalar çarpık izlenimler ve yanlış sonuçlar yaratır. Bu nedenle araştırmalarda yanlılık önemli mali kayıplara, yanlış tıbbi kararlara ve hatta bunun sonucu olarak hastaya zarar vermeye bile neden olabilmektedir (Šimundić, 2013).

Sağlık araştırması yapan araştırmacılar okudukları makalelerden yola çıkarak çalışmalarını planlamaktadırlar. Çalışmalarını planlarken dış geçerlilik ve iç geçerlilik olmak üzere iki tür geçerliliği dikkate almaları gerekmektedir. Dış geçerlilik, çalışma sonuçlarının deneklerin seçildiği popülasyona genellenebilirlik derecesini ifade eder. İç geçerlilik ise çalışma sonunda sonuçların sunulmasını ifade eder ( Grimes & Schulz, 2002). Riske maruz kalan ve kalmayan bireyler arasında bildirilen farklılıklar yalnızca araştırılan maruziyete atfedilebildiğinde iç geçerliliğe sahiptir. İç geçerlilik iki tür hatadan etkilenir. Bunlar rastgele hata ve sistematik hata olarak ikiye ayrılır (Tripepi, Jager, Dekker, Wanner, & Zoccali, 2008). Rastgele hata, bir çalışmada karıştırılması mümkün olan örnekler arası değişimin bir sonucu olarak ortaya çıkar ve örneklem büyüklüğünü arttırarak azaltılabilir. Sistematik hata, çalışma tasarımı veya çalışma verilerini elde etmek için kullanılan yöntemlerle ilgili sorunlardan kaynaklanır ve örneklem büyüklüğünden etkilenmez (Dohoo, 2014).

Yanlılık, araştırmaların odağını ve sonucunu etkileyebilecek çok hassas bir konudur. Ancak araştırmalarda yanlılıklar sınırlı kaynaklar ve zaman gibi nedenlerle klinisyenler tarafından sıklıkla göz ardı edilmektedir (Althubaiti, 2016).

Yukarıda sözü edilenlerin tümü yanlılık kaynaklarıdır. Yanlılık sağlık araştırmalarının planlama, veri toplama, analiz etme, raporlama ve yayınlama aşamalarının herhangi bir aşamasında ortaya çıkabilir (Pannucci & Wilkins, 2010). Örneğin bir sağlık araştırmasında hasta ve kontrol gruplarına bireylerin dahil edilme yöntemleri farklıysa ve bu dahil edilme yöntemi risk değişkeni ile ilgili ise risk ve hastalık arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde yanlılık ortaya çıkacaktır. Benzer şekilde çalışmalardaki bilgilerin elde edilme yöntemleri, uygulama koşulları ve yorumlama koşulları gruplara göre farklılık gösteriyorsa burada da yanlılık durumu söz konusu

olacaktır (Charles H. Hennekens, 1987). Örnek olarak 1998 yılından önce yapılan çok sayıda çalışma; post menopoz dönemdeki kadınlara uygulanan hormon replasman tedavisinin (HRT) kalp hastalığı riskini azalttığını göstermiştir. Ancak daha sonraki dönemlerde yanlılığı da göz önüne alarak titizlikle hazırlanan çalışmalar tam tersi bir durumu ortaya çıkarmış ve post menopoz dönemdeki kadınlarda HRT'nin kalp hastalığı riskini arttırdığını ortaya koymuştur. Bu araştırma sonuçları geçerli ve güvenli olarak görülen tanı ve tedavi yöntemlerinin zamana bağlı olarak değişebileceğini göstermektedir. Yanlılık ancak çok fazla literatür tarayarak, doğru çalışma tasarımı kullanarak ve uygun yöntemlerle analiz edilerek minimum seviyeye tutulabilir (Pannucci & Wilkins, 2010).

## 2. Temel Yanlılık Çeşitleri

Diğer alanlarda olduğu gibi, sağlık bilimleri alanında da çok fazla sayıda farklı yanlılık türü bulunmaktadır. (Althubaiti, 2016). Bu kapsamda temel yanlılık çeşitleri sırasıyla açıklanmıştır.

### 2.1 Bilgi Yanlılığı (Information Bias)

Epidemiyolojik araştırmalarda bilgi yanlılığı, risk parametrelerinin fazla veya eksik tahmin edilmesine ve sebep sonuç ilişkilerinin hatalı olmasına neden olabilir. Yanlılık kaynaklarını ve bunların nihai sonuçlar üzerindeki etkilerini fark etmek, geçerli sonuçlara varmak için temel unsurdur. Yanlış sınıflandırma olarak da bilinen bilgi yanlılığı, sağlık araştırmalarının geçerliliğini etkileyen en yaygın yanlılık kaynaklarından biridir (Althubaiti, 2016).

Bilgi yanlılığı çalışmaların veri toplama aşamasında meydana gelir. Bu yanlılığın etkisi ölçümdeki bir hatadan, risk faktörü ya da sonuç değişkenleri gibi bilgilerin yanlış sınıflandırılmasından ortaya çıkabilir. En yaygın ve önemli bilgi yanlılık türleri, mülakat ve görüşmeci yanlılığı (interviewer ve interinterviewer bias), anket yanlılığı (questionnaire bias), hatırlama yanlılığı (recall bias), tanısal şüphe yanlılığı (diagnostic suspicion bias) ve maruz kalma yanlılığıdır (exposure bias).

#### 2.1.1. Mülakat ve Görüşmeci Yanlılığı (Interviewer ve interinterviewer Bias)

Mülakat yanlılığı çalışmaya katılan deneklerden bilgi toplama sırasında, verileri kaydetme sırasında veya yorumlama sırasındaki sistematik farklılıkları ifade etmektedir (Choi & Noseworthy, 1992).

Hemen hemen her çalışmada, belirlenen örneklemin bir kısmından yanıt alınmaz. Çalışmaya katılmayı reddeden, yeri bulunamayan ve görüşmeye uygun olmayanlardan (hasta ve yaşlı vb.) cevap alınamaz. Genellikle yanıt verenlerin; yanıt vermeyenler de dahil olmak üzere tüm grubu temsil ettiği varsayılır. Çalışma grubunda yanıt vermeyenler çok fazla ise

bu tehlikeli bir durumdur. Bu durumu önlemek için çalışma başlangıcında geri çağırma sayısının ve örneklem genişliğinin belirlenmesi gerekmektedir (Boyd & westfall, 1970). Görüşmeci yanlılığı ise araştırmada deneklere soru soran görüşmecinin tarafsızlığının olmaması veya denekleri yönlendirmesiyle ortaya çıkmaktadır. Yanlılığı en aza indirebilmek için görüşme sırasında sorulan sorulara müdahale edilmemeli ve tarafsız olarak sorular sorulmalıdır (Nakatsuhara, 2007).

### 2.1.2. Anket Yanlılığı (Questionnaire Bias)

Tıp alanındaki araştırmalarda klinik muayenelerinden ve laboratuvar sonuçlarından elde edilen bulgulara ek olarak, anket yöntemi de kullanılmaktadır (Oğur & Tekbaş, 2003). Anket kullanılacak araştırmalarda hekimler katılımcılardan en doğru verileri toplamak için, anketlerinin tasarımındaki yanlılığı anlamalı ve önleyebilmelidir. Bu yanlılık üç kategoriden oluşmaktadır. Bunlar bir anketin bir bütün olarak tasarlanma şekli, ankette yer alan bir sorunun tasarlanma şekli ve uygulanış biçimi olarak sıralanabilir (Choi & Pak, A Catalog of Biases in Questionnaires, 2005). Anketin bir bütün olarak tasarlanma şeklindeki yanlılık; amacımıza uygun olmayan soruları içeren anket kullanılması, anket başlangıcında konu hakkında açıklama bölümünün objektif olmaması ve anketteki soru sayısının çok fazla olması gibi nedenlerden ortaya çıkmaktadır. Araştırmada yer alan sorunun tasarlanma şeklindeki yanlılık ise likert tipi soru tiplerinde olumlu ve olumsuz yargıların dengesiz dağılımı, yönlendirici soruların ankette varlığı, sorunun alt maddesi olarak bir soru daha olması, mantığı şüpheli soruların ankette yer alması gibi durumlardan kaynaklanmaktadır (The Dark Side of Questionnaires: How to Identify Questionnaire Bias, 2017). Anketin uygulanış biçiminden kaynaklanan yanlılık, anket uygulamalarında tek yöntemin kullanılması ile ortaya çıkan fırsat eşitsizliğidir. Her bireye eşit cevaplama hakkı verilmesi gerektiğinden telefonu, bilgisayarı veya interneti olmayan bireyler olduğu da düşünülerek hedef popülasyona ulaşılabilecek en uygun anket yöntemlerinin seçilmesi gerekmektedir (Pakpour, ve diğerleri, 2019).

### 2.1.3. Hatırlama Yanlılığı (Recall Bias)

Çalışmalara katılan bireyler zaman zaman geçmiş olayı hatırlamakta zorlanabilir ve bu nedenle yanlış yanıtlar verebilirler. Bu durumda yanlılık, hatırlama güçlüğünden ileri geldiği için hatırlama yanlılığı olarak adlandırılır. Bu tür yanlılık genellikle vaka kontrollü çalışmalarda veya geriye dönük kohort çalışma tasarımlarında meydana gelir. Hatırlama yanlılığını önlemek için katılımcıların kendi kendine raporlama yöntemi kullanarak hastalığı oluşturan risk değişkenlerini geriye dönük olarak değerlendirmeleri gerekir (Althubaiti, 2016).

Hatırlama yanlılığının en fazla ortaya çıkma olasılığı, riske maruz kalmanın nadir olduğu durumlarda ve çalışmadaki kontrol grubunun hastanede yatan bireyler yerine toplumdan oluşturulduğunda görülmektedir (Sackett, 1979).

### 2.1.4. Tanısal Şüphe Yanlılığı (Diagnostic Suspicion Bias)

Vaka tespitinde sistematik bir hata olduğunda tanısal şüphe yanlılığı ortaya çıkar. Çalışmadaki bireylerin belirli bir nedene önceden maruz kalması ( aile öyküsü, bir salgına maruz kalmak, belirli bir ilacı almak ve belirli mesleki maruziyet) hastalığın tanısal araştırmasını arttırabilir. Sonuç olarak maruz kalan kişinin hastalığı teşhis etme olasılığı maruz kalmayan kişiye göre daha yüksektir (Hu, 2014). Kısaca tanısal şüphe yanlılığı tanı hızını etkilemektedir (Yıldız & Okyay, 2019). Tanısal şüphe yanlılığı hem kohort çalışmalarında hem de vaka kontrol çalışmalarında görülebilir. Vaka-Kontrol çalışmalarında tanısal şüphe yanlılığı bir seçim önyargısı iken, kohort çalışmalarında ise çalışmaya dahil edilen deneklerde kaynaklandığı için bir ölçüm veya bilgi yanlılığı olarak kabul edilir. Örneğin risk faktörü şüphesi olan hastalarda, hekim ilgili hastalığı araştırdığında yanlış pozitif tanı koyma olasılığı daha yüksektir (Hu, 2014).

### 2.1.5 Maruz Kalma Yanlılığı (Exposure Bias)

Araştırılan konuyla ilgili varsayılan nedene maruz kalmış bireyleri bilerek veya bilmeyerek araştırmaya dahil etmek maruz kalma yanlılığını oluşturur (Choi & Noseworthy, 1992). Maruz kalma yanlılığı çalışmalarda gerçek bir ilişkiyi zayıflatabilir, güçlendirebilir, tersine çevirebilir veya aslında var olmayan bir ilişkiye neden olabilir (Vrıjheıd, ve diğerleri, 2009). Örneğin sağlık çalışanları ve diğer meslek mensuplarından oluşan bir gruba videolardaki yüz ifadelerine bakarak ağrı şiddetini ifade etmeleri istenmiştir. Çalışma sonucunda elde edilen bulgularda sağlık çalışanları ağrı şiddetini diğer bireylere göre daha düşük düzeyde bulmuşlardır. Örnekteki sağlık çalışanlarının maruz kalma yanlılığı çalışmanın zayıflamasına neden olmaktadır. Tasarlanan çalışmalarda bu tür yanlılıklar da mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır (Prkachin & Rocha, 2010).

### 2.1.6. Tanı Zamanı Yanlılığı (Lead-Time Bias)

Tarama ve tanı etkinliği değerlendirilirken ortaya çıkan diğer bir yanlılık türü de tanı zamanı yanlılığıdır. Bu yanlılık tüm tanı koyma testleri için geçerlidir ve testin etkinliğini değerlendirirken önemli bir faktördür (Cucchetti, ve diğerleri, 2014). Tanı zamanı yanlılığı herhangi bir hastalığın erken teşhisi ile geç teşhisi arasındaki zamanın bazen önem arz etmediğini bize göstermektedir. Tehlikeli A hastalığına sahip bir bireyin ölüm zamanının; erken teşhis edilmesi ile geç teşhis edilmesi arasında aslında bir farkın olmaması buna bir örnektir. Aslında hastalığın erken ya da geç teşhis edilmesi bireyin ölüm zamanında bir değişikliğe neden olmayacak-

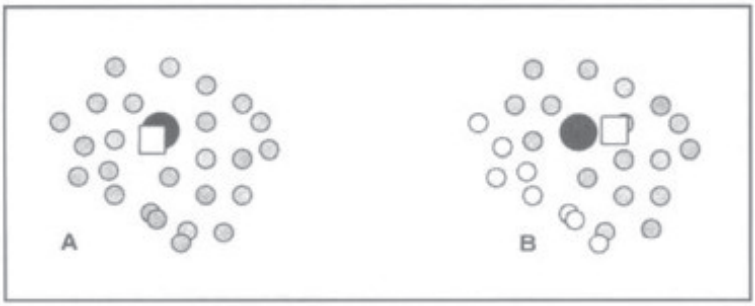
tır. Bir durumda erken tanı ve tedavi etkinliği değerlendirilirken tanı zamanı yanlılığını önlemek için hastalık belirtilerinin başladığı süre ile tarama programında hastalık tanısının konduğu zaman arasındaki süre genel hayatta kalma süresinden çıkarılmalıdır (Dragsted, ve diğerleri, 1989).

### 2.2 Yayın Yanlılığı (Publication Bias)

Bu yanlılık tipi çalışmalar sonuçlandıktan sonra ortaya çıkmaktadır (Song, ve diğerleri, 2010). Son yıllarda bu yanlılık çeşidinin üstünde çok fazla durulmaktadır (Dwan, ve diğerleri, 2008). Yayınlanan bulguların belirli bir referans popülasyona uygulandığı şekliyle geçerliliğinin kabulü yalnızca yayınlanan her çalışmanın tarafsız olmasına değil, aynı zamanda bu çalışmalar ışığında yapılan tüm çalışmaların tarafsız bir örneklemini oluşturmasına da bağlıdır. Bu varsayımlar oluşmadığında, meta-analitik çalışma sonuçları ya da derleme çalışmaları gerçek sonuçlar vermeyecektir (Althubaiti, 2016). Bu nedenle meta analizi çalışmalarında yayın yanlılığını ortadan kaldırmaya yönelik ilk adım olumsuz olarak yayınlanmış çalışmalardan bilgi almak olmalıdır. Meta analitik çalışmalarda ise yayın yanlılığını tespit etmek için huni grafik (Funnel Plot) olarak adlandırılan bir yöntem de kullanılmaktadır (Normand, 1999).

Bir klinik çalışmada pozitif önemlilik etkilerinin bulunması etki faktörü yüksek dergilerde yayınlanma eğilimini arttırmaktadır. Ayrıca pozitif etki nedeniyle yayınlanan bu makalelerin çok atıf alması yanlılığı arttırmaktadır (Gökbudak, 2018). Yapılan araştırmalarda olumlu çalışmaların yayınlanma olasılığı, olumsuz çalışmalara göre 3 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (Montorı, Smıeja, & Guyatt, 2000). Oysa olumsuz bulguların yayınlanması, bir araştırma alanının önemini yorumlamak için gereklidir (Joober, Schmitz, Annable, & Boksa, 2012).

Montori ve arkadaşlarının şekilde ifade ettiği yayın yanlılığında siyah daireler temeldeki gerçeği temsil etmektedir. Tüm gri dairelerin birleşimi sonucu oluşan beyaz kare ise kanıtı temsil etmektedir. Ayrıca B'de A'dan farklı olarak gösterilen beyaz daireler çeşitli nedenlerle yayınlanmayan kanıt niteliği taşıyan çalışmaları temsil etmektedir. A durumundaki bir araştırma grubunda yayın yanlılığının bulunmadığı ve araştırmada gerçekle kanıtın neredeyse bire bir örtüştüğünü görmekteyiz. B'de ise yayın yanlılığı mevcuttur. B'deki birleştirilmiş tahmindeki hata bizi gerçeği bulmaktan saptıracak ve doğru olmayan kanıtı bulmamıza yol açacaktır(Şekil 1) (Montorı, Smıeja, & Guyatt, 2000).




**Şekil 1.** *Yayın yanlılığı (Montorı, Smıeja, & Guyatt, 2000)*

Kısaca yayın yanlılığı tam olarak raporlama yanlılığı olmasa da raporlama yanlılığının belirli bir biçimidir. Olumlu bulguları vurgulama, olumsuz bulguları bastırma ve olumlu bulguları desteklemek için istatistikleri seçerek raporlama eğilimini temsil eder (Rao, ve diğerleri, 2017). İdeal olanı bir çalışmanın doğru bir şekilde tasarlanmış bilimsel varsayımlar, iyi yürütülmüş deneyler, yeterli veri analizi, sunumu ve sonuçları mevcut ise bulgularının niteliğine bakılmaksızın tarafsız olarak yayınlanma fırsatına sahip olmasıdır (Šimundić, 2013).

### 2.3 Seçim Yanlılığı (Selection Bias)

Seçim yanlılığı duyarlılık (susceptibility) yanlılığı olarak da adlandırılır ( Hartman, Forsen, Wallace, & Neely, 2002). Bu tür bir yanlılık sistematik hataya bağlı olarak, örneklerin bir çalışmaya dahil edilirken geriye dönük (retrospektif) çalışmalarda vakalar veya kontrollerin çalışmaya dahil edilme aşamasında ortaya çıkmaktadır. İleriye dönük kohort (prospektif) çalışmalarda ise riske maruz kalan ve maruz kalmayan bireylerin risk ve sonuç karşılaştırması sırasında yanlı bir ilişki belirlendiğinde ortaya çıkmaktadır (Tripepi, Jager, Dekker, Wanner, & Zoccali, 2008). Farklı ifade etmek gerekirse seçim yanlılığı, incelenen gruplar arasında karşılaştırılabilirlik olmamasından kaynaklanmaktadır ( Grimes & Schulz, 2002).

Bu yanlılık çalışmaya alınacak katılımcıları seçme süreciyle ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini belirleme süreciyle ilgilidir. Başarılı bir araştırma, çalışma amaçlarını karşılayan katılımcıları çalışmaya atama yöntemiyle başlar (Smith & Noble, 2014). Atama işlemi yapılırken her bir bireyin gruplara atanmalarının tamamen şansa bağlı olarak yapılması gerektiği göz ardı edilmemelidir (Kanık, Taşdelen, & Erdoğan, 2011). Eğer bir çalışma yapılıyorsa ve bu çalışma verileri internette yayınlanan bir anket yardımıyla elde ediliyorsa bu çalışmada seçim yanlılığı ortaya çıkacaktır. Bu durum çalışmada interneti olmayan bireylerin dışlanmasına neden olacak dolayısıyla dahil etme yanlılığı ortaya çıkacaktır. Örneğin, bir diyet programının değerlendirildiği çalışmada kilo veremedikleri için hayal kırıklığına uğrayan katılımcılar çalışmadan ayrılabilir. Bu durum bulguları daha olumlu sonuçlara yönlendirerek yanlılığa sebep olabilir (Smith & Noble, 2014).

Özet olarak seçim yanlılığı çalışma gruplarının oluşturulduğu örneklem genişliği hedef popülasyonu temsil etmediğinde ortaya çıkacaktır. Bu yanlılığı minimum seviyeye çekmek için araştırmalarda randomizasyon ve körleme gibi yöntemler kullanılmalıdır (Kanık, Taşdelen, & Erdoğan, 2011). Tabloda seçim yanlılığına göre tasarım türleri ve alt grupları sunulmuştur(Tablo I) (Delgado-Rodrıguez & Llorca, 2004).

**Tablo I.** *Tasarım türleri ve alt gruplarına göre seçim yanlılık çeşitleri (Delgado-Rodrıguez & Llorca, 2004)*

| Spesifik yanlılık adı | Yanlılık grubu | Yanlılığın alt grubu | Etkilenen tasarım türü |
|---|---|---|---|
| Ortaya çıkarma | Seçim yanlılığı | Uygun olmayan popülasyon seçimi | Gözlemsel çalışmalar |
| Berkson yanlılığı | Seçim yanlılığı | Uygun olmayan popülasyon seçimi | Hastane tabanlı vaka-kontrol çalışmalar |
| Merkezcil yanlılık | Seçim yanlılığı | Sağlık hizmetlerine erişim yanlılığı | Gözlemsel çalışmalar |
| Alıntı yanlılığı | Seçim yanlılığı | Örnekleme çerçevesinin doğru kurulmayışı | Sistematik derleme ve meta analitik çalışmalar |
| İlgilenilen risk dışındaki risklerin devreye girmesi yanlılığı | Seçim yanlılığı | Belirleme yanlılığı | Tüm çalışmalar |
| Algılama yanlılığı | Seçim yanlılığı | Hedef popülasyonda dengesiz tanı prosedürleri | Vaka-kontrol çalışmaları |
| Tanı/tedaviye erişim yanlılığı | Seçim yanlılığı | Sağlık hizmetlerine erişim yanlılığı | Gözlemsel çalışmalar |
| Teşhis şüphesi yanlılığı | Seçim yanlılığı | Algılama yanlılığı | Vaka-kontrol çalışmaları |
| Dağılım yanlılığı | Seçim yanlılığı | Örnekleme çerçevesinin doğru kurulmayışı | Sistematik derleme ve meta analitik çalışmalar |
| Dışlama yanlılığı | Seçim yanlılığı | Uygun olmayan popülasyon seçimi | Vaka-kontrol çalışmaları |
| Arkadaş kontrol yanlılığı | Seçim yanlılığı | Uygun olmayan popülasyon seçimi | Vaka-kontrol çalışmaları |
| Telefonla rastgele örnekleme yanlılığı | Seçim yanlılığı | Rastgele olmayan örnekleme yanlılığı | Gözlemsel çalışmalar |
| Popülarite yanlılığı | Seçim yanlılığı | Sağlık hizmetlerine erişim yanlılığı | Gözlemsel çalışmalar |

### 2.4 Sınıflama Yanlılığı ( Classification Bias)

Sınıflama yanlılığı ölçüm ya da bilgi yanlılığı olarak adlandırılır. Bireysel faktörlerin uygunsuz, yetersiz veya belirsiz kaydedilmesinden kaynaklanır (Lambert, 2010). Bireylerin maruz kaldıkları unsurların ve katılımcı özelliklerinin doğru sınıflandırılması bir çalışmanın temel taşlarından biridir. Yanlış sınıflandırma, bireylerin içinde olmaları gerekenden farklı bir grup ya da kategoriye atandıklarında ortaya çıkar. Bu atanan grup veya kategoriler ilgili sonuçlar arasındaki ilişkilerin yanlış yorumlanmasına yol açabilir. Maruz kalınan durum ve hastalık riski arasındaki ilişkileri ölçerken, yanlış sınıflandırma yanlılığı öngörülemeyen etkilere sahip olabilir. Buna bağlı olarak doğru olmadığı halde gözlemlenen bir ilişkiyi artırabilir veya azaltabilir (Bias, 2018).

Yanlış sınıflandırmadan kaynaklanan yanlılığın önlenmesi, mevcut en doğru ölçümleri kullanmayı ve deneklerin ilgili gruplara atanması aşamasında dikkatlice düşünmeyi gerektirir. Klinik çalışmalarda körleme yapılması sınıflama yanlılığını önlemek adına kullanılan bir başka uygulamadır (Lambert, 2010) (Bias, 2018).

### 2.5 Yorumlama Yanlılığı (Interpretation Bias)

Araştırmalarda veri analizi sonrası genellikle sonuçlar yorumlanır. Bu aşamadaki yanlılık sonuçlar yorumlanırken oluşmaktadır. Yorumlama yanlılığı bir tedaviye inanmış bir araştırmacının bu tedavi açısından aksi yöndeki bulgulara rağmen, o tedavi hakkındaki bir yayını okurken yanlı olarak yorumlamasından meydana gelmektedir ( Hartman, Forsen, Wallace, & Neely, 2002). Burada en önemli zorluk uzmanların kendi fikirlerine veya sezgilerine yönelik yanlılıklarının üstesinden gelmektir (Sontheimer, 2015).

Araştırmacılar; tıbbi araştırmalardan yararlanabilmek için kritik değerlendirme becerilerini geliştirmelidirler. Ancak bu becerileri kullanırken, verilerin yorumlanmasının kaçınılmaz olarak subjektif olduğunu ve bu durumun yanlılıkla sonuçlanabileceğini unutmamak önemlidir. Verilerin tarafsız yorumlanması, titiz deneyler yapmak kadar önemlidir. Bu değerlendirme süreci hiçbir zaman tamamen objektif veya araştırmacıların inançlarından tamamen bağımsız değildir (Kaptchuk, 2003).

Araştırma sonuçlarını yorumlama farklılıkları; istatistiksel olarak anlamlı olmasalar bile gözlemlenen farklılıkları, ilişkileri tartışmak (sınırda anlamlılıktır) şeklinde olabildiği gibi, istatistiksel olarak önemli olan ancak klinik olarak anlamlı olmayan farklılıkları tartışarak durumu araştırma lehine çevirmek de mümkündür (Šimundić, 2013).

### 2.6 Veri Analizi Yanlılığı ( Bias in Data Analysis)

Bir araştırmacı, araştırma hipotezini destekleyecek olan verilere ve sonuçlara öncelik verdiğinde veri analizi yanlılığı ortaya çıkmaktadır.

Yanlılığa sebep olan birçok durum söz konusudur. Bu yanlılık yapılmamış bir deneyden üretilmiş gibi veri üretmek (veri üretimi), ilgili veri için uygun olmayan istatistik yöntemler kullanmak, hipotezi desteklemeyen tüm aykırı değerleri çıkarmak ve çoklu karşılaştırma teknikleri yerine ikili karşılaştırma teknikleri kullanmak gibi durumlarda karşımıza çıkmaktadır. (Šimundić, 2013).

Büyük ölçekli verilerde kimi zaman analizler bizi yanlılığa sürükleyebilir. Örneklem genişliği arttıkça istatistiksel farklılığın ortaya çıkma olasılığı yükselmektedir. Araştırmacı iyi niyetli olsa bile klinik anlamlılık göz ardı edildiğinde burada veri analizi yanlılığı ortaya çıkacaktır (Karagöz, 2010).

### 2.7 Raporlama Yanlılığı (Reporting Bias)

Raporlama yanlılığı sonuçların yanlı olarak gerçekte bulduğumuz sonuçlar içinden seçilerek raporlanmasıdır ( Saric, Barcot, & Puljak, 2019). Raporlamadaki yanlılık iki şekilde olur. Bunlar; analizlerin seçici olarak raporlanması ve sonuçların seçici olarak yorumlanmasıdır (McGauran, ve diğerleri, 2010). Analizlerin seçici olarak yorumlanması yanlılığıyla bulgular bölümünde karşılaşılmaktadır ve olumsuz olan analiz sonuçlarının bu bölümde bildirilmemesiyle hatta sonuçların değiştirilmesiyle meydana gelir. Sonuçların seçici olarak yorumlanması ise sonucun araştırma lehine olacak şekilde eksik raporlanması, araştırma planında belirtilen birincil sonuç değişkeninin makalede yazılanla aynı olmaması, klinik anlamlı olmamasına rağmen istatistiki anlamlı bulunan bir sonucun sanki klinik anlamlı gibi gösterilmesi durumlarında ortaya çıkmaktadır. Sonuçların seçici olarak yorumlanması ise bir makalenin tartışma bölümünde bulunmaktadır ( Ioannidis, Munafo, Fusar-Poli, A. Nosek, & David, 2014).

## Kaynakça


1. Grimes, D. A., & Schulz, K. F. (2002). Bias And Causal Associations İn Observational Research. The Lancet, 248–52.
2. Hartman, J. M., Forsen, J. W., Wallace, M. S., & Neely, J. G. (2002). Tutorials İn Clinical Research: Part Iv: Recognizing And Controlling Bias. The Laryngoscope, 23-31.
3. Ioannidis, J. P., Munafo, M. R., Fusar-Poli, P., A. Nosek, B., & David, S. P. (2014). Publication And Other Reporting Biases İn Cognitive Sciences: Detection, Prevalence, And Prevention. Trends İn Cognitive Sciences, 235-241.
4. Saric, F., Barcot, O., & Puljak, L. (2019). Risk Of Bias Assessments For Selective Reporting Were İnadequate İn The. Journal Of Clinical Epidemiology, 5358.
5. Althubaiti, A. (2016). Information Bias İn Health Research: Definition, Pitfalls, And Adjustment Methods. Journal Of Multidisciplinary Healthcare, 211-217.
6. Bias, C. O. (2018). Misclassification Bias. Catalogue Of Bias: Https://Catalogofbias.Org/Biases/Misclassification-Bias/ Adresinden Alındı
7. Boyd, H. W., & Westfall, R. (1970). Interviewer Bias Once More Revisited. Journal Of Marketing Research, 249-253.
8. Charles H. Hennekens, J. E. (1987). Epidemiology İn Medicine. Newyork : Lippincott Williams Wilkins.
9. Choi, B. C., & Noseworthy, L. (1992). Classification, Direction, And Prevention Of Bias İn Epidemiologic Research. J Occup Med, 265-71.
10. Choi, B. C., & Pak, A. W. (2005). A Catalog Of Biases İn Questionnaires. Preventing Chronic Disease, 1-13.
11. Cucchetti, A., Trevisani, F., Pecorelli, A., Erroi, V., Farinati, F., Ciccarese, F., . . . Pinna, A. D. (2014). Estimation Of Lead-Time Bias And İts İmpact On The Outcome Of Surveillance For The Early Diagnosis Of Hepatocellular Carcinoma. Journal Of Hepatology, 333-341.
12. Delgado-Rodrıguez, M., & Llorca, J. (2004). Bias. J Epidemiol Community Health, 635–641.
13. Dohoo, I. R. (2014). Bias—Is it a problem, and what should we do? Preventive Veterinary Medicine, 331-337.
14. Dragsted, L., Jörgensen, J., Jensen, N. H., Bönsing, E., Jacobsen, E., Knaus, W. A., & Qvist, J. (1989). Interhospital Comparisons Of Patient Outcome From İntensive Care: İmportance Of Lead-Time Bias. Critical Care Medicine, 418-422.

15. Dwan, K., Altman, D. G., Arnaiz, J. A., Bloom, J., Chan, A.-W., Cronin, E., . . . Williamson, P. R. (2008). Systematic Review Of The Empirical Evidence Of Study Publication Bias And Outcome Reporting Bias. Plos One, 1-31.

16. Gökbudak, A. (2018, Ağustos 2018). Meta Analizi Yöntemleri: Araştırma Sonuçlarındaki Yanlılık Ve Hataların Önlenmesi Ve Bir Uygulama. Meta Analizi Yöntemleri: Araştırma Sonuçlarındaki Yanlılık Ve Hataların Önlenmesi Ve Bir Uygulama. İstanbul, Topkapı, Türkiye: Biruni Üniversitesi.

17. Hu, F. B. (2014, September 29). Bias From Diagnostic Suspicion İn Case–Control Studies. Wiley Statsref: Statistics Reference Online: Https://Onlinelibrary.Wiley.Com/Doi/10.1002/9781118445112.Stat05285 Adresinden Alındı

18. Joober, R., Schmitz, N., Annable, L., & Boksa, P. (2012). Publication Bias: What Are The Challenges And Can They Be Overcome? J Psychiatry Neurosci., 149–152.

19. Kanık, E. A., Taşdelen, B., & Erdoğan, S. (2011). Klinik Denemelerde Randomizasyon. Marmara Medical Journal, 149-155.

20. Kaptchuk, T. J. (2003). Effect Of İnterpretive Bias On Research Evidence. Bmj.

21. Karagöz, Y. (2010). Nonparametrik Tekniklerin Güç Ve Etkinlikleri. Elektronik Sosyal Bilimler Dergisi, 018-040.

22. Lambert, J. (2010). Statistics İn Brief How To Assess Bias İn Clinical Studies? Clin Orthop Relat Res., 1794–1796.

23. Mcgauran, N., Wieseler, B., Kreis, J., Schüler, Y.-B., Kölsch, H., & Kaiser, T. (2010, Nisan 13). Reporting Bias İn Medical Research - A Narrative Review. Bmc: Https://Trialsjournal.Biomedcentral.Com/Articles/10.1186/1745-6215-11-37 Adresinden Alındı

24. Montorı, V. M., Smıeja, M., & Guyatt, G. H. (2000). Publication Bias: A Brief Review For Clinicians. Mayo Clinic, 1284-1288.

25. Nakatsuhara, F. (2007). Inter-İnterviewer Variation İn Oral. Elt Journal, 266–275.

26. Nnlmneo. (2017, 3 6). The Dark Side Of Questionnaires: How To Identify Questionnaire Bias. The Nnlm Evaluation Office (Neo): Https://News.Nnlm.Gov/Neo/2017/03/06/The-Dark-Side-Of-Questionnaires-How-To-İdentify-Questionnaire-Bias/ Adresinden Alındı

27. Normand, S.-L. T. (1999). Tutorıal In Bıostatıstıcs Meta-Analysıs: Formulatıng, Evaluatıng, Combınıng, And Reportıng. Statıstıcs In Medıcıne, 321{359.

28. Oğur, R., & Tekbaş, Ö. F. (2003). Anket Nasıl Hazırlanır? Sted, 336-340.

29. Pakpour, A. H., Tsai, M.-C., Lin, Y.-C., Strong, C., Latner, J. D., Fung, X. C., . . . Tsang, W. (2019). Psychometric Properties And Measurement İnvariance Of The Weight Self-Stigma Questionnaire And Weight Bias Internalization Scale İn Children And Adolescents. International Journal Of Clinical And Health Psychology, 150-159.

30. Pannucci, C. J., & Wilkins, E. G. (2010). Identifying And Avoiding Bias İn Research. Plastic And Reconstructive Surgery., 619–625.

31. Prkachin, K. M., & Rocha, E. M. (2010). High Levels Of Vicarious Exposure Bias Pain Judgments. The Journal Of Pain, 904-909.

32. Rao, G., Lopez-Jimenez, F., Boyd, J., D'amico, F., Duran, N. H., Hlatky, M. A., . . . Wessel, J. (2017). Methodological Standards For Meta-Analyses And Qualitative Systematic Reviews Of Cardiac Prevention And Treatment Studies: A Scientific Statement From The American Heart Association. Circulation, 136.

33. Sackett, D. L. (1979). Bıas In Analytıc Research. J Chron Dis, 51-63.

34. Šimundić, A.-M. (2013). Bias İn Research. Biochemia Medica (Zagreb), 12–15.

35. Smith, J., & Noble, H. (2014, Temmuz). Bias İn Research. University Of Huddersfield: Http://Eprints.Hud.Ac.Uk/İd/Eprint/22163/1/Ebnbiasfınaljuly2014.Pdf Adresinden Alındı

36. Song, F., Parekh, S., Hooper, L., Loke, Y., Ryder, J., Sutton, A., . . . Harvey, I. (2010). Dissemination And Publication Of Research Findings: An Updated Review Of Related Biases. Health Technology Assessment, 1-9.

37. Sontheimer, H. (2015). Klinik Sunum / Tanı / Epidemiyoloji. H. Sontheimer İçinde, Diseases Of The Nervous System. Elsevier .

38. Tripepi, G., Jager, K., Dekker, F., Wanner, C., & Zoccali, C. (2008). Bias İn Clinical Research. Kidney International, 148–153.

39. Vrıjheıd, M., Armstrong, B. K., Bedard, D., Brown, J., Deltour, I., Iavarone, I., . . . Cardıs, E. (2009). Recall Bias İn The Assessment Of Exposure To Mobile Phones. Journal Of Exposure Science And Environmental Epidemiology, 369–381.

40. Yıldız, F., & Okyay, P. (2019). Sağlık Araştırmalarında Yan Tutma (Bias) Ve Yan Tutmanın Değerlendirilmesi. Estüdam Halk Sağlığı Dergisi, 219-31.

# Bölüm 15

## VETERİNER HEKİMLİKTE KULLANILAN BAZI PRATİK MOBİL UYGULAMALAR

*Hakan KEÇECİ*[1]

1 Dr. Öğr. Üyesi, Bingöl Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, hkececi@bingol.edu.tr

**Giriş**

Dünyada teknolojik çağın gereği olarak dijital cihazlarla kullanılan pek çok uygulama programı vardır. Eğitim, sağlık, iş, finans, eğlence vs. sektörlerindeki hizmetler artık bir bilgisayar, tablet veya akıllı telefonlar sayesinde ayağımıza kadar gelmiştir. Bunlara Wi-Fi, 3G, 4G ve 5G teknolojik desteğinin sağlandığı her yerde rahatlıkla ulaşılabilmektedir (Sayan Ö. F., 2018). Artık hemen her ülkede mobil cihazlar adeta insanların bir parçası, bir organı gibi olmuştur. Bunlar tıp alanında kullanıldığı gibi, veteriner hekimlikte de popüler bir malzeme haline gelmiştir (Darrell W., 2012, Chaudhary, C., 2014). Kişiler istedikleri zaman ellerindeki akıllı cihazlara yükledikleri programlar sayesinde günlük hasta izleme, randevu oluşturmakla kalmıyor, aynı zamanda hastalıkların tanı, teşhis ve tedavilerinde de önemli yardımlar alabiliyorlar (Caroline M. A.,. 2015). Şu anda ücretli ya da ücretsiz olmak üzere Google Play Store veya Web'de çok sayıda hazırlanmış İOS ya da Android işletim tabanlı veterinerlik uygulamaları (Vet Apps) mevcuttur (Chaudhary, C., 2014). Meraklılar tarafından ilgiyle takip edilip satın alınmaktadır. Ayrıca bunlar ilerleyen mobil uygulamaların daha hızlı ve daha etkili kullanılmasını istemekte, cep telefonlarına adapte ettikleri bazı küçük aletlerle pratik çalışmalar da yapmaktadır. O sebepten yeni teknolojik aletlerin keşfedilmesine olan ihtiyaç da her geçen gün artmaktadır (BTK, 2018). Aktif olarak sahada çalışan birçok veteriner hekimle yapılan anketlerde de bu durum teyit edilmiştir (Caroline M. A.,. 2015). İşte genç, deneyimsiz hekimlerin sahadaki eksiklerini gidermek ve yaptıkları muayenelerde karşılaştıkları problemleri çözmek adına *Yardımcı Karar Destek Sistemlerini* kullanmak son derece akılcı bir çözümdür (Chaudhary, C., 2014,). Bu durum bazen gözden kaçan bir klinik işaretin veya eksik muayenenin tamamlanmasına olanak verir. Sonuçta hatalı teşhis ve tedavi oranını azaltmak böylesi uygulamalar sayesinde mümkündür (Özata M., (2004).

Dolayısıyla bu çalışmanın amacı, veteriner hekimlerin hasta hayvanlarla ilgili verecekleri kararların etkinliğini artırmak, randevu, konsültasyon, hatta teşhis ve tedavi sürecini kolaylaştıran bazı *Veteriner Mobil Uygulama Sistemlerini* tanıtmaktır. Ayrıca dünyanın çeşitli ülkelerinde kullanılan örnek uygulamalarla, gayet başarılı ulusal programlar hakkında da bilgiler vermektir. Böylece her geçen gün artmakta olan yeni bilgi akışına paralel, veteriner hekimlikteki verilerin güncel, takip edilebilir ve her şartta kullanılan mobil cihazlarla nasıl idare edildiğini ortaya koymaktır.

**Mobil Destek Sistemleri:**

**1-** Veteriner Mobil Asistanlar

**2-** Eğitim Programları

**3-** Mobil Hesaplama Uygulamaları

**4-** Klinik Destek Uygulamaları

Şeklinde dört ana başlık altında incelenebilir.

**1- Veteriner Mobil Asistanlar**

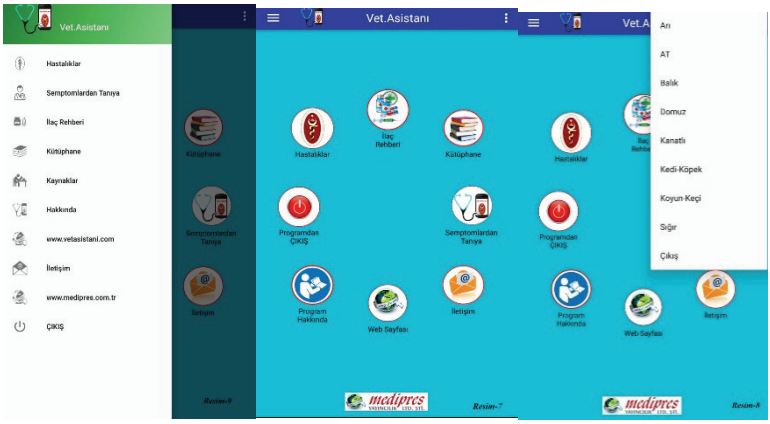
Bu grup, internet üzerinden veya bağımsız çalışabilen çok detaylı hazırlanmış kendi içinde birçok bilgiyi aynı anda sunabilen kompleks programlardır. Uygulayıcılara mesleki pratik ipuçları, istatistik veriler, hesaplamalar ve teknik bilgiler sunarlar. Ayrıca çeşitli ilaç isimleri, resim ve videolar ile dijital kütüphane desteği de verebilmektedir. Yine teşhis laboratuvarlarında kullanılan bazı tıbbi cihazlarla hekime ait mobil cep telefonlarını kendi arasında koordine ederek çalıştırabilir ve çıkan sonuçları kolaylıkla birbirine aktarabilir. Bu tarz uygulamalar son derece kapsamlı olduklarından diğerleri kadar sayısal anlamda fazla değildir. Özellikle ülkemizde geliştirilip kullanılan birkaç tane program bulunmaktadır. Bunlardan;

**1.1) Vet Asistanı**

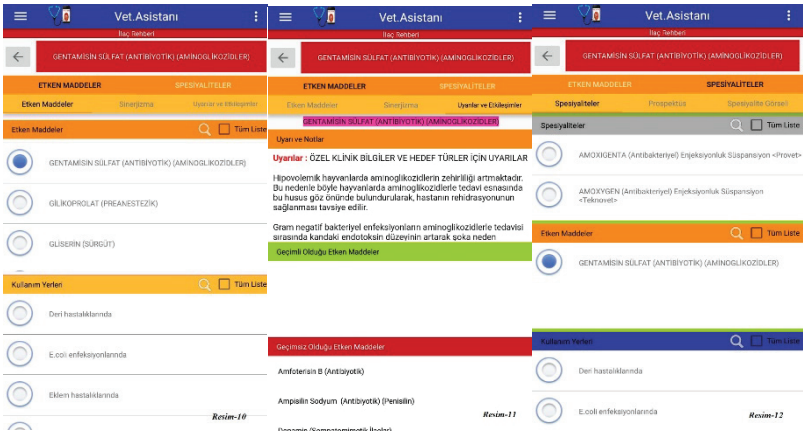
*Resim-6*

Vet Asistanı *(Resim-6)* tamamen Türkçe, Android ve IOS işletim sistemlerinde hizmet veren ücretli bir uygulamadır.

Veteriner Hekim Mahmut YAZGAN tarafından geliştirilmiş, Medipres Matbaacılık Yayıncılık Medikal Veterinerlik Hizmetleri Hayvansal Ürün Tic. Ltd. Şti. tarafından dijital pazara sunulmaktadır. Uygulamanın içeriği herkese açık değildir. Sadece veteriner hekimlerle veteriner fakülteleri öğrencileri tarafından kullanılabilmektedir. Programı çalıştırabilmek için kişinin veteriner hekim veya öğrenci olduğunu belgelemesi gerekir. Bunun için; *diploma, oda kayıt belgesi, kurum kimliği veya herhangi bir mesleki belg*e ile *öğrenci belgesini* beyan etmesi yeterlidir.



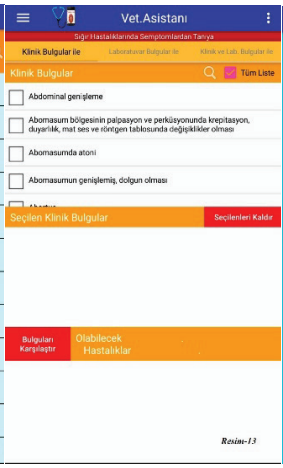

*Uygulama (Resim6-7-8) de görüldüğü gibi 3 menüden oluşmaktadır.*



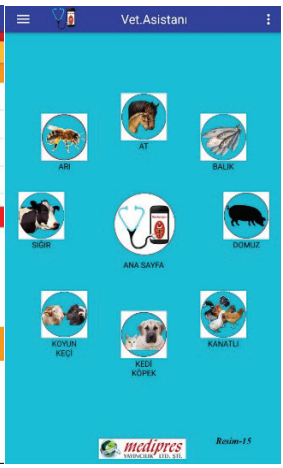

Kayıt işlemi tamamlandıktan sonra kullanılabilen program oldukça detaylı hazırlanmıştır. Uygulama birçok konu başlığı üzerinden çalışır. İlk olarak; ***ilaç rehberi*** bölümüne girildiğinde ***etken maddeler*** *ve* ***spesiyaliteler*** olmak üzere iki ana menü ortaya çıkar. ***Etken maddeler***'de *(Resim-10)* ilaçların etken maddelerinin kullanım yerleri yazılıdır. Ayrıca seçilen etken maddenin sinerjizmasına ait uyarılar ve beraberindeki diğer ilaçlarla etkileşimleri *(Resim-11)* de görülebilir. ***Spesiyaliteler*** bölümü incelendiğinde, o ilacın etken maddesi ve piyasadaki ticari adları ile diğer eşdeğer preparat isimleri de yer alır. Ayrıca bu ilaçların kullanım kılavuzlarını bulmak da mümkündür. Uygulamanın geri kalanı incelendiğinde; ***Semptomdan Tanıya*** adlı yeni bir seçenek gelir (Resim-15). Bu kısımda ***semptomlar*** başlığı tıklanırsa, karşımıza hayvan ırkları çıkar. Başka bir seçim yapılırsa, klinik ***bulgular ve laboratuvar bulgularının*** kullanımlarına dair bilgilere ulaşılır. Tekli veya çoklu olarak seçilebilen ***bulgular*** bölümünde de oluşabilecek hastalıklar ve bunların ihtimal yüzdelikleri verilir. Herhangi bir

hastalık seçildikten sonra işaretlenen ***semptomlar*** başlığı ise, programın algoritması sayesinde diğerleriyle karşılaştırılarak o hastalıkla ilintili diğer rahatsızlıkları ekrana taşımaya yarar.

Resim-14



Resim-13



Resim-15

Sadece bu programda yer alan ana menüsündeki ***kitaplar*** bölümüne tıklandığında *(Resim-14)* sistem öncelikle sizden internet erişimi istemektedir. Bu sağlandıktan sonra girilen alanda incelenmek üzere veteriner hekimlikle ilgili pek çok kitap ve makale karşımıza çıkmaktadır. Muadil uygulamaların hiç birinde bulunmayan bu farklı özelliği sayesinde diğer programlardan ayrışmaktadır.

Uygulamada var olan başka bir bölüm de ***hastalıklar*** menüsüdür. Hastalıklar başlığına geçmeden önce program sizden hedef tür seçimi yapmanızı ister. Bu alanda seçilen hastalığın, ***etiyoloji, bulaşma, semptom, tanı, ayırıcı tanı, prognoz, tedavi, laboratuvar*** **ve** ***otopsi bulguları*** gibi alt başlıkları bulunur. Tüm başlıklar ayrı ayrı seçilirse konu başlıklarının altındaki detaylı bilgilere ulaşmak mümkün olur. Çok kapsamlı son derece kullanışlı bir programdır (Vet Asistanı, 2020).

### 1.2. DataVet

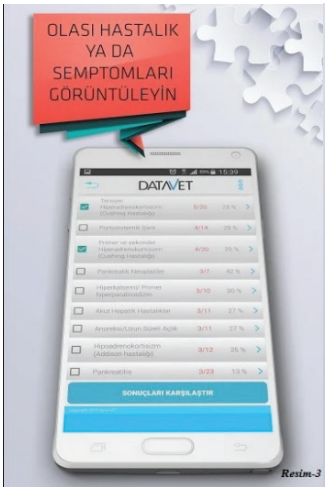
Resim-1

E-Vet Araştırma Geliştirme Mühendislik Yazılım Sistemleri Medikal Danışmanlık Vet. Ltd. Şti tarafından hizmete sunulmaktadır. Uzman yazılımcılar ve veteriner hekimlerden oluşan bir kadro tarafından geliştirilmiş, birçok kaynaktan topladığı bilgileri karşılaştırarak hem web hem de mobil ortamda veteriner hekimlerin teşhis ve tedavilerine yardımcı olmak için kullanılan bir karar destek sistemidir. DataVet işletim sistemi *(Resim-1)* Android ve IOS gibi sistemlerle uyumlu çalışan ücretli bir mobil uygu-

lamadır. İlk kayıt için üyeden sadece mail adresi istenmektedir. Yalnızca veteriner hekimlerle bu bölümünde okuyan öğrencilerin kullanabilir. Program kullanıcılarına Türkçe, İngilizce ve Fransızca dil desteği sunmaktadır.

Resim-4

Resim-2



Resim-3

Resim-5

Uygulamaya ait ilk bölüm *Laboratuvar* menüsüdür *(Resim-2.)* Burada *kedi, köpek* ve *ruminant* başlıkları yer alır. Ayrıca bu türlere ait sonuçların değerlendirilebileceği *biyokimya, hemogram, idrar, hormon*, *kan gazları, EKG* ve *diğer* konu ikonları vardır. Bu bölümde herhangi bir başlığa girildiğinde, yüzdelik dilimler halinde şüphelenilen hastalıkları sistem karşımıza çıkarır. Ayrıca hastalıklardan birine dokunulduğunda, bakılabilecek diğer parametreler de gösterilir. Ayrıca tıklanan hastalığa ait *etiyoloji, klinik bulgular, tanı/ayırıcı tanı*, *tedavi, komplikasyon* gibi kısımlar da bulunur *(Resim-4)*. Bu sayede hastalıklar çok daha detaylı incelenebilir. Bir diğer menü ise *Semptomlar*'dır *(Resim-3)*. Bu kısımda tekli veya çoklu semptom seçilmesi halinde karşımıza şüphe duyulan bütün hastalıklar çıkar. Ayrıca bu menüde *(Resim-5)* muhtemel hastalıklar birbirleriyle karşılaştırılabilmektedir. Yine hastalığın örnek test sonuçları da görülebilir.

Uygulamaya ait *vademecum* menüsünde güncel ilaçlar, etken maddeler, etkileşim listeleri, firmalar ile onlara ait ürünlerin yer aldığı kısımlar bulunur. Burada seçilen ilacın etken maddesi, eşdeğer ilaçlarla alternatif olanlar, prospektüs bilgileri, özet veriler ve firma adları yer alır.

Uygulamanın *gebelik* menüsünde de büyükbaş, at ve koyunlar için hazırlanmış belirli vücut bölümlerinin ölçülmesiyle normal gebelik sürelerinin hesaplanması işlemi de verilmektedir (DataVet, 2020).

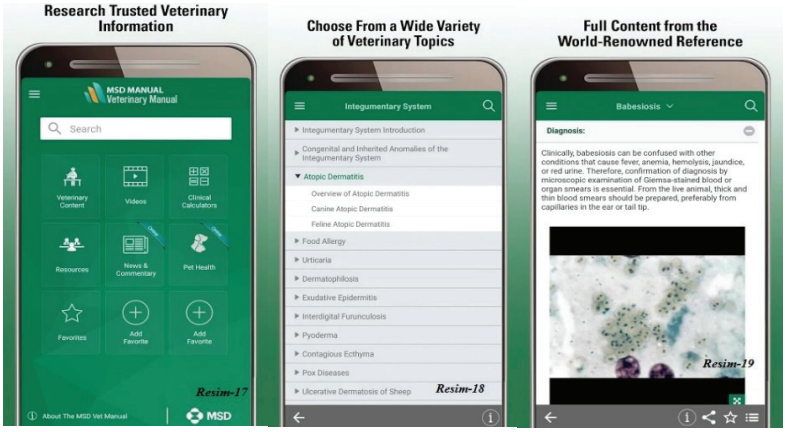
**2-Eğitim Programları**

Bu alanda yer alan uygulamalar dijital dergi, kitap veya ansiklopedi şeklinde olduğu gibi üç boyutlu resimlerle yapılan anlatımlar da vardır. Farklı dil seçenekleriyle detaylı olarak mesleki ve teknik bilgilendirmeler yapılır. Google Play Store ve internet ortamında çok fazla miktarda uygulama programı bulunmaktadır. Bunlar içinde en ünlü uygulamalar;

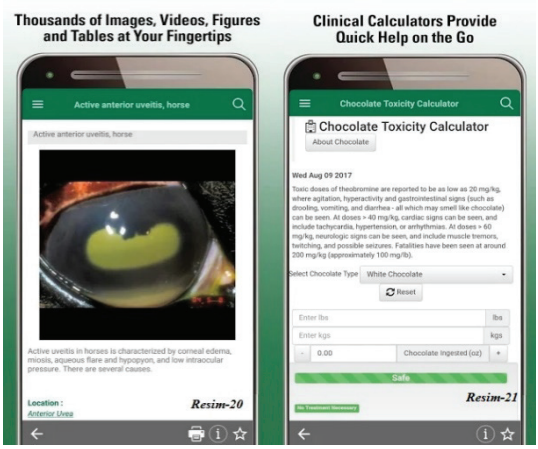
**2.1. -MSD Vet Manual**

*Resim-16*

MSD Vet Manual *(Resim-6)* Android ve IOS işletim sistemlerinde hizmet verir. Sadece İngilizce dil desteğinde ve ücretsiz olarak kullanılan bir uygulamadır. Programın ana menüsünde *(Resim-17) veteriner içeriği, videolar, klinik hesaplamalar, kaynakça, haberler, pet hayvan sağlığı* başlıkları bulunur. Örnek olarak ***Veteriner içerik*** seçeneğine dokunulduğunda; ***davranış, klinik patoloji, toksikoloji, solunum sistemi, dolaşım sistemi, kas sistemi, sinir sistemi*** **vb.** alt başlıklar ekrana gelir *(Resim-18)*. Bunlardan herhangi biri seçilirse ilgili konuya dair pek çok başlığa ulaşılır. Ayrıca son derece zengin görsel içerik menüsü bulunmaktadır *(Resim-19)*.



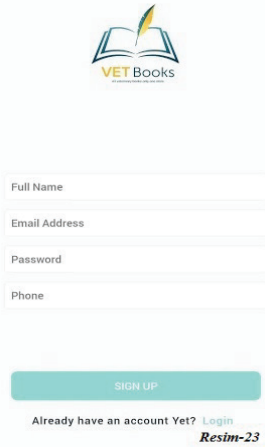
Uygulamada videolar kısmında ise ilgili sisteme ve konuya dair pek çok video yer almaktadır *(Resim-20)*. Ayrıca ***klinik hesaplama*** kısmında ***acil tıp, endokrin sistem, farmakoloji, beslenme*** **ve** ***toksikoloji*** gibi spesifik konularda hesaplamalar yapılabilir. Uygulama sadece internet bağlantısı ile ilgili bölümdeki video ve fotoğraflara erişim imkanı sunar. ***Kaynaklar*** kısmında; ***kısaltmalar, sözlük, sesler, resimler, şemalar, durum çalışmaları, Quiz, başvuru kılavuzları ve tablolar*** yer alır. Bunun dışında ana menüde ***haberler ve yorumlar*** ile ***pet sağlığı*** hususunda online giriş imkanı bulunmaktadır



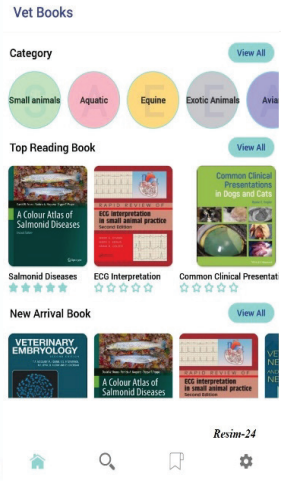

Yirmiden fazla ülkeden 400'den fazla uzman veteriner hekim tarafından düzenlenmiş devamlı güncellenen ve binlerce konuyu barındıran bir uygulamadır. İçinde çok sayıda hastalığa ait video ve fotoğraf bulunmaktadır. Aynı zamanda ***kısa sınavlar*** içeriği kullanılarak sınav yapmak mümkündür. Yine içinde yer alan ***İnteraktif Vaka Simülasyonları*** sayesinde, semptomlar, hastalıklar ve tedaviler konusundaki kendi bilgilerimizi sınayarak, kendimizi kontrol etme, değerlendirme olanağı da sunar. Klinik için gerekli olan birçok hesaplama tekniği vardır. Bu mobil uygulamada çok fazla referans rehber ve yüzlerce faydalı tablo da bulunmaktadır (MSD Vet Manual, 2020).

### 2.2. Vet Books

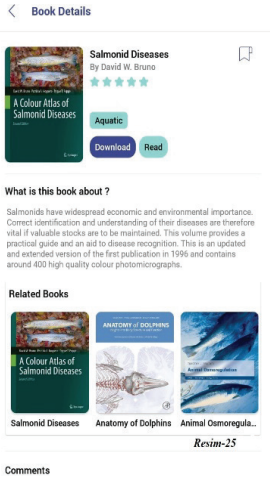
Vet Books uygulaması android işletim sistemi ile uyumlu ücretsiz bir mobil kitap uygulamasıdır. Veterinary Hub olarak sunulan bir programdır.



Resim-23



Resim-24



Resim-25

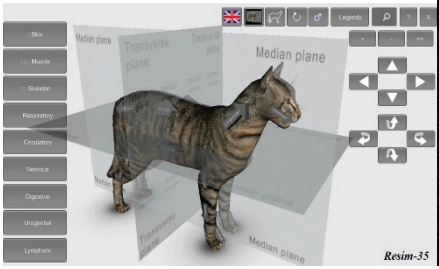
Arapça, İngilizce ve Fransızca olarak üç dilde hizmet vermektedir. *VetBooks* kayıt için yalnızca isim, mail, şifre ve telefon numarası istemektedir *(Resim23)*. Uygulamada herhangi bir erişim kısıtlaması yoktur. İçinde veteriner alanda yazılmış pek çok kitap ile yazar bulunmaktadır *(Resim-24)*. Seçilen herhangi bir kitap içinde bilgilendirici bir içerik de vardır. Kitabın yanında hangi kategoride olduğu ve online okuma-indirme seçenekleri de görülür *(Resim-25)*. Ayrıca seçilen sayfanın alt kısmında kitaplarla ilgili yorumlar yer almaktadır. Bütün içerik menüsünde; ***Small animals, Aquatic*** *(16 kitap)*, ***Equine*** *(16 kitap)*, ***Exotic Animals*** *(11 kitap)*, ***Avian*** *(3 kitap)*, ***Farm animals, Lab Animals, Swine, Wild Animals, Anatomy&Embryology*** *(13 kitap)*, ***Basic Siences, Pharmacology and Therapeutics*** *(2 kitap)* bulunmaktadır (Vet Books, 2020).

### 2.3. 3D Cat Anatomy (biosphera)

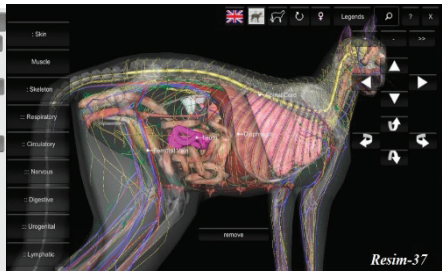
Resim-34

Ücretli olan *3D Cat Anatomy Uygulaması*, android ve IOS işletim sistemlerinde hizmet verebilen mobil bir uygulamadır. İngilizce, İspanyolca, Portekizce, Fransızca, Almanca, Japonca ve Latince dillerinden faydalanma imkânı vardır. *Biosphera* şirketi aynı zamanda *köpek, at, kurbağa, domuz, balık, kanatlı, fare ve sığır* gibi hayvanlar için de mobil hizmetler sunmaktadır.

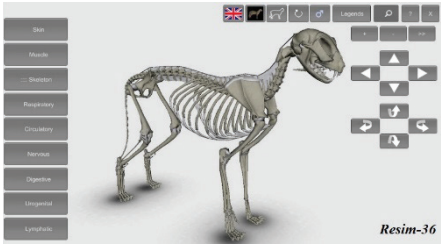
Program hayvanları; *deri, kas, iskelet, solunum, sindirim, sinir, dolaşım, ürogenital* ve *lenfatik* sistemlere göre sınıflandırıp, resimleri üç boyutlu (3D) olarak görüntüleme imkanı vermektedir.



Resim-35



Resim-37



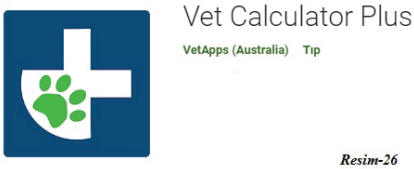
Resim-36

Uygulama özellikle anatomi bilgisi vermek için tasarlandığından bütün yönleriyle tüm sistemleri içermektedir. Bu sebeple görsel olarak hazırlanmış, konuları daha iyi kavrayıp, öğreten iyi bir yardımcı programdır (Resim-35-36-37) (3D Cat Anatomy, 2020).

### 3-Mobil Hesaplama Uygulamaları

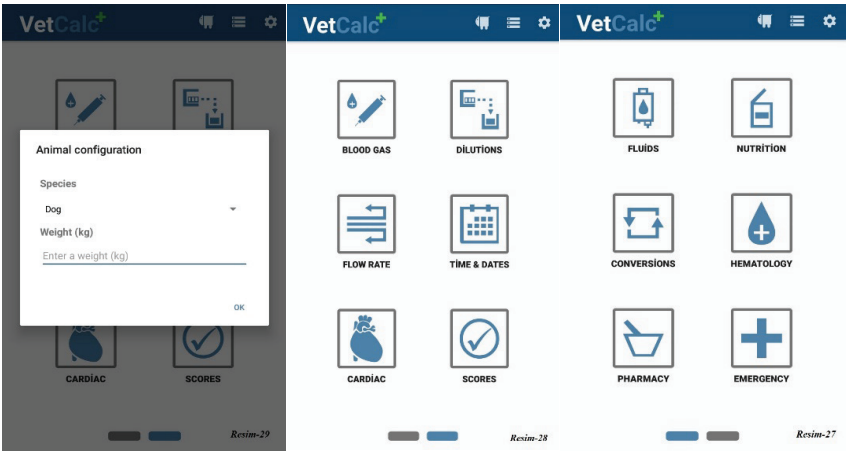
Bu tarz programlar iş kolaylığı sağlamak, zamandan tasarruf etmek ve tam dozunda ilaç veya etken maddeyi bulmak için hazırlanmış uygulamalardır. Hayvanlarda bazı ilaçların özellikle hassasiyet gerektiren toksik veya anestezik maddelerin en doğru şekliyle verilmesi imkanını sağlar. Tedaviye alınacak hayvanlarda intra venöz yolla uygulanacak sıvı elektrolit miktarlarının en uygun dozda hesaplanması, obezite kontrolü için beslenme programlarının oluşturulması, yiyecek içecek miktarlarının boy-kilo dengesi gözetilerek bulunması ya da hayatı kolaylaştıracak pek çok hesaplamaların yapılmasına imkan tanıyan oldukça pratik programlardır.

### 3.1. Vet Calculator Plus



Resim-26

Vet Calculator Plus uygulaması Android işletim sisteminde küçük bir ücret karşılığında hizmet veren uygulamadan biridir. Program İngilizce dilinde ve internetsiz ortamda da çalışma imkanına sahiptir.



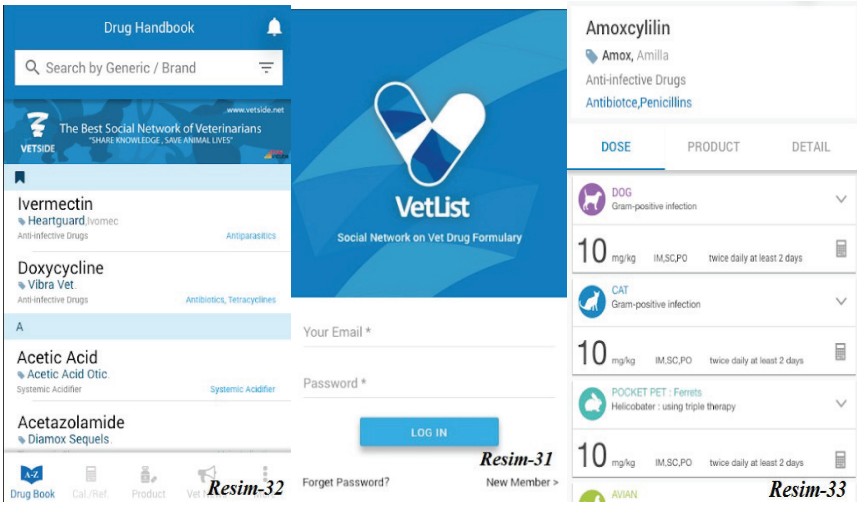

Giriş yapılırken ilk olarak hedef hayvan türü ve kilosu yazılır ve sonra hesaplamalara geçilir *(Resim-29)*. Hesaplama konu başlıkları; ***sıvı hesaplamaları, dönüşümler, hematoloji, farmakoloji, acil durum, kan gazı*** gibi alt birimlere ayrılmış, içinde birçok yöntemi barındıran özelliktedir *(Resim 27-28)*. Bunlar tek tek incelendiğinde; ***sıvı hesaplamaları, potasyum, sodyum, damla hesaplama, osmolarite hesaplanması*** başlıkları dikkat çeker. ***Beslenme*** menüsünde; ***enerji, kuru madde, ideal ağırlık*** **ve** ***uygun besleme miktarı*** hesaplamaları vardır. ***Dönüşümler*** bölümünde; ***yağlar, basınç, stur boyu, sıcaklık, birimler*** **ve** ***ağırlık dönüşümleri*** yer alır. ***Hemoraji*** başlığı ise; ***kan basıncı, örnek hacim, kan nakli, kan alma*** **ve** ***eritrosit indeksi*** hesaplarını kapsar. ***Farmakoloji'de*** de ***doz hesaplaması, yüzey alanı*** **ve** ***CRI*** *hesaplamasına* yer verilmiştir. **Acil;** hayvan türü ve ağırlığına göre acil durumlarda kullanılacak ilaçların dozlarını gösterir. **Kan gazı** kısmında; ***asit-baz, anyon-katyon, A-Q değişimi, bikarbonat*** gibi hesaplamalar da bulunur. Bunun yanı sıra ***dilüasyon, skorlama, zaman, kalp*** ile ilgili hesaplamalara da içerikte yer verilmiştir (Vet Calculator Plus, 2020).

### 3.2. Vet List

***Resim-30***

Vet List uygulaması android işletim sisteminde, ücretsiz hizmet veren ve internet olmadan da kullanılabilen bir uygulamadır.

Tayca ve İngilizce olarak çalışmaktadır. Uygulamanın temel amacı veteriner ilaçları ve bunların hayvan türlerine göre kolayca doze edilmesini sağlamaktır.




Uygulamayı kullanmak için veteriner hekim veya veterinerlik öğrencisi olmanız, ayrıca bunu belgeleyecek bir kimliğin fotoğrafının sisteme yüklenmesi istenmektedir *(Resim-31).*Programda etken madde ve ilaç ismiyle arama yapılabilmektedir*(Resim-32).*Uygulama içinde girilen etken madde ile hayvan türüne göre bir takım hesaplamalar oluşturulabilir. Bunun yanında doz, ilaç ve detay bilgilerde yer alabilir*(Resim-33).*Uygulama 7 den fazla tür ve 700 den fazla ilaç içermektedir. Ayrıca yakın zamanda su hayvanlarına ait menü de eklenecektir. Uygulamada hangi ilacın kaç derece sıcaklıkta muhafaza edilebileceği bilgisi de mevcuttur (Vet List, 2020).

**4-Klinik Destek Uygulamaları**

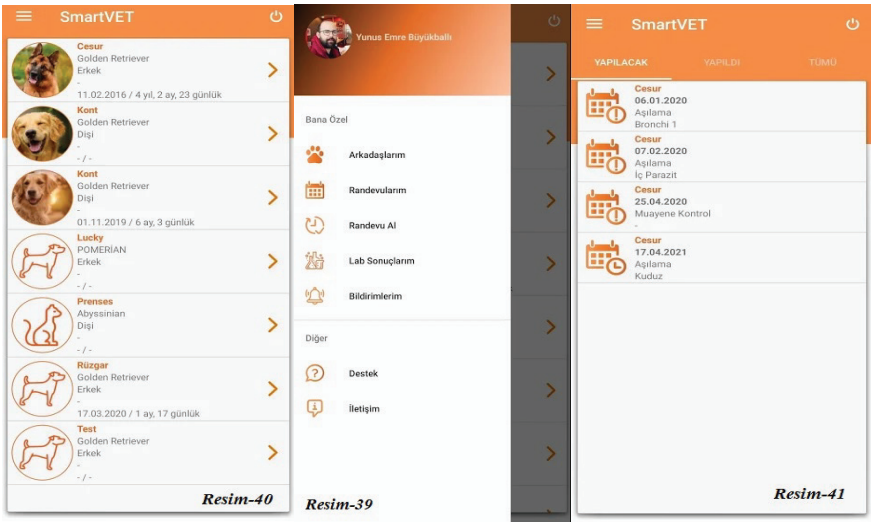
Bu tarz uygulamalar, özellikle hayvan sahibiyle veteriner hekimin dijital ortamda buluşup, hastalık veya başka bir konunun istişare edildiği ve hastanın yüz yüze muayeneye getirilip getirilmemesi hususunun değerlendirildiği bir yazılım şeklidir. Amaç, akla takılan soruların konuşulup tartışıldığı, tüm soruların mümkünse yerinde çözülüp sonuçlandırıldığı bir ortam sağlar.

**4.1. SmartVet**

*Resim-38*

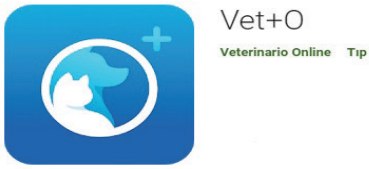
SmartVet, android ve IOS işletim sistemlerinde ücretsiz hizmet veren bir uygulamadır. Satıcı firması E-VET Araştırma Geliştirme Mühendislik

Yazılım Sistemleri Med. Danışmanlık Vet. Ltd. Şti. olan uygulama Türkçe ve İngilizce dil desteği sunmaktadır.



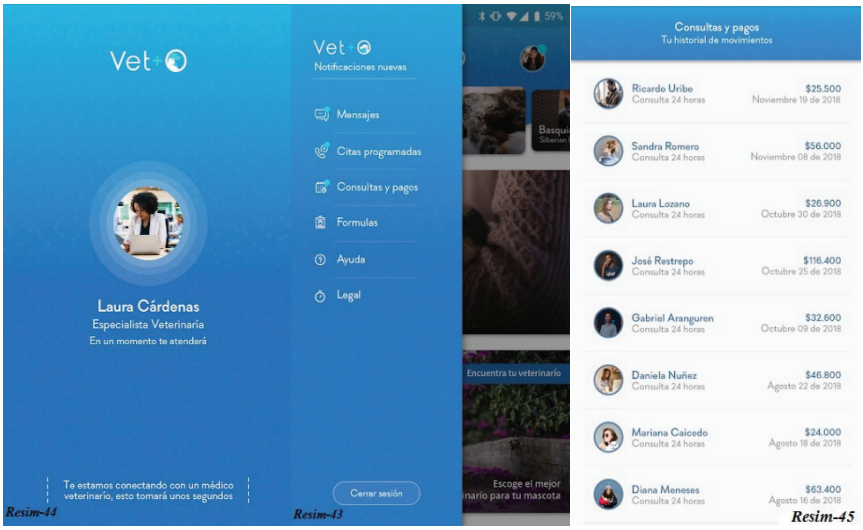

Uygulama, aslında klinisyen veteriner hekimlerin ve SmartVet kullanıcı girişi ve şifresi alan hasta sahiplerinin birlikte kullanabildiği, ilgililer tarafından profil oluşturularak tıraş, muayene, operasyon ihtiyaçlarına göre randevu alabilme imkanı veren bir programdır. Ayrıca bu sistemden sorumlu hekim, hastaya ait laboratuvar sonuçlarını da görüntüleyip hasta hakkında önceden girilmiş bazı bilgilere de ulaşabilmektedir.*(Resim-39)*. ***Arkadaşlarım*** bölümünde ise *(Resim-40)* hasta sahibi kendi evcil hayvanının bilgilerini girerek bir profil oluşturabilir. ***Randevularım*** kısmında ise, *(Resim-41)* devam eden ya da bitmiş tüm randevulara erişim imkânı verilir (SmartVet, 2020).

### 4.2. Vet+O




*Resim-42*

Vet+O, android işletim sisteminde ücretsiz online hizmet veren bir uygulamadır. Vet+O günün 24 saati veteriner hekimlere online erişim imkanı sunar. Ayrıca evcil hayvanınızın profilini oluşturmanıza ve uygulama içinde klinik geçmişinize sahip çıkabilmenize olanak sağlar.




***Veteriner hekimden tavsiyeler*** görüntülü görüşme yoluyla yapılmaktadır. Hasta sahibinin evcil hayvanın semptomlarını tanımlaması sonucu hastanın durumu hakkında bilgi edinebilir. Bu sayede yüz yüze klinik desteğe gereksinim olup olmadığı belirlenir. Ayrıca evcil hayvanlarla yaşayan birçok insan için ortaya çıkan basit ve sık sorulan soruların çözümüne de imkan tanır. Sonuçta program hasta sahibinin hayvanına ait bilgileri girmesiyle aşı, parazit ve kontrol işlerine dair hasta sahibine yardımcı olmaktadır. Ayrıca bu uygulama ile veteriner hekim yapmış olduğu danışmanlık hizmetlerinin ödemesini sistem üzerinden alabilmektedir (Vet+O, 2020).

**Sonuç**

Her an teknolojinin hayatımıza biraz daha girdiği bu günün dünyasında veteriner hekimlikte kullanılan mobil uygulamaların sayısı da gittikçe artmaktadır. Bunlar hekimlere, öğrencilere ve hasta sahiplerine çeşitli imkân ve kolaylıklar sunmaktadır. Mobil asistanların hekime bulunduğu her durum ve şartta bilgi verici ve hatırlatıcı olanaklar sağladığı bir takım işlerini daha hızlı ve daha doğru yaptırdığı bir gerçektir. Bu sebeple yapılan işin hatasız ya da az hatayla bitirilmesi, vaktinde yapılan planlama ve hatırlatmalar sayesinde meydana gelebilecek geri dönüşü olmayan sorunların baştan giderilmesi çok önemlidir. Ayrıca pratik uygulama desteğiyle bilgi tazeleme, kendi kendini sınav yapma ve kontrol etme imkânlarının verilmesi de başka bir avantajdır. Şimdi tüm dünyada ortaya çıkan *Corona Virus Pandemisi* nedeniyle *Eğitim-Öğretim* sık sık kesintiye uğramakta bilhassa uygulamalı eğitimlerde uygulama yetersizliklerine yol açmaktadır. İşte tam bu noktada yazılımlar sayesinde üç ya da dört boyutlu bazı simulasyonların sanki hasta yanındaymış gibi verilmesi karşıdakinin bilgi seviyesini artırmaktadır. Böylece kişi daha anlamlı daha kalıcı öğrenme şansı yakalamaktadır. Ya da hasta sahibi evde oturduğu yerde dışarı çık-

madan hastasına müdahale imkanı bulabilmektedir. Bu tür desteklerin ve uygulamaların uzaktan internet yoluyla yapılması daha az maliyetle daha etkili iş olanağı sunmakta, bu sayede programların popülaritesi giderek artmaktadır. Mobil hesaplama uygulamaları da yıllarca büyük emekler harcanarak ortaya konulmuş daha pratik ve daha isabetli hesap yapma imkânını da vermektedir. Klinik destek sistemlerinde hala birtakım geliştirmelere ihtiyaç duyulsa da şuan ki haliyle de oldukça başarılı çalışmalar vardır.

Veteriner hekimlik hem hayvan, hem de insan sağlığını koruması açısından çok önemli bir meslektir. Onu bir adım öteye taşıyıp çağın şartlarına uydurmak, gerek bizlere ve gerek sonraki nesillere düşen en büyük ödevdir. İşte bu çalışma, veteriner hekimlerin ve eğitimlerine devam eden genç öğrencilerin süper hızla ilerleyen mobil teknoloji dünyasından haberdar olmalarını sağlamak, bir farkındalık oluşturup mesleki hayatlarına bir ışık tutmak ve küçük de olsa bir katkıda bulunmak niyetiyle hazırlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Veteriner App, mobil, pratik, uygulama, destek

**TEŞEKKÜR**

Bu çalışmada Bingöl Üniversitesi Veteriner Fakültesi öğrencisi Ahmet AVCI'ya yapmış olduğu değerli katkılarından dolayı teşekkürü bir borç bilirim.

## KAYNAKÇA

1- VetAsistanı Uygulaması (2020), Google Play Store, https://play.google.com/store/apps/details?id=myazgan.vethek.com.vetasistani adresinden alındı.

2- DataVet Uygulaması (2020), Google Play Store,, https://play.google.com/store/apps/details?id=com.evet.hasvet.vetdata adresinden alındı.

3- MSD Vet Manual Uygulaması (2020), Google Play Store, https://play.google.com/store/apps/details?id=com.msd.veterinary adresinden alındı.

4- Vet Books Uygulaması (2020), Google Play Store, https://play.google.com/store/apps/details?id=com.vet.books adresinden alındı.

5- 3D Cat Anatomy Uygulaması (2020), Google Play Store, https://play.google.com/store/apps/details?id=com.biosphera.catanatomy adresinden alındı.

6- Vet Calculator Plus Uygulaması (2020), Google Play Store, https://play.google.com/store/apps/details?id=com.VetApps.VetCalcPlus adresinden alındı.

7- VetList Uygulaması (2020), Google Play Store, https://play.google.com/store/apps/details?id=vetside.com.ihnuzarx.vetlist adresinden alındı.

8- SmartVET Uygulaması (2020), Google Play Store, https://play.google.com/store/apps/details?id=com.evet.smartvet adresinden alındı.

9- Vet+O Uygulaması (2020), Google Play Store, https://play.google.com/store/apps/details?id=co.com.veto adresinden alındı.

10- Caroline M. A., Landon B., Taylor D., Jordan E., Ashley M., Meredith T. R., Kayla J. S. and Vincent S. G. (2015), *Mobile Technology in Veterinary Clinical Medicine*, Journal of Veterinary Medical Research, 2(1): 1017.

11- Darrell W. (2012), *How Mobile Devices are Transforming Healthcare*, Center for Technology Innovation at Brookings, Number 18, May, p.1-11.

12- Chaudhary, C., Albertson, J., Andrews, C., Anglin, A., Bulloch, L., Dennison, T., Elder, J., Holliday, C., Lyron, C., Smith, E., Smith, R. and Gallicchio, V. (2014), "Impact of Mobile Devices on Clinical Laboratory Data", Focus on Creative Inquiry 12.

13- Bilgi Teknolojileri ve İletişim Kurumu-BTK (2018), "Türkiye Elektronik Haberleşme Sektörü 2018 Yılı 1. Çeyrek Pazar Verileri Raporu", https://www.btk.gov.tr/pazar-verileri.

14- Sayan Ö. F. (2018), "Bilgi ve İletişim Sektörü Uçsuz Bucaksız Bir Yol", Yeni Teknolojiler Semineri, https://www.btk.gov.tr/haberler/bilgi-ve-iletisim-sektoru, adresinden alındı.

15- Özata M., Aslan Ş. (2004), Klinik Karar Destek Sistemleri ve Örnek Uygulamalar, Kocatepe Tıp Dergisi, 5: 11 – 17.

# Bölüm 16

## SÜT DİŞLERİNDE LEZYON STERİLİZASYONU VE DOKU ONARIMI

*Merve CANDAN*[1]

1 MERVE CANDAN, Uzman Diş Hekimi, Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı, Sivas

Çocuk hastalarda pulpa tedavilerinin amacı; pulpa enfeksiyonunu hafifletmek, diş ile ilişkili semptomları gidermek ve sonunda dişi korumaktır. Çünkü süt dişleri, fizyolojik olarak kendilerinden sonra gelecek olan daimi dişler için potansiyel yer sağlamaktadırlar ve "en iyi yer tutucular" olarak tanımlanırlar (Kratunova ve Silva, 2018). Süt dişlerinin ağızdaki idamesi, ark formunun, estetiğin, fonksiyonun, çiğnemenin ve daimi dişlerin normal sürmesinin gelişmesi için zorunludur. Erken kayıpları ise, kalıcı dişler için ektopik erüpsiyon ve yer kaybı, konuşmada değişiklik gibi çeşitli sorunlara sebep olabilir. Bu nedenle çürük ve/veya enfekte süt dişlerinin çekimleri mümkün olduğunca ertelenmeli ve tedavi edilmeye çalışılmalıdır (Reddy ve diğerleri, 2017). Süt dişlerinde çekim kararı, oklüzal büyüme ve gelişimin yanı sıra pulpa tedavisinin potansiyel sonuçları da göz önünde bulundurularak alınmalıdır.

Endodontik tedavi sırasında nekrotik pulpalı süt dişlerinin geleneksel kimyasal-mekanik preparasyonunu engelleyen faktörlere, kök kanallarının mikrobiyolojik ve morfolojik karmaşıklığı ve çocukların kooperasyon eksikliği örnek verilebilir (Sousa ve diğerleri, 2011). Özellikle koopere olmayan çocuklardaki davranış yönetimi sorunları nedeniyle, çocuk diş hekimliğinde çok seanslı tedaviler ideal görünmemekte olup, tek seans tedavilerin tercih edilmesi düşünülebilir.

Tek seanslı tedavilerde, kanal içi ilaç olarak kullanılan antibiyotik kombinasyonunun, $Ca(OH)_2$ gibi tek bir ajandan daha iyi olduğu bildirilmiştir (Dutta ve diğerleri, 2017). Dentin, pulpa ve periapikal lezyonların dezenfeksiyonu için antibiyotik kombinasyonunun kullanıldığı ve herhangi bir mekanik preparasyonun yapılmadığı lezyon sterilizasyonu ve doku onarımı (LSDO) tekniği böylesi durumlarda tercih edilebilir. Bu tedavi yöntemi, kötü prognozlu enfekte / devital süt dişleri için uygun bir tedavi yöntemi olabilir ve dişlerin doğal yer tutucu olarak ağız boşluğunda bir süre daha kalmasını sağlayabilir (Grewal, Sharma ve Chawla, 2018; Nakornchai, Banditsing ve Visetratana, 2010). LSDO tedavisi koopere olmayan genç hastalarda ve özellikle engelli çocuklarda iyi bir tedavi seçeneğidir (Rai ve diğerleri, 2019). Bu tedavide mekanik enstrümantasyon yapılmadığı için, kök kanallarının çok fazla genişletilmesi ve periapikal dokuların gereksiz tahrişi önlenmiş olur. Ayrıca hastanın koltukta geçirdiği süre kısalır ve yalnızca bir tedavi seansı gerektirir (Nanda, Koul, Srivastava, Upadhyay ve Dwivedi, 2014).

Antibiyotikler, bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde hekimler tarafından kullanılan değerli bir tamamlayıcıdır. Sağlık alanında antibiyotikler, sistemik ve topikal uygulama yollarıyla uzun yıllardır kullanılmaktadır. Endodontik tedavi sırasında ise, antibiyotikler sistemik olarak (ağızdan ve / veya parenteral olarak) veya lokal olarak (yani irriganlar veya direkt olarak diş içine) uygulanabilir (Mohammadi ve Abbott, 2009). Diş hekimliği

alanında özellikle alveol kemiğin kronik enfeksiyonları, nekrotik dişlerle ilişkilidir ve ilgili dişin pulpa boşluğuna hiçbir kan desteği ulaşmadığından, sistemik olarak uygulanan antibiyotikler, kök kanalına ihmal edilebilir bir konsantrasyonda ulaşabilir ve bu durumda tedavi sağlanamaz (Nanda ve diğerleri, 2014). Sistemik antibiyotik uygulaması, hastanın doz rejimlerine uymasına, mide-bağırsaklardan emilmesine ve ilacı enfekte bölgeye gönderebilmek için dolaşım sistemi yoluyla dağıtılması esaslarına dayanır. Bu nedenle, antibiyotiklerin etki etmesi için enfeksiyonlu bölgede normal bir kan akımına ihtiyaç duyulur, ancak bu durum, nekrotik pulpalı dişlerde sağlanamamaktadır (Mohammadi ve Abbott, 2009). Sistemik uygulama sonrası olası yan etki riski, nekrotik pulpasız dişlerde ve periradiküler dokularda sistemik antibiyotiklerin etkisizliği sebebiyle, lokal antibiyotik uygulamaları endodontide daha etkili bir yöntem olabilir. Sato ve ark.'nın çalışmaları, ilaç kombinasyonlarının dişlere topikal olarak uygulanmasıyla enfekte kök dentininin sterilize edilebileceğini göstermektedir (Sato, Ando-Kurihara, Kota, Iwaku ve Hoshino, 1996).

## LSDO TEDAVİSİNİN ENDİKASYON VE KONTRENDİKASYONLARI

LSDO tedavisinin endikasyon ve kontrendikasyonları Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1:** *LSDO tedavisinin endikasyon ve kontrendikasyonları (Goswami, 2018)*

| Endikasyonlar | Kontrendikasyonlar |
|---|---|
| • Grade I ve II mobiliteye sahip dişler | • Üçlü antibiyotik patının içerisindeki herhangi bir ilaca duyarlılığı veya alerjisi olan hasta |
| • Apse varlığı | • Aşırı internal ya da eksternal kök rezorpsiyonunun varlığı |
| • Sinüs yolunun varlığı | • Düşme zamanı yaklaşan süt dişi |
| • Furkasyon alanında radyolüsensinin varlığı | • Perfore pulpal zemin |
| • Hemofilik hastada nekrotik süt dişleri | • Alttaki diş germini de içeren furkasyon alanındaki aşırı kemik kaybı |
| • Nekrotik pulpa ve tam olarak oluşmamış köklere sahip immatür süt dişleri | • Kron restorasyonu yapılamayacak durumda olan daimi dişler |

## PATIN İÇERİĞİ VE HAZIRLANMASI

Kök kanal duvarlarındaki enfekte dentinin derin tabakalarında bulunan bakterilerin çoğunluğu zorunlu anaeroplar olduğundan, oral bölgelerde yaygın olan anaeroblara karşı geniş bakterisidal spektruma sahip metronidazol, antibiyotik patı için öncelikli olarak tercih edilmiştir (Ingham,

Selkon ve Hale, 1975). Ancak ilgili bölgedeki bazı bakterilerin metronidazole dirençli olması nedeniyle; tüm bakterilerin eliminasyonunun sağlanabilmesi için metronidazole, siprofloksasin ve minosiklin gibi diğer iki antibakteriyel ilaç eklenmiştir (Sato ve diğerleri, 1996). Makrogol ve propilen glikol (MP) ile karıştırılarak hazırlanan bu antibiyotik patı 3Miks-MP olarak adlandırılmıştır (Takushige, Cruz, Asgor Moral ve Hoshino, 2004). 3Miks-MP'nin içeriğindeki antibiyotiklerin türü, etkili olduğu mikroorganizmalar ve etki mekanizmaları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Topikal antibiyotiklerin uygulaması sırasında, düşük bir dozun, kısa bir süre için verilmesi tavsiye edilmiştir. Böylelikle oluşabilecek herhangi bir sistemik yan etki riski en aza indirilebilir, ancak prensip olarak antibiyotik uygulaması mümkünse sınırlandırılmalıdır (Sato ve diğerleri, 1996). LSDO tedavisinde uygulanan ilaçların hacimleri küçük olmasına ve herhangi bir yan etkileri bildirilmemesine rağmen, ilaçların uygulanacağı çocuklar kimyasallara veya antibiyotiklere duyarlıysa dikkatli olunmalıdır. Diş hekimleri lokal veya sistemik ilaçları reçete ederken bu durumu göz önünde bulundurmalıdır (Takushige ve diğerleri, 2004).

**Tablo 2:** *3Miks-MP'nin içeriğindeki antibiyotiklerin türü, etkili olduğu mikroorganizmalar ve etki mekanizması (Montero-Miralles ve diğerleri, 2018)*

| Antibiyotikler | Türü | Etkili olduğu mikroorganizmalar | Etki mekanizması |
|---|---|---|---|
| Metronidazol | Nitroimidazol bileşiği | Anaerobik kokların yanı sıra gram negatif ve gram pozitif basillere karşı güçlü antibakteriyel aktivite, geniş spektrumlu, bakterisidal etki | Bakteri hücre zarına nüfuz ederek, çekirdeğe ulaşır. Burada DNA'ya bağlanıp, DNA'nın sarmal yapısını bozarak hücre ölümüne sebep olur. |
| **Minosiklin** | Yarı sentetik tetrasiklinin türevi | Çoğu spiroket ve birçok anaerobik ve fakültatif bakteri dahil olmak üzere hem gram pozitif hem de gram negatif mikroorganizmalara karşı etkili, bakteriyostatik etki | Dış zardan pasif difüzyonla bakteri hücrelerini istila eder, ardından iç zardan aktif olarak taşınır. Ribozom yüzeylerine ulaşarak, protein sentezini inhibe eder. |
| **Siprofloksasin** | Sentetik florokinolon grubuna ait | Gram negatif patojenlere karşı çok güçlü aktiviteye sahip ancak aktivitesi gram pozitif bakterilere karşı sınırlı, çoğu anaerobik bakteri siprofloksasine dirençli, bakterisidal etki | Bakteri çekirdeklerinde DNA girazı inhibe eder, DNA'yı eksonükleazlarla bozar. |

***Antibiyotik Patının Hazırlanışı***

Çeşitli ilaç kombinasyonlarının tercih edilebildiği LSDO tedavisinde antibiyotik patı hazırlanırken;

1. Ticari olarak satılan ilaçların kapsülleri çıkarılır veya enterik kaplamaları bistüri yardımıyla kazınarak temizlenir.

2. İlaçların her biri porselen havan - havaneli kullanılarak toz haline getirilir.

3. Işık ve nem maruziyetinin önlenmesi için, toz haline getirilen ilaçlar sıkıca kapatılmış porselen bir kapta saklanır. Porselen kap içerisindeki her ilaç ayrı ayrı yaklaşık 16 °C'lik sıcaklıkta buzdolabında saklanmalıdır (Takushige ve diğerleri, 2004). Bununla birlikte antibiyotik patının, kullanımdan hemen önce taze olarak hazırlanması öncelikle tercih edilmelidir.

3Miks-MP'nin hazırlanırken (Takushige ve diğerleri, 2004); toz haline getirilen siprofloksasin (Ciproxan®, Bayer-Japonya, Osaka, Japonya), metronidazol (Trichocide®, GreenCross, Osaka, Japonya) ve minosiklin, (1: 3: 3 oranında) karıştırıldıktan sonra elde edilen ilaç karışımı, makrogol (M; Solbase®, Meiji, Tokyo, Japonya) ve propilen glikol (P) ile karıştırılarak pat haline getirilmiştir. Ayrıca bu antibiyotiklerin eşit miktarlarda (1:1:1 oranında) karıştırılarak hazırlanan patlar da, çalışmalar da mevcuttur (Nakornchai ve diğerleri, 2010).

**KLİNİK UYGULAMA**

Süt dişlerinde LSDO tedavisinin klinik sonuçlarını değerlendirmek için yapılan bir araştırmada, fizyolojik kök rezorpsiyonu olan veya olmayan süt dişlerinin, LSDO tedavisi ile başarılı bir şekilde tedavi edildiği bulunmuştur (Takushige ve diğerleri, 2004).

LSDO tedavisinin klinik uygulama aşamaları şu sıralamayı takip eder (Takushige ve diğerleri, 2004):

1. İlgi dişe anestezi uygulanır.

2. Dişin rubberdam ile izolasyonu sağlanır.

3. Çürük temizlenir.

4. Endodontik giriş kavitesi açılır.

5. Nekrotik pulpa ve varsa önceki restorasyon kaldırılmalıdır.

6. Giriş kavitesinin duvarları % 35 fosforik asit solüsyonu ile kimyasal olarak temizlenmelidir. Kavitenin % 2.5 sodyum hipokloritle yıkandığı çalışmalar da mevcuttur (Nakornchai ve diğerleri, 2010).

7. Kanal ağızları antibiyotik patının yerleştirilmesi için, çapı 1 mm ve derinliği 2 mm olacak şekilde genişletilmelidir.

8. Kanama varsa, % 10 sodyum hipoklorit emdirilmiş pamuk peletler uygulanarak kanama kontrol edilmelidir.

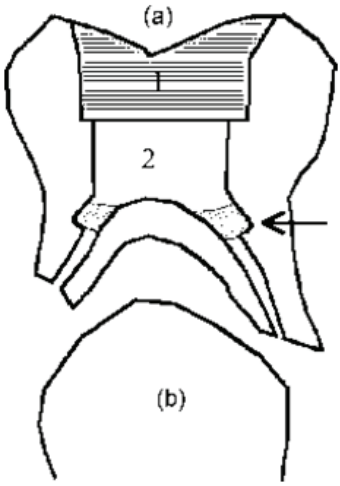
9. Kavite steril kuru pamuk peletler yardımıyla kurulanmalıdır.

10. Genişletilen kanal ağızları 3Miks-MP ile yarıya kadar doldurulmalıdır. Uygun boyutta genişletme yapılamadıysa, pulpal zemin eşdeğer miktarda 3Miks-MP kaplanmalıdır.

11. Cam iyonomer siman kaide ile kapatıldıktan sonra ve direkt olarak rezin esaslı bir dolgu materyaliyle restorasyonu yapılmalıdır. İlgili diş tercihen paslanmaz çelik kronla kaplanabilir (Arangannal, Muthiah, Jeevarathan ve Sankar, 2019; Lokade, Thakur, Singhal, Chauhan ve Jayam, 2019; Nakornchai ve diğerleri, 2010).

Smear tabakasının kaldırılması, dentin tübüllerini açar, intrakanal ilacın dentin içerisine doğru nüfuz etmesine ve intratübüler mikroorganizmaları ortadan kaldırmasına izin verebilir (Foster, Kulild ve Weller, 1993). Ayrıca özellikle pulpa nekrozu, tedavi öncesi klinik semptomları veya periapikal/inter radiküler radyolüsensisi olan vakaların süt dişi pulpektomilerinde faydalı olduğu gösterilmiştir (Barcelos, Tannure, Gleiser, Luiz ve Primo, 2012). Doksisiklinin, kökün servikal ve orta 1/3'lük kısmından smear tabakasının kaldırılmasında etkili olduğu bulunmuştur (Santos Felippe, Vitor, Cristina ve Tadeu, 2010).

Lokade ve ark. radiküler pulpanın çıkarıldığı veya çıkarılmadığı LSDO tekniklerinin başarılarının klinik ve radyografik olarak farklı olmadığını bildirmişlerdir (Lokade ve diğerleri, 2019). Bir diğer çalışmada da benzer şekilde, sadece nekrotik koronal pulpanın çıkarıldığı vakalarla, hem nekrotik koronal hem de tüm erişilebilir radiküler pulpa dokusunun çıkarıldığı vakalar karşılaştırılmış olup, her iki tedavi şekli de klinik ve radyografik açıdan başarılı bulunmuştur. Ancak, hem nekrotik koronal, hem de tüm erişilebilir radiküler pulpa dokusunun çıkarıldığı vakalarda, sadece nekrotik koronal pulpanın çıkarıldığı vakalara kıyasla daha yüksek klinik ve radyografik başarı izlenmiştir (Prabhakar, Sridevi, Raju ve Satish, 2008).




**Şekil 1:** *Enfekte süt dişleri için LSDO 3Miks-MP şeması (a) Fizyolojik kök rezorpsiyonlu süt dişi: 1-Direkt yöntemle yapılan rezin inleyin rezin siman ile sabitlenmesi, 2-Cam iyonomer siman kaide, 3-Hazırlanan ilaç kavitesindeki 3Miks-MP (b) Sürecek olan daimi diş (Takushige ve diğerleri, 2004)*

## *KULLANILAN PAT KOMBİNASYONLARI*

Kök kanal enfeksiyonunun karmaşıklığından dolayı, herhangi tek bir antibiyotiğin kanalın sterilizasyonunu sağlama olasılığı düşük olduğundan, kompleks bir flora ile mücadele etmek ve dirençli bakteri suşlarının gelişme olasılığını azaltmak için kombine edilen ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır. Siprofloksasin-metronidazol-minosiklin kombinasyonu veya 3Miks olarak adlandırılan üçlü antibiyotik patı, süt dişlerinin kök kanal dezenfeksiyonu için kullanılır (Rafatjou, Yousefimashouf, Farhadian ve Afzalsoltani, 2019).

Enfekte kök kanallarında kalan mikroorganizmalar bu ilaç kombinasyonlarıyla, özellikle de kök kanalı irriganlarının ulaşamadığı alanlardakilerini etkili bir şekilde ortadan kaldırabilir. Ayrıca, pat haline getirirken kullanılan aracı, bu ilaçların dentine etkili bir şekilde nüfuz etmesine ve böylece kalan bakterileri öldürmesine yardımcı olabilir. İn-vitro koşullarda boyayıcı madde, kök kanallarına propilen glikol aracılığıyla uygulandığında, boyanın dentin tübüllerine nüfuz edebildiği kanıtlanmıştır. Propilen glikol ile boya penetrasyon alanı ve derinliği, damıtılmış suya nazaran önemli ölçüde daha büyük bulunmuştur (Cruz, Kota, Huque, Iwaku ve Hoshino, 2002). Ayrıca makrogol ve propilen glikol (MP) ile hazırlanan üçlü antibiyotik patı, distile su ile hazırlanan üçlü antibiyotik patına kıyasla daha az asidik ve daha az sitotoksik bulunmuştur (Faria ve diğerleri, 2018). Dolayısıyla, bu ilaçların kök kanallarına hangi aracıyla gönderildiği de önem teşkil etmektedir.

Süt dişlerinde gentamisin, amoksisilin ve metronidazol (GAM) kombine antibiyotik patı kullanılan LSDO tekniğinin, geleneksel pulpektomiye karşı etkinliğinin araştırıldığı in-vivo çalışmada, GAM'ın kullanıldığı LSDO tekniğinin geleneksel pulpektomiye alternatif olabileceği gösterilmiştir (Parakh ve Shetty, 2019).

Siprofloksasin-metronidazol-minosiklin kombinasyonu veya siprofloksasin-ornidazol-minosiklin kombinasyonunun kullanılmasının, geleneksel pulpektomiye iyi bir alternatif olabileceği gösterilmiştir (Nanda ve diğerleri, 2014; Pinky, Shashibhushan ve Subbareddy, 2011).

Arangannal ve ark. ilaç kombinasyonunda minosiklin yerine doksisiklinin de tercih edilebileceğini ve böylelikle daha yüksek klinik ve radyografik başarı sağlanabileceğini bildirmişlerdir (Arangannal ve diğerleri, 2019). Minosiklin yerine klindamisinin kullanıldığı klinik çalışmada ise, 12 aylık klinik ve radyografik takiplerin ardından, nekrotik pulpalı süt dişlerinin siprofloksasin, metronidazol ve minosiklinden oluşan bir antibiyotik karışımı veya siprofloksasin, metronidazol ve klindamisinden oluşan bir antibiyotik karışımı ile tedavi edilebileceği ve her iki antibakteriyel ilaç kombinasyonunun da kök rezorpsiyonunun derecesine bakılmaksızın, süt dişlerinin endodontik tedavisinde kullanılabileceği gösterilmiştir (Raslan, Mansour ve Assfoura, 2017). Ayrıca klindamisin ile hazırlanan üçlü antibiyotik patının, minosiklinle hazırlanan üçlü antibiyotik patına kıyasla, in-vitro koşullarda, dişlerde daha az koronal renk değişikliğine sebep olduğu bildirilmiştir (Venkataraman, Singhal, Tikku ve Chandra, 2019).

38 vakanın değerlendirildiği bir çalışmada, nekrotik pulpaya sahip süt molar dişlerinde CTZ (kloramfenikol, tetrasiklin, çinko oksit öjenol) patı kullanılarak yapılan LSDO tedavisinin mükemmel klinik başarı ve iyi radyografik sonuçlar gösterdiği bildirilmiştir (de Deus Moura ve diğerleri, 2016). Tetrasiklin-kloramfenikol-çinko oksit patı ve ornidazol-siprofloksasin-sefaklor patının süt dişlerinin endodontik tedavisinde etkili bir alternatif seçenek olarak kullanılma potansiyeline sahip olduğu söylenmiştir (Doneria, Thakur, Singhal ve Chauhan, 2017; Lokade ve diğerleri, 2019). Esas olarak çinko oksit içeren, amoksisilin, siprofloksasin ve metronidazol ile birleştirilen Z-Mix patının kabul edilebilir düzeyde sitotoksisite gösterdiği, kök apeksine kadar nüfuz edebildiği ve antimikrobiyal özellikler gösterdiği bildirilmiştir (Tasanarong, Dechatiwongse Na Ayudhya, Techanitiswad ve Koontongkaew, 2016). Ayrıca Jaya ve ark.'ları 24 aylık takipleri sonucunda periradiküler lezyonlu süt dişlerinin siprofloksasin, minosiklin ve tinidazol kombinasyonu kullanılarak korunabileceğini söylemişlerdir (Jaya, Praveen, Anantharaj, Venkataraghavan ve Rani, 2012).

## LSDO TEDAVİSİ İLE GELENEKSEL KANAL TEDAVİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Yapılan bir çalışma (Grewal ve diğerleri, 2018) LSDO tedavisinin, kök uzunluğunun üçte birini aşan kök rezorpsiyonuna sahip dişler, internal rezorpsiyon / furkasyon bölgesinde radyolusensinin varlığı ve sinüs/fistül ile ilişkili dişler gibi, kötü prognozlu çürük süt dişleri için kısa süreli bir tedavi seçeneği olduğunu söylese de, diğer bir çalışma (Takushige ve diğerleri, 2004) fizyolojik kök rezorpsiyonu olan veya olmayan periradiküler lezyonlara sahip süt dişlerinin LSDO tedavisi ile başarılı bir şekilde tedavi edildiğini bildirmiştir.

Trairatvorakul ve Detsomboonrat çalışmalarında, LSDO tedavisinin gösterdiği klinik başarıya (% 75) rağmen, 2 yıllık takip sonucu genel başarı (klinik ve radyografik değerlendirmesi) oranlarını (% 36.7) daha düşük bulmuşlar ve bu sebeple bu tedavinin uzun vadede geleneksel kanal tedavisinin yerini alamayacağını söylemişlerdir (Trairatvorakul ve Detsomboonrat, 2012). Ancak, LSDO ve geleneksel kanal tedavisi yaklaşımlarını ele alan meta-analiz, bir tedavinin diğerine üstünlüğünü gösterememiştir (Duarte ve diğerleri, 2020). Yine başka bir sistematik derleme, pulpal tutulumu olan süt dişlerinin tedavisinde, LSDO ve geleneksel kanal tedavisi(Vitapex)'nin başarıları arasında hiçbir fark olmadığı bulunmuştur (Agarwal, Bendgude ve Kakodkar, 2019).

2019 yılında, Maisto-Capurro patı ile yapılan geleneksel kanal tedavisi ile 3Miks-MP ile yapılan LSDO tedavisinin karşılaştırıldığı çalışmada, her iki tedavi de benzer klinik/radyografik sonuçlar sergilemiş olup, bu tedaviler arasında önemli klinik veya radyografik farklılık bulunamamıştır (Zacharczuk, Toscano, López ve Ortolani, 2019).

3Miks-MP uygulaması yapıldıktan sonra mekanik enstrümantasyon ve obturasyonun yapıldığı enfekte süt dişlerinin endodontik tedavisinde, geleneksel pulpektomi ve LSDO tedavisine kıyasla daha yüksek başarı elde edildiği bulunmuştur (Reddy ve diğerleri, 2017). Coll ve ark. 2020'de yayınladıkları meta-analizde, LSDO tedavisinin rezorbe kökleri olan süt dişleri için sınırlı endikasyonu olduğunu ve yakın takip gerektirdiğini bildirmişlerdir (Coll ve diğerleri, 2020).

## LSDO AVANTAJ VE DEZAVANTAJLARI

Avantajları (Goswami, 2018):

- Teknik kolay ve basit
- Tedavi süresi kısa
- Ekonomik
- Nispeten ağrısız

- Enstrümantasyona gerek yok
- Obtürasyona gerek yok
- Kullanılan malzemeler periapikal dokular için tahriş edici değil
- Formokrezol kullanımına gerek yok

Ayrıca, süt dişi kök uzunluğunun 1/3'ünden fazla kök rezorpsiyonu olan hastalara uygulanabilmesi, kök kanallarının aşırı genişletilmesinin önlenmesi ve enstrümantasyon yapılmadığı için kalıcı diş tomurcuğunun zarar görmesinin önlenebilmesi gibi avantajları da mevcuttur (Raslan ve diğerleri, 2017).

Dezavantajları:

- Üçlü antibiyotik patının içinde bulunan minosiklin, dişlerde renk değişikliği oluşturma etkisine sahiptir (Kahler ve Rossi-Fedele, 2016; Shokouhinejad, Khoshkhounejad, Alikhasi, Bagheri ve Camilleri, 2018). Bu renk değişikliği, ışıkla indüklenen reaksiyondan kaynaklanıyor olabilir. İlaç, şelasyon yoluyla kalsiyum iyonuna bağlanır ve mavimsi gri renk tonu ile çözünmeyen bir bileşik oluşturur (Goswami, 2018). Minosiklinin üçlü antibiyotik patlarına düşük konsantrasyonlarda olsa bile dahil edilmesinin, yine de gözle görülür bir diş renk değişikliğine neden olabileceği bildirilmiştir (Sabrah, Al-Asmar, Alsoleihat ve Al-Zer, 2020). Renklenme problemi minosiklinin başka bir antimikrobiyal ajanla değiştirilmesiyle çözümlenebilir (Venkataraman ve diğerleri, 2019).
- Sadece antibiyotik karışımı radyografide radyolusent görünür ve karışıma iyodoform eklenerek bu durumun üstesinden gelinebilir (Goswami, 2018).

Bununla birlikte enfektif endokardit riski taşıyan bir hastada, bu tedavi yöntemi önerilmemektedir. Ayrıca, kronik enfeksiyon odağının bırakıldığı durumda bu tedavinin olası komplikasyonları, hastaya zarar verme riski, kalıcı dişlerde gelişimsel anomali riski veya kist oluşumu gibi durumlar göz önünde bulundurulmalıdır (Nakornchai ve diğerleri, 2010; Sain ve diğerleri, 2018).

Sonuç olarak LSDO tedavisi, kooperasyonun kurulamadığı küçük çocuklarda, kök rezorpsiyonun varlığında nekrotik süt dişlerinin ağızdaki idamesi için tercih edilebilecek bir tedavi seçeneği olabilir. Yine de bu tedavinin uzun dönem sonuçlarının değerlendirilmesi ve nekrotik süt dişlerine uygulanan geleneksel kanal tedavisinin sonuçlarıyla karşılaştırılabilmesi için bu alanda yapılacak daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR:

Agarwal, S. R., Bendgude, V. D. ve Kakodkar, P. (2019). Evaluation of Success Rate of Lesion Sterilization and Tissue Repair Compared to Vitapex in Pulpally Involved Primary Teeth: A Systematic Review. Journal of conservative dentistry: JCD, 22(6), 510-515. doi:10.4103/JCD.JCD_76_20

Arangannal, P., Muthiah, G., Jeevarathan, J. ve Sankar, P. (2019). Lesion Sterilization and Tissue Repair in Nonvital Primary Teeth: An In vivo Study. Contemporary Clinical Dentistry, 10(1), 31-35. doi:10.4103/ccd.ccd_124_18

Barcelos, R., Tannure, P. N., Gleiser, R., Luiz, R. R. ve Primo, L. G. (2012). The influence of smear layer removal on primary tooth pulpectomy outcome: A 24-month, double-blind, randomized, and controlled clinical trial evaluation. International Journal of Paediatric Dentistry, 22(5), 369-381. doi:10.1111/j.1365-263X.2011.01210.x

Coll, J. A., Dhar, V., Vargas, K., Chen, C.-Y., Crystal, Y. O., AlShamali, S. ve Marghalani, A. A. (2020). Use of Non-Vital Pulp Therapies in Primary Teeth. Pediatric Dentistry, 42(5), 337-349.

Cruz, E. V., Kota, K., Huque, J., Iwaku, M. ve Hoshino, E. (2002). Penetration of propylene glycol into dentine. International Endodontic Journal, 35(4), 330-336. doi:10.1046/j.1365-2591.2002.00482.x

de Deus Moura, L. de F. A., de Lima, M. de D. M., Lima, C. C. B., Machado, J. I. A. G., de Moura, M. S. ve de Carvalho, P. V. (2016). Endodontic Treatment of Primary Molars with Antibiotic Paste: A Report of 38 Cases. The Journal of Clinical Pediatric Dentistry, 40(3), 175-177. doi:10.17796/1053-4628-40.3.175

Doneria, D., Thakur, S., Singhal, P. ve Chauhan, D. (2017). Comparative evaluation of clinical and radiological success of zinc oxide-ozonated oil, modified 3mix-mp antibiotic paste, and vitapex as treatment options in primary molars requiring pulpectomy: An in vivo study. Journal of the Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry, 35(4), 346-352. doi:10.4103/JISPPD.JISPPD_359_16

Duarte, M. L., Pires, P. M., Ferreira, D. M., Pintor, A. V. B., de Almeida Neves, A., Maia, L. C. ve Primo, L. G. (2020). Is there evidence for the use of lesion sterilization and tissue repair therapy in the endodontic treatment of primary teeth? A systematic review and meta-analyses. Clinical Oral Investigations, 24(9), 2959-2972. doi:10.1007/s00784-020-03415-0

Dutta, B., S Dhull, K., Das, D., Samir, P. V., K Verma, R. ve Singh, N.

(2017). Evaluation of Antimicrobial Efficacy of various Intracanal Medicaments in Primary Teeth: An in vivo Study. International Journal of Clinical Pediatric Dentistry, 10(3), 267-271. doi:10.5005/jp-journals-10005-1448

Faria, G., Rodrigues, E. M., Coaguila-Llerena, H., Gomes-Cornélio, A. L., Neto Angéloco, R. R., Swerts Pereira, M. S. ve Tanomaru Filho, M. (2018). Influence of the Vehicle and Antibiotic Formulation on Cytotoxicity of Triple Antibiotic Paste. Journal of Endodontics, 44(12), 1812-1816. doi:10.1016/j.joen.2018.09.009

Foster, K. H., Kulild, J. C. ve Weller, R. N. (1993). Effect of smear layer removal on the diffusion of calcium hydroxide through radicular dentin. Journal of Endodontics, 19(3), 136-140. doi:10.1016/S0099-2399(06)80508-X

Goswami. (2018). Lesion sterilization and tissue repair in pediatric dentistry. SRM Journal of Research in Dental Sciences, 9(2), 79-82.

Grewal, N., Sharma, N. ve Chawla, S. (2018). Comparison of resorption rate of primary teeth treated with alternative lesion sterilization and tissue repair and conventional endodontic treatment: An in vivo randomized clinical trial. Journal of the Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry, 36(3), 262-267. doi:10.4103/JISPPD.JISPPD_140_17

Ingham, H. R., Selkon, J. B. ve Hale, J. H. (1975). The antibacterial activity of metronidazole. The Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 1(4), 355-361. doi:10.1093/jac/1.4.355

Jaya, A. R., Praveen, P., Anantharaj, A., Venkataraghavan, K. ve Rani, P. S. (2012). In vivo evaluation of lesion sterilization and tissue repair in primary teeth pulp therapy using two antibiotic drug combinations. The Journal of Clinical Pediatric Dentistry, 37(2), 189-191. doi:10.17796/jcpd.37.2.e5131jp6m1w33v66

Kahler, B. ve Rossi-Fedele, G. (2016). A Review of Tooth Discoloration after Regenerative Endodontic Therapy. Journal of Endodontics, 42(4), 563-569. doi:10.1016/j.joen.2015.12.022

Kratunova, E. ve Silva, D. (2018). Pulp therapy for primary and immature permanent teeth: An overview. General Dentistry, 66(6), 30-38.

Lokade, A., Thakur, S., Singhal, P., Chauhan, D. ve Jayam, C. (2019). Comparative evaluation of clinical and radiographic success of three different lesion sterilization and tissue repair techniques as treatment options in primary molars requiring pulpectomy: An in vivo study. Journal of the Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry, 37(2), 185-191. doi:10.4103/JISPPD.JISPPD_6_19

Mohammadi, Z. ve Abbott, P. V. (2009). On the local applications

of antibiotics and antibiotic-based agents in endodontics and dental traumatology. International Endodontic Journal, 42(7), 555-567. doi:10.1111/j.1365-2591.2009.01564.x

Montero-Miralles, P., Martín-González, J., Alonso-Ezpeleta, O., Jiménez-Sánchez, M. C., Velasco-Ortega, E. ve Segura-Egea, J. J. (2018). Effectiveness and clinical implications of the use of topical antibiotics in regenerative endodontic procedures: A review. International Endodontic Journal, 51(9), 981-988. doi:10.1111/iej.12913

Nakornchai, S., Banditsing, P. ve Visetratana, N. (2010). Clinical evaluation of 3Mix and Vitapex as treatment options for pulpally involved primary molars. International Journal of Paediatric Dentistry, 20(3), 214-221. doi:10.1111/j.1365-263X.2010.01044.x

Nanda, R., Koul, M., Srivastava, S., Upadhyay, V. ve Dwivedi, R. (2014). Clinical evaluation of 3 Mix and Other Mix in non-instrumental endodontic treatment of necrosed primary teeth. Journal of Oral Biology and Craniofacial Research, 4(2), 114-119. doi:10.1016/j.jobcr.2014.08.003

Parakh, K. ve Shetty, R. M. (2019). Evaluation of Paste Containing Gentamicin, Amoxicillin and Metronidazole in Endodontic Treatment of Primary Molars in Vivo. The Chinese journal of dental research: The official journal of the Scientific Section of the Chinese Stomatological Association (CSA), 22(1), 57-64. doi:10.3290/j.cjdr.a41776

Pinky, C., Shashibhushan, K. K. ve Subbareddy, V. V. (2011). Endodontic treatment of necrosed primary teeth using two different combinations of antibacterial drugs: An in vivo study. Journal of the Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry, 29(2), 121-127. doi:10.4103/0970-4388.84684

Prabhakar, A. R., Sridevi, E., Raju, O. S. ve Satish, V. (2008). Endodontic treatment of primary teeth using combination of antibacterial drugs: An in vivo study. Journal of the Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry, 26 Suppl 1, S5-10.

Rafatjou, R., Yousefimashouf, R., Farhadian, M. ve Afzalsoltani, S. (2019). Evaluation of the antimicrobial efficacy of two combinations of drugs on bacteria taken from infected primary teeth (in vitro). European Archives of Paediatric Dentistry: Official Journal of the European Academy of Paediatric Dentistry, 20(6), 609-615. doi:10.1007/s40368-019-00446-4

Rai, R., Shashibhushan, K. K., Babaji, P., Chandrappa, P. M., Reddy, V. R. ve Ambareen, Z. (2019). Clinical and Radiographic Evaluation of 3Mix and Vitapex as Pulpectomy Medicament in Primary Molars: An In Vivo Study. International Journal of Clinical Pediatric Dentistry, 12(6),

532-537. doi:10.5005/jp-journals-10005-1686

Raslan, N., Mansour, O. ve Assfoura, L. (2017). Evaluation of antibiotic mix in Non-instrumentation Endodontic Treatment of necrotic primary molars. European Journal of Paediatric Dentistry, 18(4), 285-290. doi:10.23804/ejpd.2017.18.04.04

Reddy, G. A., Sridevi, E., Sankar, A. S., Pranitha, K., Gowd, M. J. S. P. ve Vinay, C. (2017). Endodontic treatment of chronically infected primary teeth using triple antibiotic paste: An in vivo study. Journal of Conservative Dentistry, 20(6), 405. doi:10.4103/JCD.JCD_161_17

Sabrah, A. H. A., Al-Asmar, A. A., Alsoleihat, F. ve Al-Zer, H. (2020). The discoloration effect of diluted minocycline containing triple antibiotic gel used in revascularization. Journal of Dental Sciences, 15(2), 181-185. doi:10.1016/j.jds.2019.06.005

Sain, S., J, R., S, A., George, S., S Issac, J. ve A John, S. (2018). Lesion Sterilization and Tissue Repair-Current Concepts and Practices. International Journal of Clinical Pediatric Dentistry, 11(5), 446-450. doi:10.5005/jp-journals-10005-1555

Santos Felippe, M. C., Vitor, C., Cristina, S. ve Tadeu, W. (2010). Removal of intracanal smear layer by doxycycline: SEM analysis. Australian Endodontic Journal: The Journal of the Australian Society of Endodontology Inc, 36(2), 64-69. doi:10.1111/j.1747-4477.2009.00191.x

Sato, I., Ando-Kurihara, N., Kota, K., Iwaku, M. ve Hoshino, E. (1996). Sterilization of infected root-canal dentine by topical application of a mixture of ciprofloxacin, metronidazole and minocycline in situ. International Endodontic Journal, 29(2), 118-124. doi:10.1111/j.1365-2591.1996.tb01172.x

Shokouhinejad, N., Khoshkhounejad, M., Alikhasi, M., Bagheri, P. ve Camilleri, J. (2018). Prevention of coronal discoloration induced by regenerative endodontic treatment in an ex vivo model. Clinical Oral Investigations, 22(4), 1725-1731. doi:10.1007/s00784-017-2266-0

Sousa, D. L., Araújo, R., Pinto, D., Neto, J., Carvalho, C. ve Almeida, P. (2011). Antibacterial Effects of Chemomechanical Instrumentation and Calcium Hydroxide in Primary Teeth With Pulp Necrosis. Pediatric dentistry, 33, 307-11.

Takushige, T., Cruz, E. V., Asgor Moral, A. ve Hoshino, E. (2004). Endodontic treatment of primary teeth using a combination of antibacterial drugs. International Endodontic Journal, 37(2), 132-138. doi:10.1111/j.0143-2885.2004.00771.x

Tasanarong, P., Dechatiwongse Na Ayudhya, T., Techanitiswad, T. ve

Koontongkaew, S. (2016). Reduction of viable bacteria in dentinal tubules treated with a novel medicament (Z-Mix). Journal of Dental Sciences, 11(4), 419-426. doi:10.1016/j.jds.2016.06.006

Trairatvorakul, C. ve Detsomboonrat, P. (2012). Success rates of a mixture of ciprofloxacin, metronidazole, and minocycline antibiotics used in the non-instrumentation endodontic treatment of mandibular primary molars with carious pulpal involvement. International Journal of Paediatric Dentistry, 22(3), 217-227. doi:10.1111/j.1365-263X.2011.01181.x

Venkataraman, M., Singhal, S., Tikku, A. P. ve Chandra, A. (2019). Comparative analysis of tooth discoloration induced by conventional and modified triple antibiotic pastes used in regenerative endodontics. Indian Journal of Dental Research: Official Publication of Indian Society for Dental Research, 30(6), 933-936. doi:10.4103/ijdr.IJDR_782_18

Zacharczuk, G. A., Toscano, M. A., López, G. E. ve Ortolani, A. M. (2019). Evaluation of 3Mix-MP and pulpectomies in non-vital primary molars. Acta odontologica latinoamericana: AOL, 32(1), 22-28.

# Bölüm 17

## GLOBAL VE ULUSAL SIĞIRCILIĞA GÜNCEL BAKIŞ

***Memiş BOLACALI***[1]

1 Doç. Dr., Siirt Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Zootekni Anabilim Dalı, Siirt, TÜRKİYE

## 1. Giriş

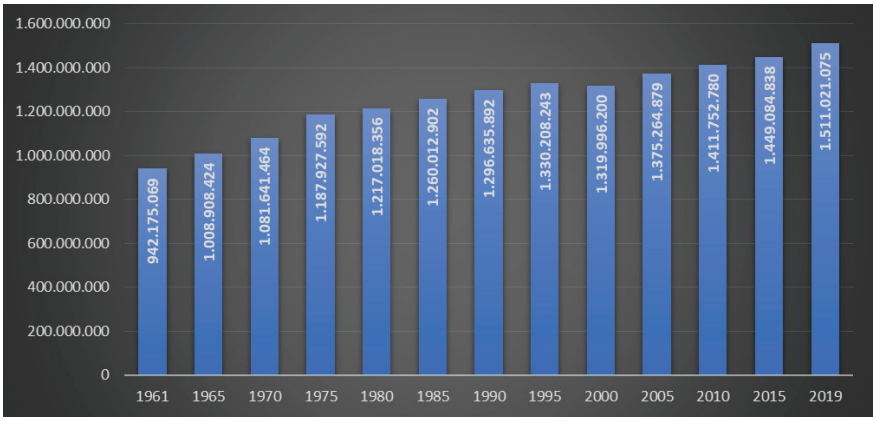
İnsan beslenmesine katkı sağlayan çiftlik hayvanları, insanların değerlendiremediği ekim dışı alanları, tarımsal ürünle ve bunların yan ürünleri ile bazı gıda sanayi yan ürünlerini değerlendirerek insan beslenmesine ve çeşitli alanlarda kullanılmak üzere et, süt, yumurta ve iş gücü gibi ürün ve hizmetlere dönüştürmektedirler. Bu bağlamda hayvancılık sektörü, insan beslenmesi başta olmak üzere tarım ve ekonomide önemli fonksiyonlara sahiptir.

Hayvancılık sektörü içerisinde en önemlileri arasında sığır yetiştiriciliği gelmekle birlikte insan beslenmesinde önemli yer tutmaktadır. Eski ve orta çağlarda tamamen tabiat şartlarına bağlı olarak yapılmakta olan sığır yetiştiriciliği, geniş ve sahipsiz otlakların bulunması nedeniyle insanlar çayır ve meraları tahrip edercesine kullanmışlar ve bitki ve hayvan ıslahına önem vermemişlerdir. Böyle kullanılamaz hale gelen yerleri terk ederek diğer otlaklara yerleşmiş ve bu durum 18. Yüzyılın ortalarına kadar sürmüştür. Ancak bu tarihten sonra nüfus artışı, kıtlıklar, savaş ve sanayi devrimi ile birlikte durum giderek değişim göstermiş ve verim düzeyleri yüksek hayvan ırklarının geliştirilmesi yönünde çalışmalar başlamıştır. Buna ek olarak, modern yetiştirme ve ıslah kuralları ortaya çıkmış ve birim hayvandan alınan verim giderek artış göstermiştir. Buna karşın günümüzde, ekonomileri gelişmiş ülkelerde ve süt - süt ürünleri ile kırmızı et - et ürünlerinin yaygın olduğu ülkelerde; süt ve besi sığırcılığına dair üretim ve tüketim büyük önem arz etmektedir. Artan nüfus sayısının yanında, teknolojik ilerlemelerle birlikte sığır yetiştiriciliğindeki olumlu gelişmeler, ülkemiz başta olmak üzere birçok ülkede ve dünyada sığır sayısının artmasına katkı sunmaktadır (Alpan ve Aksoy, 2009; İnal ve ark., 2016).

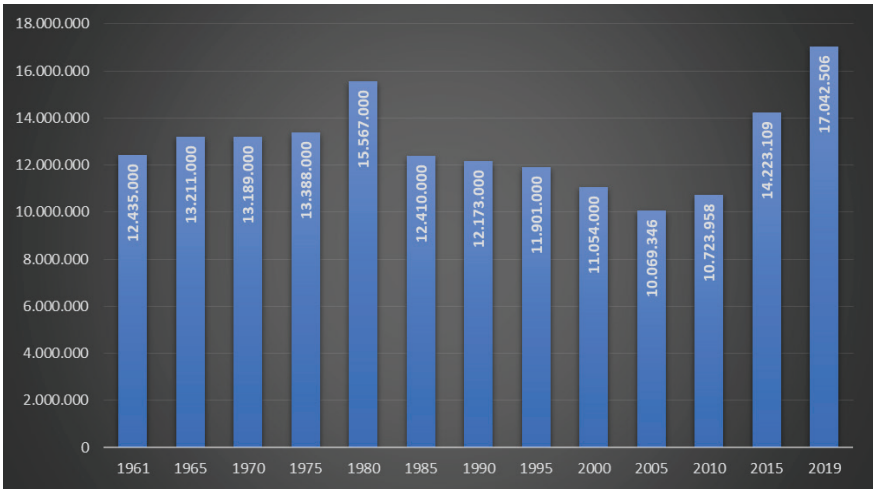
## 2. Global ve Ulusal Sığır Varlığı ile Kesilen ve Sağılan Sığır Sayıları

Küresel sığır varlığı yarım yüzyıldan daha fazla süredir artış trendi göstermektedir. Bu kapsamda dünya sığır varlığı 1961 yılında 942 milyon baş iken 2019 yılına geldiğimizde ise 1.6 kat artış göstererek 1.5 milyar başa ulaşmıştır (Grafik 1). Ülkemizin sığır varlığı göz önüne alındığında; yıllara göre dalgalı seyir izlemiş ve 1961 yılında 12.4 milyon baş sığır 1.4 kat artarak 2019 yılında 17 milyon başa yükselmiş ve bu sayı ile dünyada 21. sırada yer almaktadır (Grafik 2; Tablo 1).

*Grafik 1. Dünyada Yıllara Göre Sığır Varlığı (baş) (FAO, 2020).*




*Grafik 2. Türkiye'de Yıllara Göre Sığır Varlığı (baş) (FAO, 2020; TUİK, 2020).*



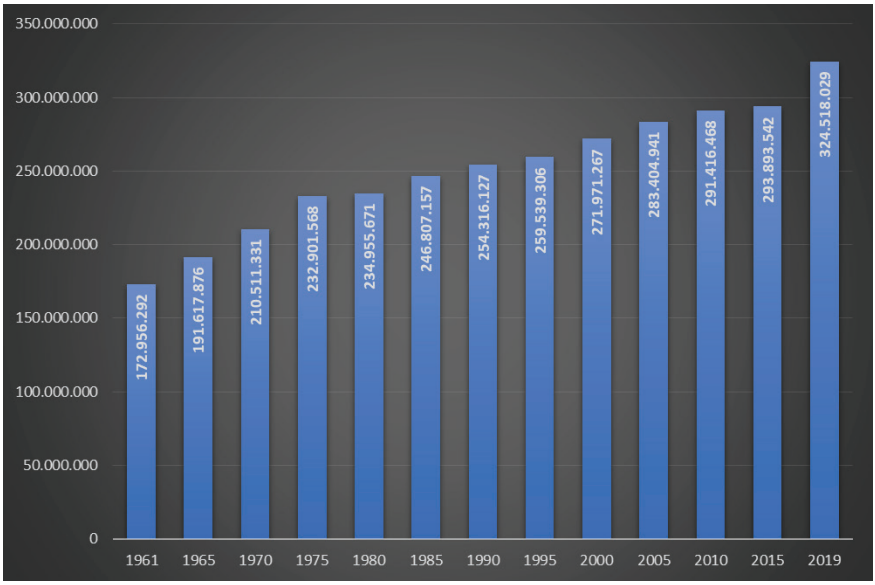

*Tablo 1. 2019 Yılı İtibariyle Sığır Sayısının Yüksek Olduğu Bazı Ülkeler (FAO, 2020).*

| Sıra | Ülke | Sığır Sayısı (baş) | Sıra | Ülke | Sığır Sayısı (baş) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Brezilya | 214.659.840 | **16** | Nijerya | 20.664.069 |
| **2** | Hindistan | 193.462.871 | **17** | Myanmar | 18.583.932 |
| **3** | A.B.D. | 94.804.700 | **18** | Rusya Federasyonu | 18.151.394 |
| **4** | Çin | 63.391.934 | **19** | Fransa | 18.150.620 |
| **5** | Etiyopya | 63.284.177 | **20** | Endonezya | 17.118.650 |
| 6 | Arjantin | 54.460.799 | **21** | Türkiye | 17.042.506 |
| 7 | Pakistan | 47.821.000 | **22** | Uganda | 16.334.337 |
| **8** | Meksika | 35.224.960 | **23** | Venezuela | 16.048.816 |

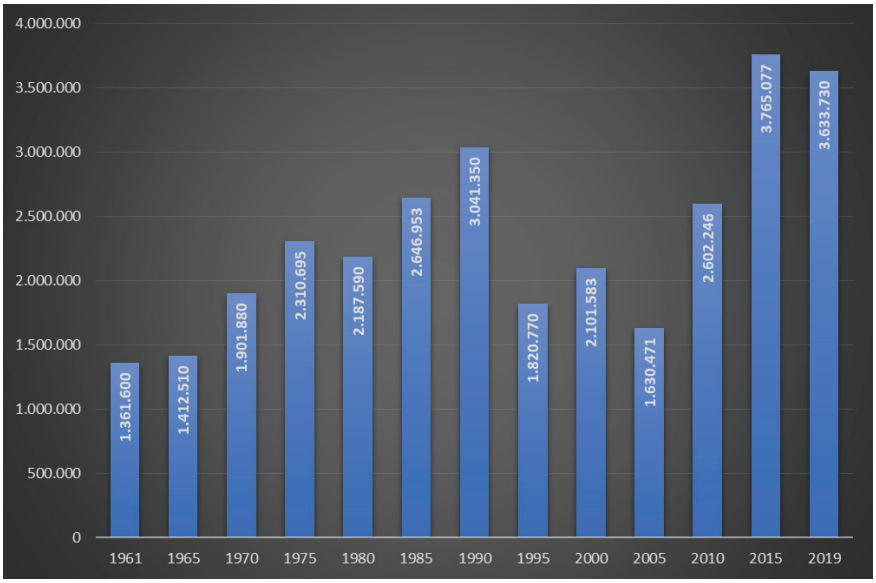
| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **9** | Sudan | 31.489.000 | **24** | Nijer | 15.225.408 |
| **10** | Çad | 30.612.461 | **25** | Paraguay | 13.801.993 |
| **11** | Tanzanya | 27.821.063 | **26** | Güney Sudan | 13.143.378 |
| **12** | Kolombiya | 27.239.767 | **27** | Özbekistan | 12.949.700 |
| **13** | Avustralya | 24.723.458 | **28** | Güney Afrika | 12.588.635 |
| **14** | Bangladeş | 24.187.000 | **29** | Mali | 12.111.128 |
| **15** | Kenya | 20.898.769 | **30** | Almanya | 11.639.530 |

Dünya çapında kesilen sığır sayısı incelendiğinde; 1961 yılında 173 milyon baş sığır kesilirken bu sayı 2019 yılında 2 kat artarak 324.5 milyon sığır kesilir hale gelmiştir (Grafik 3). Ülkemizde kesilen sığır sayısı incelendiğinde 1961 yılında ise 1.36 milyon sığır kesimi yapılmışken 2019 yılına ise 2.7 kat yükselerek 3.63 milyon sığır kesimi yapılmıştır (Grafik 4). Ülkemiz yıllık kesilen sığır sayısı bakımından dünyada 15. sırada yer almaktadır (Tablo 2).

*Grafik 3. Dünyada Yıllara Göre Kesilen Sığır Sayısı (FAO, 2020).*



*Grafik 4. Türkiye'de Yıllara Göre Kesilen Sığır Sayısı (FAO, 2020; TUİK, 2020).*

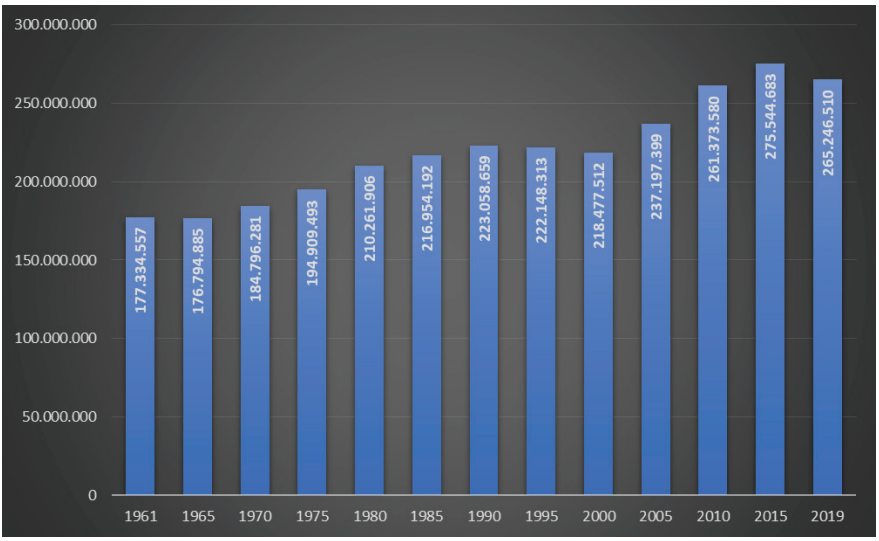



*Tablo 2. 2019 Yılı İtibariyle Kesilen Sığır Sayısının Yüksek Olduğu Bazı Ülkeler (FAO, 2020).*

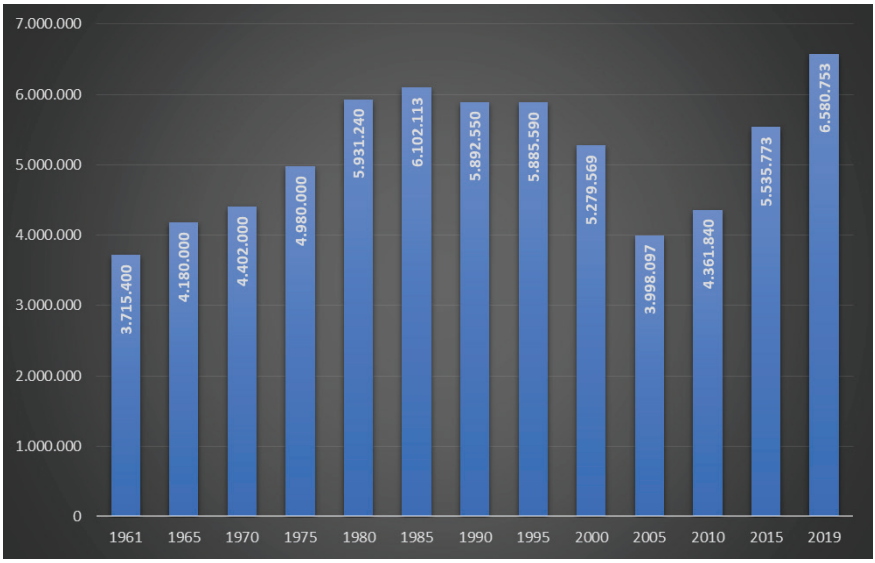
| Sıra | Ülke | Kesilen Sığır Sayısı (baş) | Sıra | Ülke | Kesilen Sığır Sayısı (baş) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Çin | 40.515.945 | **16** | Etiyopya | 3.610.785 |
| **2** | A.B.D. | 34.264.800 | **17** | Sudan | 3.562.000 |
| **3** | Brezilya | 32.445.850 | **18** | Kolombiya | 3.410.107 |
| **4** | Kanada | 29.085.833 | **19** | Almanya | 3.403.000 |
| **5** | Arjantin | 13.924.936 | **20** | Tanzanya | 3.260.987 |
| **6** | Hindistan | 8.785.257 | **21** | Nijerya | 3.187.316 |
| **7** | Pakistan | 8.728.000 | **22** | Güney Afrika | 3.147.922 |
| **8** | Avustralya | 8.704.000 | **23** | Kenya | 3.080.832 |
| **9** | Meksika | 8.243.901 | **24** | Kazakistan | 2.857.735 |
| 10 | Rusya | 7.877.284 | **25** | İngiltere | 2.826.000 |
| **11** | Özbekistan | 5.269.439 | **26** | İtalya | 2.729.600 |
| **12** | Fransa | 4.545.970 | **27** | Bangladeş | 2.674.660 |
| **13** | Yeni Zelanda | 4.404.231 | **28** | ispanya | 2.510.770 |
| **14** | Çad | 3.807.465 | **29** | Endonezya | 2.498.083 |
| **15** | Türkiye | 3.633.730 | 30 | Uruguay | 2.231.997 |

Dünyada sağılın inek sayısındaki değişim kapsamlı olarak değerlendirildiğinde; 1961 yılında 177.3 milyon inek sağılırken 1.5 kat artış göstererek 2019 yılında 265.2 milyon ineğin sağımı gerçekleşmiştir (Grafik 5). Ülkemizde yıllık sağılan inek sayıları incelendiğinde ise yıllara göre dalgalı bir seyir izlemekle birlikte 1.8 kat artış göstererek 6.6 milyon baş ile dünyada 10. sırada yer almaktadır (Grafik 6; Tablo 3).

*Grafik 5. Dünyada Yıllara Göre Sağılan İnek Sayısı (FAO, 2020).*




*Grafik 6. Türkiye'de Yıllara Göre Sağılan İnek Sayısı (FAO, 2020; TUİK, 2020).*



*Tablo 3. 2019 Yılı İtibariyle Sağılan İnek Sayısının Yüksek Olduğu Bazı Ülkeler (FAO, 2020).*

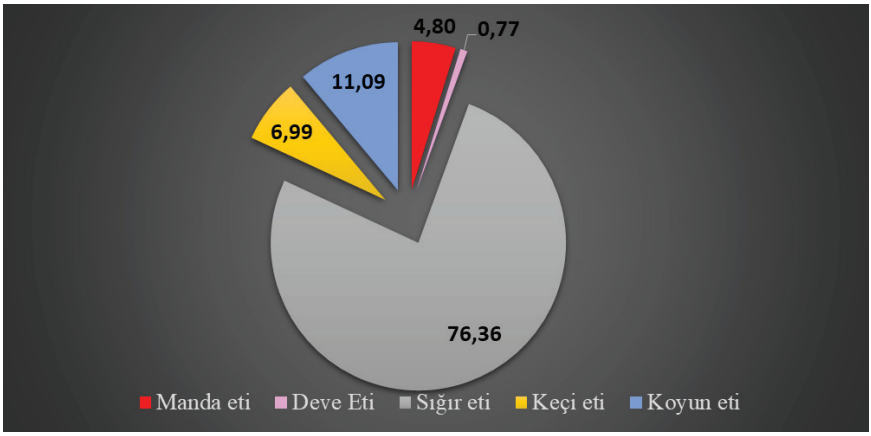
| Sıra | Ülke | Sağılan Sığır Sayısı | Sıra | Ülke | Sağılan Sığır Sayısı |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Hindistan | 53.000.000 | **16** | Bangladeş | 4.070.357 |
| **2** | Brezilya | 16.270.691 | **17** | Almanya | 4.011.670 |
| **3** | Pakistan | 14.108.000 | **18** | Myanmar | 3.900.000 |
| 4 | A.B.D. | 9.353.400 | **19** | Afganistan | 3.816.560 |
| **5** | Etiyopya | 8.633.086 | **20** | Fransa | 3.485.590 |
| **6** | Sudan | 8.163.000 | **21** | Kolombiya | 3.453.816 |
| **7** | Güney Sudan | 8.082.664 | **22** | Meksika | 2.563.822 |
| **8** | Tanzanya | 7.034.411 | **23** | Kazakistan | 2.470.875 |
| **9** | Rusya | 6.666.987 | **24** | Nijer | 2.283.811 |
| **10** | Türkiye | 6.580.753 | 25 | Nijerya | 2.209.530 |
| **11** | Çin | 5.683.806 | **26** | Polonya | 2.166.900 |
| **12** | Özbekistan | 5.137.304 | **27** | Mali | 1.991.529 |
| **13** | Yeni Zelanda | 4.876.113 | **28** | Ukrayna | 1.898.300 |
| 14 | Kenya | 4.617.168 | **29** | İtalya | 1.875.720 |
| **15** | Uganda | 4.250.354 | **30** | İran | 1.873.133 |

## 3. Sığır Eti Üretimi

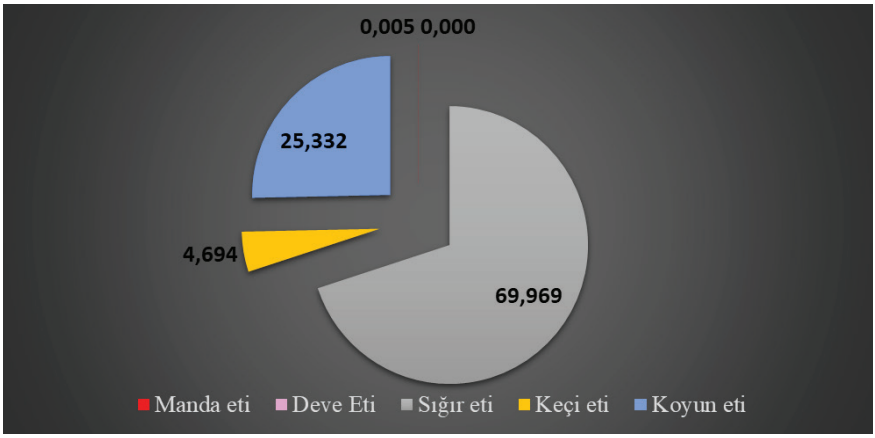
Küresel et üretimi (balık hariç olmak üzere kırmızı et , tek tırnaklı eti, kanatlı eti, tavşan vs.) 1961 yılında 71 milyon ton iken 2019 yılına geldiğimizde ise bu rakam 337 milyon tona çıkmış ve yaklaşık 4.7 kat artış göstermiştir. Bölgesel olarak yarım yüzyıldaki değişimin; küresel et üretimi içindeki Asya ülkelerinin payı % 28 artarak %40'lara çıkarmış buna karşın Avrupa ülkelerinin payı ise % 23 azalarak % 19'lara düşmüştür.

Dünya kırmızı et üretimin 2019 yılı itibariyle türlere göre dağılımı inek, koyun, keçi, manda ve deve eti oranları sırasıyla % 76.36, 11.09, 6.99, 4.80 ve 0.77; ülkemizde ise sırasıyla % 69.97, 25.33, 4.69, 0.00 ve 0.00'dir (Grafik 7; 8).

*Grafik 7. 2019 Yılı İtibariyle Dünyada Kırmızı Et Üretiminin Hayvan Türlerine Göre Dağılımı (FAO, 2020).*




*Grafik 8. 2019 Yılı İtibariyle Türkiye'de Kırmızı Et Üretiminin Hayvan Türlerine Göre Dağılımı (FAO, 2020).*

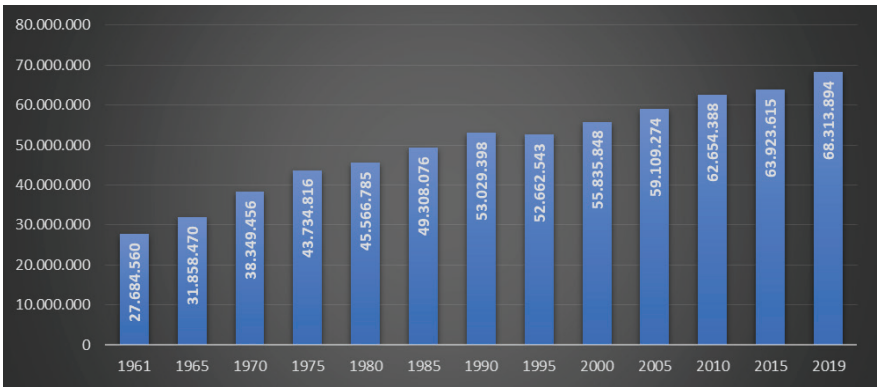



Dünya sığır eti üretimi 27.7 milyon tondan 68.3 milyon tona çıkmış ve yaklaşık 2.5 kat artış göstermiştir (Grafik 9). Amerika, Avrupa, Afrika, Asya ve Okyanusya ülkelerinin dünya sığır eti içindeki oranları 1961 yılındaki sırasıyla % 48.7, 35.0, 6.8, 6.3 ve 3.2 iken 2019 yılına geldiğimizde bu oranlar 48.4, 15.5, 9.6, 22.0 ve 4.5 olarak değişmiştir. Sığır eti üretiminin bölgesel dağılımı son yıllarda önemli ölçüde değişiklik göstermiştir. Değişimler incelendiğinde, en yüksek artışın % 15.7 ile Asya kıtası ülkelerinde olduğu buna karşın en fazla düşüşün ise % 19.5 ile Avrupa kıtası ülkelerinde olduğu gözlenmiştir. Gelinen noktada Asya kıtası ülkeler, küresel et üretiminin %40'ını oluşturan en büyük et üreticisi konumuna gelmiştir.

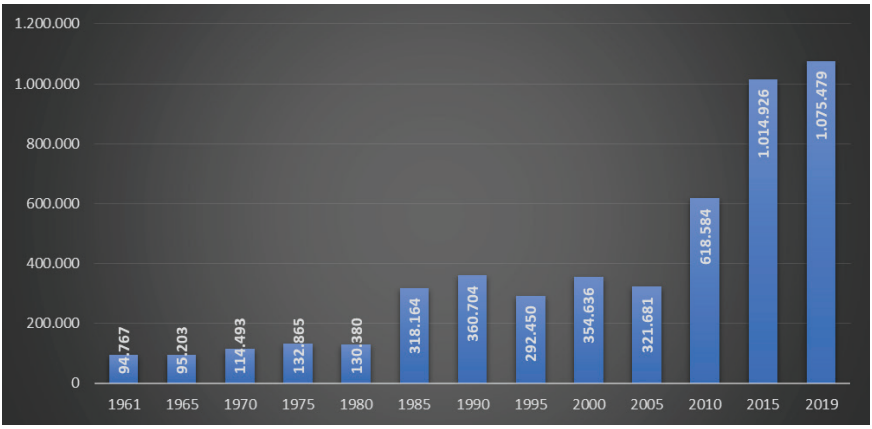
Ülkemiz sığır eti üretimi değerlendirildiğinde son 60 yıllık süreçte 94.7 bin tondan 1.07 milyon tona çıkarak 11.3 kat artış göstermiştir (Grafik

10). Ülkemiz sığır eti üretimiyle 2019 yılı itibariyle dünya sıralamasında 12. sırada yer almaktadır (Tablo 4). Küresel ölçekte karkas ağırlığı 1961'den günümüze 160 kg'dan 1.3 kat artarak 211 kg'a yükselmiştir (Grafik 11). Ülkemizde karkas ağırlığı ise 70 kg'dan 4.2 katına çıkarak 296 kg'a yükselmiş ve dünya sıralamasında 27. sırada bulunmaktadır (Grafik 12; Tablo 5).

*Grafik 9. Dünyada Yıllara Göre Sığır Eti Üretimi (Ton) (FAO, 2020).*



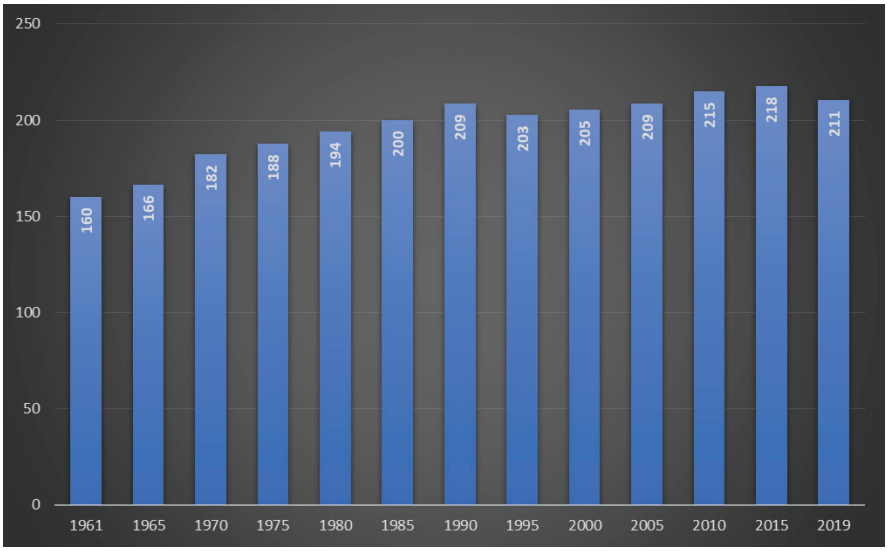

*Grafik 10. Türkiye'de Yıllara Göre Sığır Eti Üretimi (Ton) (FAO, 2020; TUİK, 2020).*



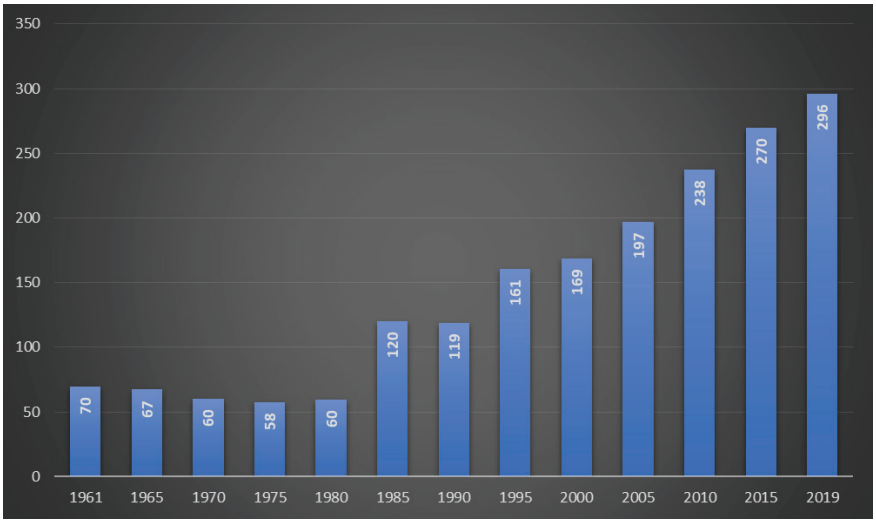
*Tablo 4. 2019 Yılı İtibariyle Sığır Eti Üretiminin Yüksek Olduğu Bazı Ülkeler (FAO, 2020).*

| Sıra | Ülke | Et Üretimi (ton) | Sıra | Ülke | Et Üretimi (ton) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | A.B.D. | 12.348.749 | **16** | Hindistan | 904.883 |
| **2** | Brezilya | 10.200.000 | **17** | İtalya | 779.820 |
| **3** | Çin | 5.931.375 | **18** | Kolombiya | 769.960 |
| **4** | Arjantin | 3.135.908 | **19** | İspanya | 695.170 |
| **5** | Avustralya | 2.351.793 | **20** | Yeni Zelanda | 683.923 |
| **6** | Meksika | 2.027.634 | **21** | İrlanda | 619.800 |
| **7** | Rusya | 1.625.163 | **22** | Uruguay | 580.320 |
| 8 | Fransa | 1.428.460 | **23** | Polonya | 560.500 |
| **9** | Kanada | 1.388.625 | **24** | Kazakistan | 501.249 |
| **10** | Pakistan | 1.136.000 | **25** | Endonezya | 490.421 |
| **11** | Almanya | 1.107.000 | **26** | Paraguay | 481.693 |
| **12** | Türkiye | 1.075.479 | 27 | Tanzanya | 479.071 |
| **13** | Güney Afrika | 1.033.310 | **28** | Japonya | 470.907 |
| **14** | Özbekistan | 938.274 | **29** | Venezuela | 470.284 |
| **15** | İngiltere | 914.000 | **30** | Kenya | 462.125 |

*Grafik 11. Dünyada Yıllara Göre Sığır Karkas Ağırlığı (kg) (FAO, 2020).*



*Grafik 12. Türkiye'de Yıllara Göre Sığır Karkas Ağırlığı (kg) (FAO, 2020; TUİK, 2020).*



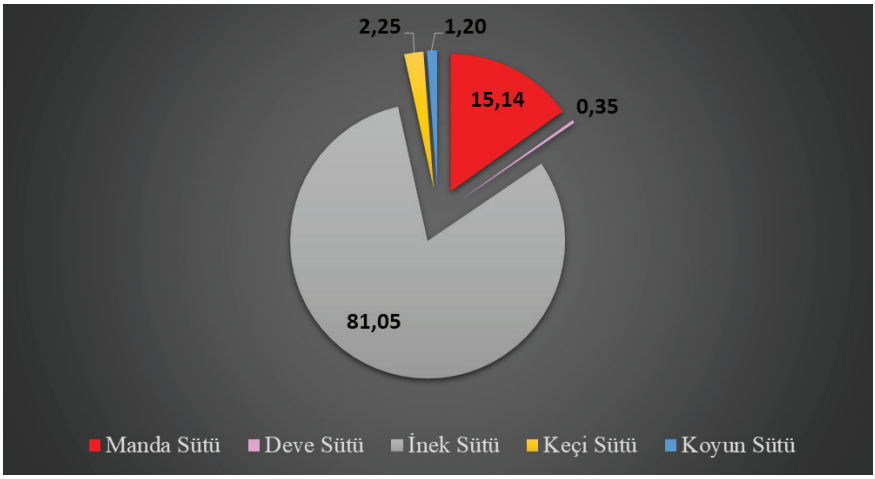

*Tablo 5. 2019 Yılı İtibariyle Sığır Karkas Ağırlığının Yüksek Olduğu Bazı Ülkeler (FAO, 2020).*

| Sıra | Ülke | Karkas Ağırlığı (Kg) | Sıra | Ülke | Karkas Ağırlığı (Kg) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Singapur | 454.5 | **16** | İngiltere | 323.4 |
| 2 | Japonya | 450.0 | **17** | İsveç | 322.7 |
| **3** | Tacikistan | 450.0 | **18** | Finlandiya | 322.2 |
| **4** | İran | 444.8 | **19** | Belçika | 314.8 |
| **5** | Çin - Makao | 401.3 | **20** | Brezilya | 314.4 |
| **6** | Malezya | 367.7 | **21** | Fransa | 314.2 |
| **7** | Lüksemburg | 363.3 | **22** | İsrail | 311.2 |
| **8** | A.B.D. | 360.4 | **23** | Slovenya | 307.3 |
| **9** | Avusturya | 337.4 | **24** | Çekya | 305.0 |
| **10** | Kore | 336.3 | **25** | Polonya | 302.2 |
| **11** | Mısır | 336.1 | **26** | Hong Kong | 301.8 |
| 12 | İrlanda | 334.6 | **27** | Türkiye | 296.0 |
| 13 | Güney Afrika | 328.3 | **28** | Nijerya | 291.8 |
| **14** | Almanya | 325.3 | **29** | Fas | 290.0 |
| **15** | Kıbrıs | 325.2 | **30** | Kuveyt | 289.2 |

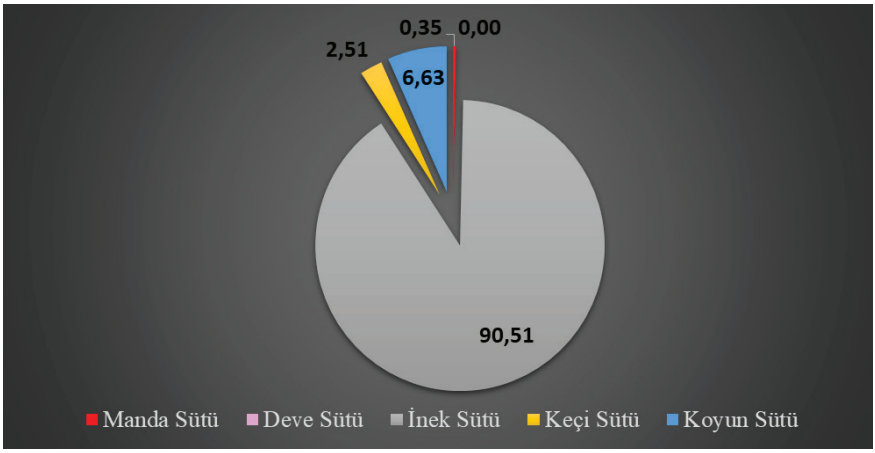
## 4. İnek Sütü Üretimi

Küresel süt üretimi (sığır, manda, koyun, keçi ve deve sütü) 1961 yılında 344 milyon ton iken 2019 yılına geldiğimizde ise bu rakam 883 milyon tona çıkmış ve yaklaşık 2.5 kat artış göstermiştir. Bölgesel olarak yarım yüzyıldaki değişimin; Asya ülkelerinin küresel süt üretimi içindeki payı % 29 artarak %42'lara yükselmiş buna karşın Avrupa ülkelerinin ise payı % 30 azalarak % 26'lara düşmüştür. Dünya süt üretimin 2019 yılı itibariyle türlere göre dağılımı inek, manda, keçi, koyun ve deve sütü oranları sırasıyla % 81.05, 15.14, 2.25, 1.20 ve 0.35; ülkemizde ise sırasıyla 90.51, 0.35, 2.51, 6.63 ve 0.00'dir (Grafik 13; 14).

*Grafik 13. 2019 Yılı İtibariyle Dünyada Süt Üretiminin Hayvan Türlerine Göre Dağılımı (FAO, 2020).*



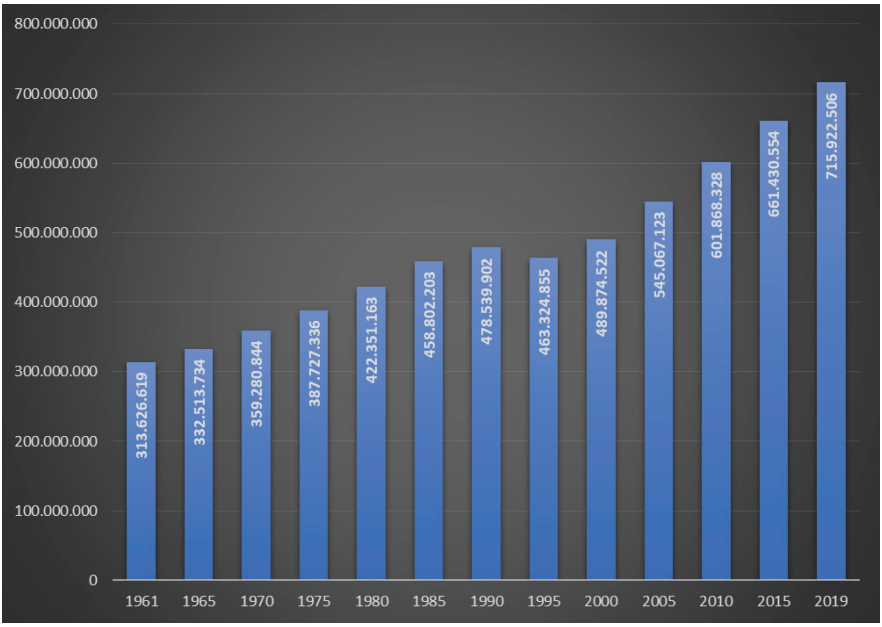

*Grafik 14. 2019 Yılı İtibariyle Ülkemiz Süt Üretiminin Hayvan Türlerine Göre Dağılımı (FAO, 2020).*



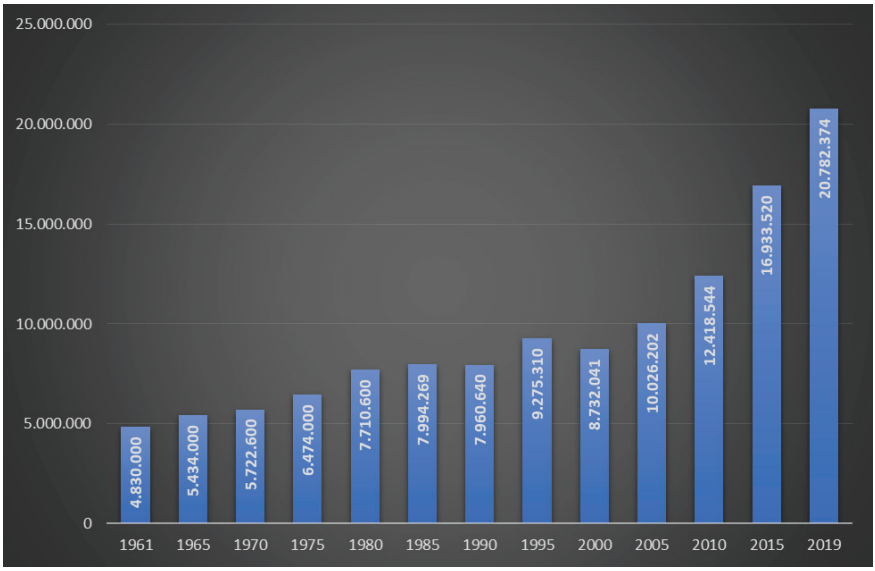
Dünya inek sütü üretimi 314 milyon tondan 716 milyon tona çıkmış ve yaklaşık 2.3 kat artış göstermiştir (Grafik 15). Avrupa, Amerika, Asya, Okyanusya ve Afrika kıta ülkelerinin dünya inek sütü üretimi içindeki oranları 1961 yılında sırasıyla % 60.5, 26.6, 6.7, 3.7 ve 2.5 iken 2019 yılına geldiğimizde bu dağılım 31.5, 28.6, 30.8, 4.0 ve 5.1 şeklinde değişmiştir. En büyük değişim Asya kıta ülkelerinde % 24.1'lık bir artış olduğu, buna karşın Avrupa kıtası ülkelerinde % 19.5'lik bir azalış olduğu bilinen bir gerçektir. Güncel veriler değerlendirildiğinde küresel inek sütü üretiminde en yüksek oranın % 31.5 ile Avrupa kıta ülkelerinde olduğu belirlenmiştir.

Ülkemiz inek sütü üretimi değerlendirildiğinde; 1961 yılında 4.8 milyon ton inek sütü üretimi, 2019 yılında 4.3 kat artışla 20.8 milyon tona yükselmiştir (Grafik 16). Gelinen son noktada ülkemiz inek sütü üretimiyle dünya sıralamasında 10. sırada yer almaktadır (Tablo 6). Küresel ölçekte laktasyon süt verimi 1961'den günümüze 1.769 kg'dan 1.5 kat artarak 2.699 kg'a yükselmiştir (Grafik 17). Ülkemizde laktasyon süt verimi 1961 yılında 1.300 kg iken 2019 yılına 2.4 kat artarak 3.158 kg'a yükselmiş ve dünya sıralamasında 59. sırada yer almaktadır (Grafik 18; Tablo7).

*Grafik 15. Dünyada Yıllara Göre İnek Sütü Üretimi (Ton) (FAO, 2020).*



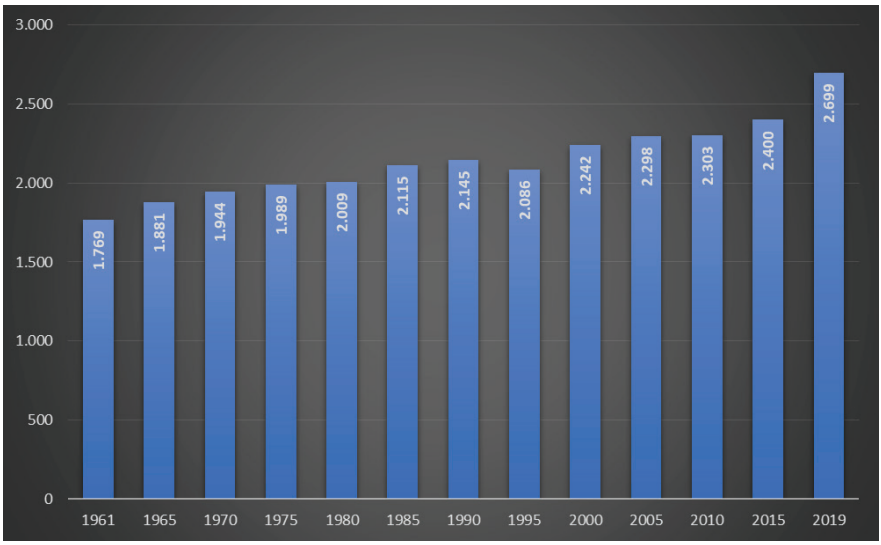
*Grafik 16. Türkiye'de Yıllara Göre İnek Sütü Üretimi (Ton) (FAO, 2020; TUİK, 2020).*



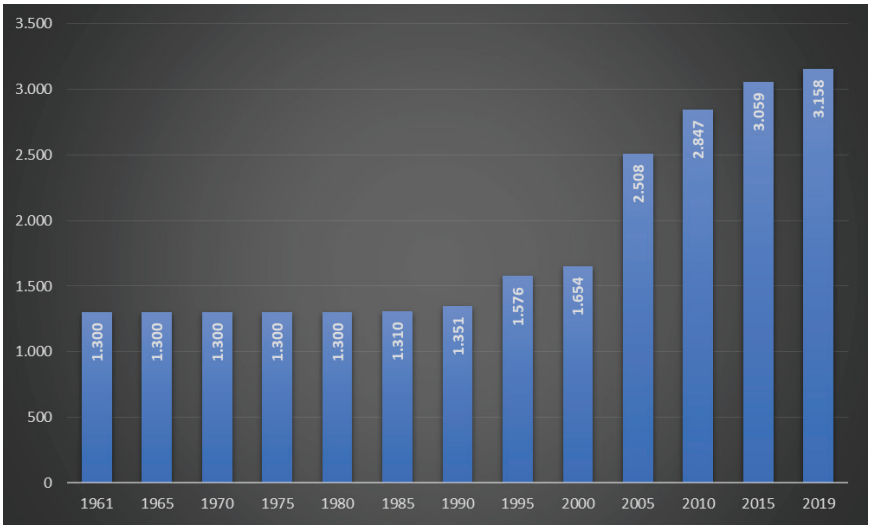

*Tablo 6. 2019 Yılı İtibariyle İnek Sütü Üretiminin Yüksek Olduğu Bazı Ülkeler (FAO, 2020).*

| Sıra | Ülke | Üretilen Süt Miktarı (Ton) | Sıra | Ülke | Üretilen Süt Miktarı (Ton) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | A.B.D. | 99.056.527 | **16** | Meksika | 12.275.865 |
| **2** | Hindistan | 90.000.000 | **17** | Özbekistan | 10.662.305 |
| **3** | Brezilya | 35.890.280 | **18** | Arjantin | 10.339.935 |
| **4** | Almanya | 33.080.180 | **19** | Ukrayna | 9.663.200 |
| **5** | Çin | 32.012.400 | **20** | Kanada | 9.210.453 |
| 6 | Rusya | 31.091.155 | **21** | İrlanda | 8.244.870 |
| **7** | Fransa | 24.930.810 | **22** | İspanya | 7.460.360 |
| **8** | Yeni Zelanda | 21.872.000 | **23** | Belarus | 7.379.300 |
| **9** | Kolombiya | 21.847.085 | **24** | Japonya | 7.313.530 |
| **10** | Türkiye | 20.782.374 | 25 | Avustralya | 6.863.648 |
| **11** | Pakistan | 20.606.000 | **26** | İran | 6.800.000 |
| **12** | İngiltere | 15.552.000 | **27** | Kazakistan | 5.819.317 |
| **13** | Hollanda | 14.555.000 | **28** | Danimarka | 5.615.000 |
| **14** | Polonya | 14.502.760 | **29** | Belçika | 4.351.000 |
| **15** | İtalya | 12.494.400 | **30** | Kenya | 3.983.250 |

*Grafik 17. Dünyada Yıllara Göre İneklerde Laktasyon Süt Verimi (kg) (FAO, 2020).*




*Grafik 18. Türkiye'de Yıllara Göre İneklerde Laktasyon Süt Verimi (kg) (FAO, 2020; TUİK, 2020).*



*Tablo 7. 2019 Yılı İtibariyle Laktasyon Süt Veriminin Yüksek Olduğu Bazı Ülkeler (FAO, 2020).*

| Sıra | Ülke | Laktasyon Süt Verimi (Kg) | Sıra | Ülke | Laktasyon Süt Verimi (Kg) | Sıra | Ülke | Laktasyon Süt Verimi (Kg) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | İsrail | 13.113 | **21** | Avusturya | 7.215 | **41** | Kuveyt | 5.404 |
| **2** | A.B.D. | 10.590 | **22** | Slovakya | 7.185 | **42** | Ukrayna | 5.090 |
| **3** | Danimarka | 9.973 | **23** | Fransa | 7.153 | **43** | Avustralya | 4.987 |
| **4** | Estonya | 9.657 | **24** | Letonya | 7.073 | **44** | Belarus | 4.936 |
| **5** | Kanada | 9.421 | **25** | Çin - Taiwan | 6.987 | **45** | Meksika | 4.788 |
| **6** | ispanya | 9.178 | **26** | İsviçre | 6.963 | 46 | Rusya | 4.663 |
| **7** | Finlandiya | 9.170 | **27** | Lübnan | 6.830 | **47** | Hırvatistan | 4.608 |
| **8** | Hollanda | 9.154 | **28** | Kıbrıs | 6.818 | **48** | Yeni Zelanda | 4.486 |
| **9** | İsveç | 8.973 | **29** | Malta | 6.744 | **49** | Ürdün | 4.473 |
| **10** | Kore | 8.876 | **30** | Polonya | 6.693 | **50** | Filistin | 4.391 |
| **11** | Çekya | 8.731 | **31** | İtalya | 6.661 | **51** | Porto Riko | 3.922 |
| **12** | Japonya | 8.715 | **32** | Litvanya | 6.424 | **52** | Moldova | 3.661 |
| **13** | Portekiz | 8.423 | 33 | Arjantin | 6.402 | **53** | Sırbistan | 3.641 |
| **14** | İngiltere | 8.317 | **34** | Kolombiya | 6.326 | **54** | İran | 3.630 |
| **15** | Almanya | 8.246 | **35** | Slovenya | 6.178 | **55** | Bulgaristan | 3.627 |
| **16** | Belçika | 8.088 | **36** | Norveç | 6.039 | **56** | Güney Afrika | 3.464 |
| **17** | Macaristan | 8.077 | **37** | İzlanda | 5.965 | **57** | Kuzey Makedonya | 3.438 |
| **18** | Suudi Arabistan | 7.979 | **38** | İrlanda | 5.783 | **58** | Romanya | 3.217 |
| **19** | Lüksemburg | 7.780 | **39** | Çin | 5.632 | **59** | Türkiye | 3.158 |
| 20 | Yunanistan | 7.667 | **40** | Tayland | 5.455 | **60** | Tunus | 3.124 |

## 5. Sonuç ve Öneriler

Hem küresel ölçekte hem de ulusal düzeyde sığır varlığının ve sığır yetiştiriciliğinden elde edilen et ve süt miktarının giderek arttığı görülmekle birlikte, ulusal düzeyde birim hayvandan elde edilen karkas miktarı ile laktasyon süt miktarının diğer ülkelere göre geride kaldığı görülmektedir. Bu bağlamda ülkemizin sığırcılık sektörünün ilgili alanda gelişmiş ülkelerle rekabet gücünün arttırılabilmesi için; devam eden politikaların uygulanması ve uzun vadede sürdürülebilir yeni hayvancılık politikalarının oluşturularak hayata geçirilmesi kanaatine varılmıştır.

## Kaynaklar

Alpan O., Aksoy, A. (2009). Sığır Yetiştiriciliği ve Besiciliği. (Zafer Ofset Matbaacılık; ISBN: 975-95445-0-4; Erzurum)

FAO (2020). The Food and Agriculture Organization http://www.fao.org/faostat/en/#data/QL Erişim Tarihi: 14.12.2020

İnal, Ş., Akmaz, A., Garip, M. (2016). Zootekni I. Süt Sığırcılığı, Sığır Besiciliği, At Yetiştirme. (Atlas Akademi; ISBN: 978-605-66689-3-7; Konya)

TUİK (2020). Türkiye İstatistik Kurumu https://biruni.tuik.gov.tr/medas/?kn=79&locale=tr Erişim Tarihi: 14.12.2020

# Bölüm 18

## PERİFERİK VAZODİLATÖR İLAÇLAR

*Osman KUKULA*[1]

1 Osman Kukula, Ondokuzmayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Samsun, Dr. Öğretim Üyesi, okukula@gmail.com. Orcid No: 0000-0001-5503-2462.

Periferik vazodilatör ilaçlar, periferik arter ve arteriyollerin tıkanmasına bağlı damar hastalıklarında kullanılırlar(1). Bu tür hastalıklar vazospastik hastalıklar ve kronik oklüzif arter hastalıkları olarak iki grup halinde sınıflandırılabilir(1).

A) Vazospastik hastalıklar

• Arterlerde ve arteriollerde organik bir lezyon yoktur(1).

• Lokal olarak sempatik tonus artışına ve damarlarda oluşan spazma bağlı olarak lokal iskemi oluşur(1).

• Periferik vazodilatörler bu gruba etkilidir(1).

• Raynaud sendromu, akrosiyanoz, pernio örnek verilebilir(1).

• Akut arteriyel tromboz ve embolide de tıkalı olan damarda sekonder olarak vazospazm oluşabilmektedir(1).

B) Kronik oklüzif arter hastalıkları

• Kronik oklüzif arter hastalıklarından serebrovasküler hastalıklar, ateroskleroz, diyabetik anjiopati, Buerger hastalığı örnek verilebilir(1).

Kardiyovasküler hastalıklarda tıkayıcı sebeplerden bir diğeri de embolidir(1). Akut oklüzif arter hastalıkları olarak embolizm ve akut trombozu sayabiliriz(1).

Periferik vazodilatör ilaçlar kronik oklüzif arter hastalıklarında genellikle yararlı değildirler; ancak akut oklüzif hastalıklarda kanlanamayan bölgenin etrafındaki anastomozları açarak kollateral dolaşımı artırırlar ve böylece kısıtlı ve geçici bir düzelme sağlayabilirler(1). Periferik damar hastalıklarının vazodilatör ilaçlarla tedavisinin amacı dolaşımı yetersiz olan bölgede kan akımında hız artışı sağlanmasıdır bu nedenle kan akımı hız kazanmadan yalnızca damarlarda dilatasyon olmasının önemi yoktur(1).

Periferik vazodilatör ilaçlar vazospastik hastalıklarda etkili, organik lezyonlara bağlı tıkanıklıklarda etkisizdirler fakat kanlanamayan bölgede anastomozların açılması ve kollateral dolaşımın artmasını sağlamada yararlıdırlar(1). Organik lezyonlara bağlı tıkanıklıklarda ise periferik damar rezistansını düşürdüklerinden kanlanamayan bölgedeki lezyon ve tıkanma nedeniyle kan gevşeyen bölgeye geçer bu nedenle organik lezyonlara bağlı tıkanıklıklarda etkili değildirler(1).

İdeal bir periferik vazodilatörde; sadece iskemik damar yatağında vazodilatasyon yapması, sağlam damar yataklarında vazodilatasyon yapmaması, kalp debisini azaltmaması, kan basıncını düşürmemesi, yeni kollateral damar oluşumunu artırması, ağız yolundan verildiğinde yeterli derecede etkinlik göstermesi istenen özelliklerdir(1).

Periferik vazodilatör ilaçları 6 grup halinde sınıflandırabiliriz(1).

1. Direkt etkili vazodilatörler
2. Beta adrenerjik reseptör aktivatörleri
3. Kalsiyum kanal blokerleri
4. Alfa adrenerjik reseptör blokerleri
5. Adrenerjik nöron blokerleri
6. Diğer periferik vazodilatörler

**1. Direkt etkili periferik vazodilatörler**

Damarların düz kasları yanında mide-barsak kanalı, uterus ve üreterler gibi bazı yapıların düz kaslarını da gevşetirler(1). Bu yüzden bunlara müskülotrop vazodilatörler de denir(1). Ya direkt olarak ya da endojen adenozin aracılığı ile düz kas hücrelerini gevşetirler(1).

Bu grupta papaverin, nikorandil, niasin ve türevleri bulunur(1).

**Papaverin**

Afyon'dan elde edilir(2). Direkt etkiyle düz kasları gevşeten bir ilaçtır(1). Papaverin fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek etkisini gösterir(3). cAMP (siklik adenozin monofosfat) inaktive olamayınca damar düz kasları gevşer(3). Diğer ilaçlarla kıyaslandığında çoğuna göre beyin damarları üzerinde daha güçlü vazodilatör etkisi vardır(1).

**Etaverin hidroklörür**

Papaverin benzeridir(4).

**Niasin ve türevleri**

• Vitamin etkisi yanında vazodilatör etkisi olan bir ilaçtır(5).

• Yüksek dozda trigliserid düzeyini düşürür(5).

**Naftidrofuril oksalat**

Serebrovasküler hastalıkta ve periferik damar hastalıklarında kullanılır(6,7).

**Nikorandil**

• Damar düz kaslarını onların membranındaki $K^+$ kanallarını açarak gevşetir(8).

• Subaraknoid kanamaya bağlı vazospazmı ve arter daralmasını çözebilir(9).

• Antianginal olarak ta kullanılır(8).

**2. Beta adrenerjik reseptör agonistleri**

Çizgili kasların damar yataklarındaki arter ve arteriollerin düz kasları

beta reseptörden zengin olduğu için, bu ilaçların vazodilatör etkisi çizgili kaslarda belirgin derecede olur(1). Cilt damarlarında bu reseptörler az olduğundan burada pek vazodilatasyon oluşmaz(1).

**Nilidrin**

• Damar düz kas hücrelerinin beta-2 reseptörlerini oldukça selektif bir şekilde aktive ederek vazodilatasyon yapar(1,10).

• Çizgili kaslardan geçen kan akımını da artırır, cilt kan akımı üzerinde belirgin bir etkisi yoktur(1). Raynaud sendromunda etkisizdir(1).

**3. Kalsiyum kanal blokerleri**

• Arteriollerin düz kaslarını, özellikle spazm durumunda iseler, güçlü bir şekilde gevşeten ilaçlardır(11).

• Kronik oklüzif arter hastalıklarda etkili değildirler ancak akut oklüzif ve Raynaud gibi vazospastik hastalıklarda etkilidirler(1).

Periferik vazodilatör olarak;

* Nimodipin

* Sinnarizin

* Flunarizin kullanılır(1).

**Nimodipin**

• Çok fazla lipofilik olduğu için beyne kolaylıkla geçer(12).

• Özellikle subaraknoid kanama sonrasında serebral vazospazma bağlı nörolojik yetersizliklerin önlenmesi ve tedavisinde kullanılır(1,13).

• Migren proflaksisinde kullanılmaktadır(14).

• Antikonvülzan etkinliği de bulunmaktadır(1).

**Sinnarizin**

• Piperazin türevi antihistaminik ilaçtır(15).

• Kalsiyum kanal blokeridir(15).

• Damar düz kaslarının sodyum kanallarını bloke eder(1).

• Periferik damar hastalıklarının yanı sıra Meniere hastalığı ve taşıt tutmasının tedavisinde de kullanılır(1).

**Flunarizin**

• Etki profili olarak sinnarizine benzer ancak onun daha lipofilik florlu türevidir(1).

• Antikonvülzan etki de gösterir(1).

• Esas olarak migren ve cluster başağrısının profilaktik tedavisinde kullanılır(1).

• Meniere hastalığı ve taşıt tutmasının tedavisinde kullanılabilir(1).

• Vertebrobaziler yetmezliğe bağlı vertigo ve diğer vertigolar için kullanılabilir(1).

**4. Alfa adrenerjik reseptör blokerleri**

Vazospastik damar hastalıklarında sempatik tonus artar, damar yatağında aşırı derecede vazokonstrüksiyon meydana gelir(1). Bu grup ilaçlar, sadece cilt damarlarındaki vazospazma bağlı olarak gelişen Raynaud sendromu ve pernio'da etkilidirler(1). Bu grupta prazosin alfa 1 blokerdir, fenoksibenzamin alfa 1+alfa 2 blokeridir, timoksamin hidroklorür alfa 1+alfa 2 blokeridir(1).

**5. Adrenerjik nöron blokerleri**

• Raynaud sendromu ve diğer vazospastik hastalıklarda güçlü etkilidirler, vazodilatör ilaçlardır(1).

• Oklüzif damar hastalıklarına karşı etkisizdirler(1).

• Adrenerjik sinir ucundan noradrenalin salıverilmesini azaltırlar(1).

**Rezerpin**

• Adrenerjik sinir uçlarında, noradrenalini veziküllerin içine pompalayan veziküler amin pompasını bloke eder(1).

• Guanetidin bu grupta bulunan diğer bir adrenerjik nöron blokeridir(1).

**6. Diğer periferik vazodilatörler**

**Piribedil**

• Dopamin agonistidir(16).

• Dopamin reseptörü olan yerlerde (renal, koroner, karaciğer, femoral, serebral) vazodilatasyon yapar(1).

**Prostasiklin**

• Güçlü vazodilatördür(17).

• Şiddetli Raynaud sendromunda etkin bir ilaçtır(18).

• Duktus arteriozus'un kapanmasını önlerler ve onu genişleterek oksijenlenmesini düzeltirler(1,19).

**Cilostazol**

• Damar düz kasında Tip 3 fosfodiesterazı inhibe ederek cAMP (siklik adenozin monofosfat)'yi artırır(1,20). Trombosit agregasyonunu ve damar düz kas proliferasyonunu inhibe eder(1,21).

• İntermittan klodikasyon tedavisinde 2x100mg günde iki defa ve aç karnına verilir(1).

• Konjestif kalp yetmezliğinde sağ kalımı azaltırlar, bu nedenle kontrendikedirler(1).

• Baş ağrısı, diyare ve palpitasyon en önemli yan etkileridir(1).

**Sildenafil**

• Sildenafil sitrat, erektil disfonksiyon tedavisi için çıkarılmış, oral yolla kullanılan bir ilaçtır(22).

• cGMP (siklik guanozin monofosfat) konsantrasyonunu arttırarak, nitrik oksitin gevşetici etkisini güçlendirir(23).

• Ereksiyonun fizyolojik mekanizmasında korpus kavernozumda nitrerjik sinir ucundan nitrik oksit salıverilmesinin rolü vardır(24).

• Nitrik oksit, guanilat siklazı aktive ederek cGMP (siklik guanozin monofosfat) düzeylerini artırır ve korpus kavernozumda düz kas gevşemesine yol açar ve kan girişine izin verir(1).

• Optimal dozu 50 mg. olup etkisi alınan dozdan 60 dakika sonra başlar ve yaklaşık 3-5 saat sürer(1).

• Yan etki olarak başağrısı, flushing, dispepsi, nazal konjesyon yapabilir(1).

• Son 6 ay içinde miyokard infarktüsü geçirmiş hastalarda, kontrol altına alınamamış hipertansiyonu olan hastalarda, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kontrendikedir(1).

**Vardenafil**

Etki mekanizması sildenafille benzerdir(25).

**Tadalafil**

Etki mekanizması sildenafil ve vardenafille aynıdır(25). Yarılanma ömrü 17 saattir(26). Uzun etkilidir(26). 36 saatlik etki süresi vardır(27).

**Pentoksifilin**

• Ksantin türevi fosfodiesteraz inhibitörü bir ilaçtır(28).

• Periferik vazodilatör etkisine ilave olarak kanın viskozitesini de azaltır(29).

• Eritrositlerin esnekliğini artırır(29).

• Trombositlerin artmış olan agregasyon yeteneğini azaltır(29).

• Özellikle intermittan klodikasyonda etkilidir(29).

**Gingko biloba ekstresi**

• Proinflamatuar bir mediatör olan trombosit aktive edici faktör antagonistidir(1,30).

• Anti-trombositik ve anti-inflamatuar etkileri vardır(30).

• Periferik ve serebral damar hastalıklarında, kanın akışkanlığını arttırdığı için kullanılır(1).

• Antioksidan özellikleri de gösterilmiştir(31).

• Alzheimer tipi demansta da kullanılır(32). Amiloid fibril oluşumunu inhibe eder(33).

**PGE1 (alfaprostadil)**

• Vazodilatör bir prostanoiddir, etkileri prostasikline benzemektedir(1).

## Kaynaklar:


1. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 10.Baskı. Ankara: Hacettepe-TAŞ; 2002.
2. Maas A, Madea B, Hess C. Confirmation of recent heroin abuse: Accepting the challenge. Drug Test Anal. 2018 Jan;10(1):54–71.
3. Hocking KM, Putumbaka G, Wise ES, Cheung-Flynn J, Brophy CM, Komalavilas P. Papaverine Prevents Vasospasm by Regulation of Myosin Light Chain Phosphorylation and Actin Polymerization in Human Saphenous Vein. PloS One. 2016;11(5):e0154460.
4. Tam J, Icho S, Utama E, Orrell KE, Gómez-Biagi RF, Theriot CM, et al. Intestinal bile acids directly modulate the structure and function of C. difficile TcdB toxin. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 24;117(12):6792–800.
5. Gasperi V, Sibilano M, Savini I, Catani MV. Niacin in the Central Nervous System: An Update of Biological Aspects and Clinical Applications. Int J Mol Sci. 2019 Feb 23;20(4).
6. Kuznetsov MR, Kosykh IV, Iumin SM, Kunitsyn NV, Kuznetsova VF, Tolstikhin VI, et al. Use of naftidrofuryl in angiology. Angiol Sosud Khirurgiia Angiol Vasc Surg. 2014;20(4):27–35.
7. Stevens JW, Simpson E, Harnan S, Squires H, Meng Y, Thomas S, et al. Systematic review of the efficacy of cilostazol, naftidrofuryl oxalate and pentoxifylline for the treatment of intermittent claudication. Br J Surg. 2012 Dec;99(12):1630–8.
8. Abdelzaher WY, Khalaf HM, El-Hussieny M, Bayoumi A, Shehata S, Refaie M. Role of nitric oxide donor in methotrexate-induced testicular injury via modulation of pro-inflammatory mediators, eNOS and P-glycoprotein. Hum Exp Toxicol. 2020 Dec;39(12):1700–9.
9. Aydin HE, Bektur NE, Ozbek Z, Oner S, Baycu C, Kilic FS. Comparison of the Effects and Mechanism of the Curcumin with Different Drugs in Experimental Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage. Turk Neurosurg. 2017;27(6):884–93.
10. Jang Y, Shin JS, Lee J-Y, Shin H, Kim SJ, Kim M. In Vitro and In Vivo Antiviral Activity of Nylidrin by Targeting the Hemagglutinin 2-Mediated Membrane Fusion of Influenza A Virus. Viruses. 2020 25;12(5):581.
11. Howland RD, Mycek MJ. Lippicott's İllustrated Reviews: Farmakoloji. 3.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2009.
12. Chalikwar SS, Belgamwar VS, Talele VR, Surana SJ, Patil MU. Formulation and evaluation of Nimodipine-loaded solid lipid nanoparticles delivered via lymphatic transport system. Colloids Surf B Biointerfaces. 2012 Sep 1;97:109–16.

13. Gupta S, Zivadinov R, Ramasamy D, Ambrus JL. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) in antiphospholipid antibody syndrome (APLA): the role of centrally acting vasodilators. Case series and review of literature. Clin Rheumatol. 2014 Dec;33(12):1829–33.

14. Ha H, Gonzalez A. Migraine Headache Prophylaxis. Am Fam Physician. 2019 01;99(1):17–24.

15. Haress NG. Cinnarizine: Comprehensive Profile. Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol. 2015;40:1–41.

16. Wang W, Liu L, Chen C, Jiang P, Zhang T. Protective effects of dopamine D2/D3 receptor agonist piribedil on learning and memory of rats exposed to global cerebral ischemia-reperfusion. Neurosci Lett. 2018 25;684:181–6.

17. Katusic ZS, Santhanam AV, He T. Vascular effects of prostacyclin: does activation of PPARδ play a role? Trends Pharmacol Sci. 2012 Oct;33(10):559–64.

18. Botzoris V, Drosos AA. Management of Raynaud's phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis. Joint Bone Spine. 2011 Jul;78(4):341–6.

19. Majed BH, Khalil RA. Molecular mechanisms regulating the vascular prostacyclin pathways and their adaptation during pregnancy and in the newborn. Pharmacol Rev. 2012 Jul;64(3):540–82.

20. Burleva EP, Korelin SV. [Prospects of clinical application of cilostazol for peripheral artery disease]. Angiol Sosud Khirurgiia Angiol Vasc Surg. 2020;26(3):28–36.

21. Porto I, D'Amario D, Crea F. Cilostazol and primary-PCI: mirage or good alternative? Curr Vasc Pharmacol. 2012 Jul;10(4):468–71.

22. Goldstein I, Burnett AL, Rosen RC, Park PW, Stecher VJ. The Serendipitous Story of Sildenafil: An Unexpected Oral Therapy for Erectile Dysfunction. Sex Med Rev. 2019;7(1):115–28.

23. Sanders O, Rajagopal L. Phosphodiesterase Inhibitors for Alzheimer's Disease: A Systematic Review of Clinical Trials and Epidemiology with a Mechanistic Rationale. J Alzheimers Dis Rep. 2020 Jun 16;4(1):185–215.

24. Tajkarimi K, Burnett AL. The role of genital nerve afferents in the physiology of the sexual response and pelvic floor function. J Sex Med. 2011 May;8(5):1299–312.

25. da Cruz NFS, Polizelli MU, Cezar LM, Cardoso EB, Penha F, Farah ME, et al. Effects of phosphodiesterase type 5 inhibitors on choroid and ocular vasculature: a literature review. Int J Retina Vitr. 2020;6:38.

26. Arif SA, Poon H. Tadalafil: a long-acting phosphodiesterase-5 inhibitor for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Clin Ther. 2011 Aug;33(8):993–1004.

27. Lee M. Focus on phosphodiesterase inhibitors for the treatment of erectile dysfunction in older men. Clin Ther. 2011 Nov;33(11):1590–608.

28. Brie D, Sahebkar A, Penson PE, Dinca M, Ursoniu S, Serban M-C, et al. Effects of pentoxifylline on inflammatory markers and blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Hypertens. 2016;34(12):2318–29.

29. Salhiyyah K, Forster R, Senanayake E, Abdel-Hadi M, Booth A, Michaels JA. Pentoxifylline for intermittent claudication. Cochrane Database Syst Rev. 2015 29;9:CD005262.

30. De Kozak Y, Faure JP, Thillaye B, Ruchoux MM, Doly M, Droy-Lefaix MT, et al. Ginkgo biloba extract (EGb 761) and a platelet-activating factor antagonist protect the retina in experimental autoimmune uveoretinitis. Ocul Immunol Inflamm. 1994;2(4):231–7.

31. Martínez-Solís I, Acero N, Bosch-Morell F, Castillo E, González-Rosende ME, Muñoz-Mingarro D, et al. Neuroprotective Potential of Ginkgo biloba in Retinal Diseases. Planta Med. 2019 Nov;85(17):1292–303.

32. Liu H, Ye M, Guo H. An Updated Review of Randomized Clinical Trials Testing the Improvement of Cognitive Function of Ginkgo biloba Extract in Healthy People and Alzheimer's Patients. Front Pharmacol. 2019;10:1688.

33. Lejri I, Agapouda A, Grimm A, Eckert A. Mitochondria- and Oxidative Stress-Targeting Substances in Cognitive Decline-Related Disorders: From Molecular Mechanisms to Clinical Evidence. Oxid Med Cell Longev. 2019 May 12;2019:9695412.

# Bölüm 19

## KARDİYOVASKÜLER SİSTEMDE YAŞLANMA VE EPİGENETİK

*Sevtap HAN*[1]

1 Sevtap HAN, Dr. Öğr. Üyesi, Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Ab.D., Ankara. E-posta: sevtap.han@gazi.edu.tr

Dünya çapında ortalama insan ömrünün uzaması, yaşlı nüfusun giderek artmasına yol açmıştır. Kardiyovasküler hastalıkların görülme sıklığı yaşlanma ile birlikte artmakta ve bu durum sağlık sistemleri için ciddi bir yük oluşturmaktadır (North & Sinclair, 2012; Paneni, Canestro, Libby, Luscher, & Camici, 2017). Nitekim 2020 yılına gelindiğinde, 60 yaş ve üstü insanların sayısının 5 yaşın altındaki çocukların sayısını geçeceği öngörülmekteydi. Dünyada yaşlanan nüfusun hızı, özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde, çarpıcı bir şekilde artmaktadır (Paneni ve ark., 2017). 60 yaş ve üzeri küresel nüfus, 2015 yılında % 12'den 2050'de yaklaşık % 22'ye yükselecektir (A. de Almeida, T. P. Ribeiro, & I. A. de Medeiros, 2017). Yaşam süresindeki artışa rağmen, bireysel sağlıklı yaşam süresi bu büyümeyi izlememektedir; bu durum, yeni tedavilerle yaşlanmayı hedeflemenin, yaşlanma ile ilgili hastalıkların başlamasını en aza indirmek için esas olduğu anlamına gelmektedir. Artan yaşlı nüfusla birlikte oluşan bu zorlukların üstesinden gelmek için yeni stratejiler geliştirmek amacıyla, yaşlanmanın kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerinin anlaşılması hala önem taşımaktadır.

Yaşlanmaya bağlı olarak kalp ve damar işlevlerinin bozulduğu ve bunun pek çok hastalık için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (A. de Almeida ve ark., 2017; Paneni ve ark., 2017). Yaşlanma moleküler, hücresel ve doku seviyesinde fizyolojik fonksiyonların kademeli olarak azalması ile karakterize çok faktörlü bir süreçtir (Campisi, 2013). Yaşlanmaya yol açan aynı mekanizmalar, yaşa bağlı hastalıklara, özellikle de dünya çapında en önemli ölüm nedeni olan kalp ve damar hastalıklarına, neden olmaktadır. Ayrıca kardiyovasküler sistemde yaşlanmanın getirdiği bu değişimler, kadın ve erkeklerde farklı seyretmektedir (Colafella & Denton, 2018; Kerkhof, Peace, & Macfarlane, 2018; Ostan ve ark., 2016). Cinsiyetler arasındaki bu fizyolojik eşitsizlikler muhtemelen hastalığın başlangıcında duyarlılık, prevalans ve tedavi cevaplarındaki farklılıklara neden olmaktadır (Colafella & Denton, 2018).

Kardiyovasküler yaşlanma, kalbi ve damarları strese karşı daha savunmasız kılan, artan mortalite ve morbiditeye katkıda bulunan yaşa bağlı ilerleyici bir dejenerasyon olarak tanımlanmaktadır (Chiao & Rabinovitch, 2015). Daha önceki çalışmalarda yaşa bağlı olarak damarda işlevsel ve moleküler bazı değişikliklerin ortaya çıktığı gözlemlenmiştir. Ayrıca, sıçan damarlarında epigenetik modifikasyonlarının ve endotel ile ilişkili biyobelirteçlerin plazma seviyelerinin yaş ve cinsiyette bağlı olarak değiştiği; ortaya konmuştur (Han ve ark., 2018a). Damar kasılma-gevşeme cevaplarının ve damarda antioksidan ve fosfodiesteraz enzimlerinin ve inflamatuvar proteinlerin ekspresyonlarının, yaşa ve cinsiyete bağlı olarak farklılıklar gösterdiğini gösterilmiştir (Han ve ark., 2018b).

Bir organizmanın yaşlanma süreci, hem genetik hem de çevresel faktörler (örneğin diyet, sigara, obezite ve stres) dahil olmak üzere, moleküler düzeyde, fizyolojik işlevin azalmasının altında yatan gen ifadesinde değişikliklere neden olan stokastik olayların bir kombinasyonundan kaynaklanır. Örnek verecek olursak; beyin yaşlanmasına, inflamatuar ve stres cevapları ve nöropeptid metabolizmasında rol oynayan proteinleri kodlayan genlerin ekspresyonundaki değişiklikler eşlik ederken, yaşlanmış bir kalpte, kalp fonksiyonunun bozulmasına katkıda bulunan değiştirilmiş bir transkripsiyon profili görülmektedir (Kennedy ve ark., 2014). Yaşlanma kaynaklı hastalıklar gen ekspresyonundaki bozulmalar sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu değişiklikler, gen ekspresyon programlarında değişikliklere neden olan genetik mutasyonlar veya stokastik olaylar tarafından tetiklenebilir. Genel olarak, DNA, RNA ve proteinlerin yaşam süresi boyunca kimyasal değişikliklere maruz kalmaları hem yapılarını hem de işlevlerini bozmaktadır. Yaşlanma sırasında nükleik asit ve protein hasarının sonuçları, hücrelerin ve organların fonksiyonel olarak bozulmasıyla ilişkilendirilmiş ve bu durum kaçınılmaz olarak hastalığa yol açmıştır (Ou & Schumacher, 2018). Kalp yetmezliğine, kardiyak hipertrofi ve kardiyak fibroz gibi iki patolojik süreç eşlik ederken, altta yatan sorun gen ekspresyonundaki değişikliklerden kaynaklanır. Kardiyak hipertrofiye, fetal kardiyak gen ekspresyonunda artış ve erişkin genlerin baskılanması eşlik eder. Kardiyak fibrozis ise ekstraselüler matriks proteinlerini kodlayan genlerin ekpresyonundaki artış sonucu oluşmaktadır (Papait ve ark., 2017). Çeşitli çalışmalar, epigenetik mekanizmalardaki bir bozukluğun, yaşlanmayla ilgili çeşitli hastalıkların altında yatan gen ifadesi değişimini teşvik ettiğini göstermiştir. Bu mekanizmaların değiştirilmesi, farklı dokuların yaşlanma süreçleri sırasında ortaya çıkan gen ekspresyonundaki değişikliklerle de bağlantılıdır (Pagiatakis, Musolino, Gornati, Bernardini, & Papait, 2019).

## 1. Yaşlanan Kardiyovasküler Sistem

Yaşlanma bir dizi rahatsızlığa neden oluyor olsa da, kardiyovasküler hastalıklar yaşlı nüfus, bakıcıları ve sağlık sistemleri için en büyük yükü oluşturmaktadır (Kovacic, Moreno, Nabel, Hachinski, & Fuster, 2011). Yaşla güçlü bir ilişkisi olan koroner kalp hastalığı, Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde önde gelen ölüm nedenlerindendir (Kuller ve ark., 2016). Kardiyovasküler hastalık prevalansı 65 yaş üstü kişilerde, özellikle 80 yaş üzeri kişilerde artmaktadır ve önümüzdeki yıllara da artması beklenmektir (Heidenreich ve ark., 2011).

Damarlardaki yaşa bağlı patolojik değişiklikler, yaşlı yetişkinlerin morbidite ve mortalitesinde kritik bir role sahiptir. Epidemiyolojik çalışmalarda yaş, geleneksel risk faktörlerinin etkisini gölgede bırakan en önemli kardiyovasküler risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır (Ungvari, Tarantini, Sorond, Merkely, & Csiszar, 2020). Arterlerin yapısındaki

ve işlevindeki değişiklikler yaşlanmaya eşlik etmekte ve kardiyovasküler hastalık gelişme riskinin artmasında rol oynamaktadır. Preklinik çalışmalar, yaşlanma ile ortaya çıkan önemli vasküler değişimleri ortaya koymuş ve 2 ana özelliği tanımlamıştır: endotel disfonksiyonu ve merkezi arter sertliği. Vasküler yaşlanma, kan damarlarının lümenini kaplayan hücreler olan endotelin işlevini değiştirmektedir. Endotel disfonksiyonu, aterojenez ve trombozu destekleyen ve kardiyovasküler hastalıklara yatkınlık yaratan oksidatif stres ve inflamatuar sitokinlerde artış ile azalmış vazodilatör ve antitrombotik özellikleri içermektedir (Celermajer ve ark., 1994; Delp, Behnke, Spier, Wu, & Muller-Delp, 2008). Azalmış nitrik oksit (NO) biyoyararlanımı bu endotel disfonksiyonunda anahtar rol oynamaktadır. Azalmış NO biyoyararlanımı, azalmış NO sentezi veya artmış bozunması nedeniyle ortaya çıkabilir. Normal koşullar altında endotel nitrik oksit sentaz (eNOS), kofaktör tetrahidrobiopterin (BH4) varlığında L-arginin'den NO sentezi yapmaktadır. Çeşitli çalışmalar eNOS protein ekspresyonunun yaşa bağlı olarak farklılık gösterdiğini bildirmiştir (Donato ve ark., 2009; Durrant ve ark., 2009). Ayrıcason çalışmalar eNOS "uncoupling" (ayrılması) olarak adlandırılan eNOS fonksiyonunda yaşa bağlı bir değişiklik olduğunu düşündürmektedir (Yang, Huang, Kaley, & Sun, 2009). eNOS substratı olan L-arginin mevcudiyeti de NO üretimini kısıtlayabilir. Bu bağlamda, L-arginin için eNOS ile rekabet eden bir enzim olan arginazın aktivitesi, yaşla birlikte artar ve NO sentezinin azalması için olası bir mekanizma olarak karşımıza çıkar (Santhanam, Christianson, Nyhan, & Berkowitz, 2008). Ek olarak, yaşlanma, kısmen kronik inflamasyonun aracılık ettiği yüksek reaktif oksijen türlerinin (ROS) konsantrasyonlarına bağlı olarak NO yıkımını artırabilir (Yang ve ark., 2009). Sonuçta, NO biyoyararlanımını azaltan bir kısır döngü oluşturur.

Başta torasik aort olmak üzere merkezi arterlerin artan sertliği de insanlarda vasküler yaşlanmayı karakterize etmektedir. Yaşlanmayla birlikte aort artan kollajen ve azalmış elastin nedeniyle sertleşmektedir (Paneni ve ark., 2017). Artırılmış dönüştürücü büyüme faktörü (TGF) -β aktivitesi, aort duvarında kolajen birikimini destekler. Matriks metaloproteinazlar (MMP'ler) dahil olmak üzere çeşitli elastazların aktivitesi ve ayrıca sistein proteinaz katepsinlerinin aşırı ekspresyonu ve enflamatuar hücreler tarafından hazırlanan serin proteinaz nötrofil elastazı elastinin tükenmesine katkıda bulunabilir. Aortun hücre dışı matrisindeki bu değişiklikler, esneklik kaybının önemli ölçüde nedenleridir. Bu artan sertlik, sonuç olarak sistolik basıncı yükseltir. Yine de diyastolik basınç yaşla birlikte azalma eğilimindedir (McEniery, Wilkinson, & Avolio, 2007).

Endotel disfonksiyonu ve arteriyel sertlik, yaşa bağlı vasküler disfonksiyonun birbiriyle yakından bağlantılı aracılarıdır. Arter ne kadar sert olursa, endotelyumun hemodinamik yüke o kadar fazla maruz kalmaktadır. Bu durum, endotel aktivasyonunu, iltihaplanmayı ve hasarı teşvik etmektedir.

Yaşlanmada görülen diyastolik basınçtaki düşüş, birincil olarak diyastol sırasında ortaya çıkan koroner perfüzyon gücünü azaltarak miyokardiyal iskeminin gelişmesinde rol oynamaktadır. Yaşla birlikte artan sistolik basınç, miyokardiyal oksijen gereksiniminin önemli bir belirleyicisi olan sol ventrikül artyükünü artırmaktadır (Paneni ve ark., 2017). Artmış sistolik basınca kronik maruziyet, sol ventrikül hipertrofisine yol açarak miyokardiyal oksijen talebinde daha fazla artışa neden olur. Anjiyotensin II ve mineralokortikoid aldosteron gibi mediyatörler, basınçla aşırı yüklenmiş sol ventrikülde hipertrofiye ve fibroza mekanik olarak katkıda bulunmaktadır. Miyokard enfarktüsüne veya hipertrofiye sol ventrikülde subendokardiyal iskemiye bağlı miyokardiyal iskemi, azalmış ejeksiyon fraksiyonu ile kalp yetmezliğine yatkınlık oluşturabilir. Bu nedenle, yaşlanma, yaşlanan bireylerin yaşam kalitesinde zorluk oluşturan her iki ana kalp yetmezliği formunun gelişiminde de önemli bir risk faktörüdür.

Arteriyel barorefleks de yaşlanmada büyük ölçüde değişirken, farklı bileşenler farklı şekilde etkilenmektedir. Kalbin arteriyel baroreseptör kontrolünde bariz bir bozulma vardır, ancak periferik vasküler direncin çok daha iyi korunmuş baroreseptör kontrolü olduğu görülür. Kardiyopulmoner vagal afferentlerden kaynaklanan refleksler de yaşlı bireylerde körelmiştir (Ferrari, 2002; Ferrari, Radaelli, & Centola, 2003). Yaşlanmanın getirdiği kardiyovasküler ve refleks değişiklikler, sağlık ve hastalıkta dolaşım homeostazı için önemli etkilere sahip olabilmektedir.

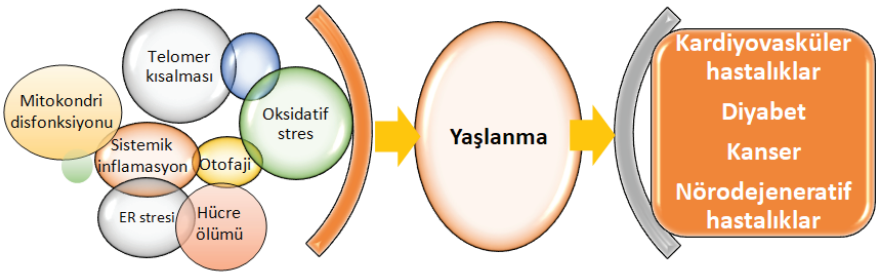
## 2. Yaşlanma Sürecine Katılan Bazı Moleküler Mekanizmalar

### *2.1. Telomer kısalması*

Moleküler yaşlanmanın ayırt edici özelliklerinden biri, yaşın ilerlemesiyle birlikte telomer kısalmasıdır. Biyolojik saat olarak bilinen telomerler, her kromozomun sonunda binlerce nükleotid dizisi içerir. 3′ tarafında, dizi TTAGGG'ye (insanlarda 9–15 kb) karşılık gelmektedir. Somatik hücrelerde, her hücre bölünmesinden sonra, bu bazların bir kısmı işlem sırasında kaybolur ve telomer kısalmasına yol açar. Bu nedenle, sınırlı sayıda hücresel bölünme olduğu tahmin edilir ve bundan sonra hücreler yaşlanır (Harley, Futcher, & Greider, 1990; Lopez-Otin, Blasco, Partridge, Serrano, & Kroemer, 2013). Telomerler, genomun korunmasında rol alırlar ve istenmeyen rekombinasyon ve kromozomal füzyondan kaçınarak replikasyon sürecinde stabiliteyi desteklerler. Kritik telomer boyutuna ulaşıldığında, proteinler T-kıvrımı nükleotid dizilerini korumak için görevlendirilemez. Bu durumda, DNA onarım sistemi hücresel kontrol noktalarını etkinleştirir (Hayashi, Cesare, Fitzpatrick, Lazzerini-Denchi, & Karlseder, 2012; Muraki, Nyhan, Han, & Murnane, 2012). Telomer disfonksiyonuna yanıt olarak hücre ömrünü sınırlayan iki kontrol noktası tanımlanmıştır. İlk kontrol noktası, p53 aktivasyonuna bağlıdır ve "senesens" (yaşlanma) olarak bilinen tam bir hücre döngüsü durması ile karakterize edilir (Fyhrquist, Sa-

ijonmaa, & Strandberg, 2013). P53 geninde mutasyona uğramış hücreler, telomerlerin kritik boyutuna ulaşıldığında bile bölünmeye devam edebilir. Hücre bölünmeye devam ederse ve bunun sonucunda telomerler boyut olarak küçülmeye devam ederse, ikinci yeni bir kontrol noktası etkinleştirilir. Bu nokta p53'ten bağımsızdır ve büyük kromozomal instabilite ve hücre ölümü ile karakterizedir (Hayashi, Cesare, Rivera, & Karlseder, 2015).

Kardiyak telomeraz aktivitesi, yaşamın ilk evrelerinde saptanabilmektedir ancak yetişkin bir sıçan miyokardında ekspresyonu azalmıştır (S. A. Booth & Charchar, 2017). Bir çalışmada, yetişkin memeli kalplerinde işlevsel olarak önemli olan ve kardiyovasküler rejenerasyon için hedeflenebilir doğal bir telomeraz ekspresyonu gösterilmiştir (Richardson ve ark., 2012). Kalp hastalığının başlangıcı ve ilerlemesi sırasında ve aynı zamanda gelişimin kritik aşamalarında kardiyak telomer uzunluğunda hızlı değişiklikleri tanımlayan kanıtlar bulunmaktadır. Ayrıca, kardiyak telomer uzunluğunu ve kalp fonksiyonunu azaltan telomerik proteinlerin kaybı, oksidatif stres ve hipoksi gibi birçok faktör de bulunur (S. A. Booth & Charchar, 2017). Telomer kısalması ile mücadelenin, hücresel yaşlanmayı yavaşlatarak veya hatta tersine çevirerek kardiyovasküler sistem üzerinde yararlı etkileri olduğu düşünülmektedir (A. J. P. O. de Almeida, T. P. Ribeiro, & I. A. de Medeiros, 2017).




*Şekil 1. Yaşlanma mekanizmaları*

### *2.2. Mitokondri disfonksiyonu*

Mitokondri, neredeyse tüm ökaryotik hücrelerde bulunan önemli bir organeldir. Enerji metabolizmasında ve yağ asitlerinin β-oksidasyonu, mitokondriyal matriks kalsiyumun uygun konsantrasyonda tutulması, amino asit metabolizması, hem- ve demir sülfür (Fe-S) küme biyogenezi, hücre ölümünün kontrolü, steroid sentezi ve hormonal sinyal verme gibi hücresel süreçlerde önemli rol oynamaktadır (Kudryavtseva ve ark., 2016). Mitokondri, yaşlanma sürecindeki önemli oyunculardan biri olarak giderek daha fazla tanınmaktadır. Yaşlanmayla ilişkili çoğu hastalık, özellikle nörodejeneratif hastalıklar, mitokondriyal tutuluma sahiptir. Mitokondriyal disfonksiyonun yaşlanma, yaşa bağlı hastalıklar ile ilişkili olduğu birçok çalışmada ortaya konmuştur (Haas, 2019).

Mitokondri, oksidatif fosforilasyon yoluyla adenozin trifosfat (ATP) üretme ve hücresel hayatta kalma ve işlev için kimyasal enerji sağlama yeteneğine sahip oldukları için hücresel "güç merkezi" olarak kabul edilir. Ek olarak, mitokondrinin metabolizma, apoptoz, doğuştan gelen bağışıklık ve kardiyovasküler yaşlanmanın düzenlenmesinde enerji sağlamayla ilgili olmayan bir rol oynadığına dair kanıtlar vardır (Held & Houtkooper, 2015). Mitokondriyal genlerin çoğunun nükleer genoma aktarılmasına rağmen, oksidatif fosforilasyon aktivitesi için gerekli olan 13 alt birim mtDNA tarafından kodlanmaya devam etmektedir. Diğer 76 alt birim nükleer genom tarafından kodlanır, sitoplazmada sentezlenip mitokondriye aktarılır ve her iki genom arasında işlevsel iletişim gerektirir. Bu fonksiyonel iletişimin başarısızlığı mitokondriyal disfonksiyona yol açarak ATP sentezini azaltır. Bu durum, endotel disfonksiyonuna, artan inflamasyona ve vasküler yeniden şekillenmeyle ilişkili oksidatif strese yol açar. Ek olarak, mitokondriyal disfonksiyon, yaşlı damarlarda ve kardiyomiyositlerde kronik oksidatif stres ile ilişkilidir ve kardiyovasküler sistemin deregülasyonuna yol açmaktadır (Brunken, 2019; Keshavarz-Bahaghighat, Darwesh, Sosnowski, & Seubert, 2020; Kumar, Kelly, & Chirinos, 2019; Szewczyk ve ark., 2015).

### *2.3. Oksidatif stres*

Yaşlanmanın oksidatif stres teorisi, yaşa bağlı fonksiyonel kayıpların reaktif oksijen ve nitrojen türleri (RONS) kaynaklı hasarların birikmesinden kaynaklandığı hipotezine dayanmaktadır. Oksidatif stres, yaşla ilgili kardiyovasküler hastalıklar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı, nörodejeneratif hastalıklar ve kanser birçok patolojik süreçte rol oynamaktadır (Liguori ve ark., 2018; H. Zhang, Davies, & Forman, 2015). RONS, birkaç endojen ve eksojen süreçle üretilir ve olumsuz etkileri antioksidan savunmalarla etkisiz hale getirilir. Oksidatif stres, RONS üretimi ile bu antioksidan savunmalar arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Oksidatif stres kaynaklı yaşlanmanın kesin mekanizması hala net değildir, ancak muhtemelen artan RONS seviyeleri, replikasyon sırasında meydana gelen hasarlara yanıt olarak hücresel çoğalmayı durduran fizyolojik bir mekanizma olan hücresel yaşlanmaya yol açar (Liguori ve ark., 2018). Antioksidan / oksidan dengesinin bozulması, oksidanların üretimi ve antioksidan tamponlama kapasitesinin her zaman metabolik, patofizyolojik değişiklikler ve çevresel strese maruz kalma ile değişmesi gerçeğinden dolayı hücrelerde nadir görülen bir durum değildir. Çeşitli çalışmalarda, oksidan / antioksidan dengesinin, oksidatif strese yanıt olarak antioksidan seviyelerini düzenleyerek dinamik bir şekilde korunduğu gösterilmiştir (H. Zhang ve ark., 2015). Antioksidan enzimlerin ekspresyonu, hem çevresel toksik maddeler hem de diyet antioksidanlarından türetilen elektrofiller dâhil olmak üzere oksidatif uyaranlara yanıt olarak indüklenmektedir.

Oksidatif stres, inflamasyon ve yaşlanma arasındaki yakın ilişki göz önüne alındığında, oksidasyon-inflamatuar yaşlanma teorisi önerilmiştir. Yaşlanma, özellikle sinir, endokrin ve bağışıklık sistemleri gibi düzenleyici sistemleri etkileyen kronik oksidatif stres nedeniyle bir homeostaz kaybıdır. Bunun sonucunda bağışıklık sisteminin aktivasyonu, kronik oksidatif stres ve inflamasyonun birbirini beslediği ve sonuç olarak yaşa bağlı morbidite ve mortaliteyi artıran bir kısır döngü yaratan inflamatuar bir durumu indüklemektedir (De la Fuente & Miquel, 2009; Liguori ve ark., 2018).

### *2.4. Sistemik inflamasyon*

İnsanlarda yaşlanma kronik, düşük seviyeli bir inflamasyon ile karakterizedir. Kronik inflamasyon, yaşlı insanlarda hem morbidite hem de mortalite için oldukça önemli bir risk faktörüdür, çünkü yaşla ilgili tüm hastalıkların tümü olmasa da çoğu bir inflamatuar patogenezi paylaşır (Franceschi ve ark., 2007). Yaşlanmaya proinflamatuar ajanların sistemik artışı eşlik etmektedir (Franceschi & Campisi, 2014). C-reaktif protein ve interlökin-6 (IL-6) gibi yüksek inflamatuar biyobelirteç seviyeleri ile belirlenen hafif bir inflamasyon durumunun, vücut kompozisyonundaki değişiklikler, enerji üretimi ve kullanımı, metabolik homeostaz, bağışıklık yaşlanması ve nöronal sağlık gibi birçok yaşlanma fenotipiyle ilişkili olduğuna dair çok büyük epidemiyolojik kanıtlar vardır (Franceschi & Campisi, 2014). Yaşlanmayla oluşan kronik inflamasyonun etiyolojisi ve olumsuz sağlık sonuçlarına yol açma konusunda potansiyel nedensel rolü büyük ölçüde bilinmemektedir. Bu nedenle, birden fazla sistemde yaşa bağlı inflamasyonu kontrol eden yolakların belirlenmesi, inflamasyonu modüle eden tedavilerin yaşlılarda yararlı olup olmayacağını anlamak için önemlidir.

### *2.5. Proteostaz kaybı*

Yaşlanma, temel olarak hücresel stres cevaplarındaki bozulmalarla başlamaktadır. Endoplazmik retikulum hücresel stresi algılayıp, buna yönelik cevaplar üreten bir organeldir ve maruz kaldığı strese karşı, kendine özgü cevap yolakları vardır. Yanlış katlanmış veya katlanmamış proteinlerin endoplazmik retikulum lümeninde birikmesi gibi nedenlerle gelişen endoplazmik retikulum homeostazındaki bozulmalar, endoplazmik retikulum stresine ve katlanmamış protein cevabı (unfolded protein response: UPR) olarak adlandırılan bir sinyal yolağının aktive olmasına neden olmaktadır (K. Zhang & Kaufman, 2006). UPR, hücrenin adaptif mekanizmalarından biridir. Bu yolağın aktivasyonu protein homeostazını tekrar sağlamak amacıyla BiP (GRP78) gibi endoplazmik retikulum şaperonlarının ekspresyununu artırır (Ma & Hendershot, 2004). Bu şaperonlar, katlama enzimleri ile birlikte protein katlama olayını gerçekleştirir ve düzenler. Endoplazmik retikulum stresi durumunda birçok protein düzgün bir şekilde katlanamadığı için şaperon ihtiyacı artar. Şaperon ve katlama enzimlerinin miktarlarındaki artışın nedeni, endoplazmik retikulum stresi

durumunda da normal fizyolojik koşullar sırasında yapılan fonksiyonları sürdürmektir. Bu sebeplerle, UPR'nin uygun bir şekilde tetiklenebilmesi, hücrede homeostazı sağlamak açısından önem taşımaktadır. Birçok araştırmada, UPR aktivasyonunun yaşa bağlı olarak azaldığı ve bu durumun yaşlanma sürecinde önemli rol oynadığı öne sürülmektedir.

### *2.6. Diğer mekanizmalar*

Bir hücre yaşlandıkça, zarar görmüş organeller ve anormal proteinler birikir. Hücresel homeostazı korumak için, bu sitoplazmik substratların ortadan kaldırılması gereklidir. Otofaji, bu maddelerin parçalandığı bir yol oluşturarak doku homeostazına yardımcı olur; sitoplazmik substratları lizozomlara ileten bir yolun parçası olarak işlev görmektedir. Otofaji, gelişim sırasında ve hücre stresine cevap olarak, kritik zamanlarda enerji kaynaklarını dengelemek için önemli olan kendi kendini yıkım (self-degradative) sürecidir. Kardiyomiyositler, endotel hücreleri ve arteriyel düz kas hücreleri dâhil olmak üzere çoğu kardiyovasküler kökenli hücrelerde hücre içi homeostazın korunmasına katkıda bulunmaktadır (Bravo-San Pedro, Kroemer, & Galluzzi, 2017). Otofaji, homeostazı ve vücudun kalpteki enerji yoksunluğu da dahil olmak üzere strese verdiği yanıtı modüle eder ve değiştirilmiş otofaji, kardiyovasküler yaşlanma ve hastalıkla ilişkilidir (Sasaki, Ikeda, Iwabayashi, Akasaki, & Ohishi, 2017). Yaşla birlikte otofajinin zayıfladığı düşünülmektedir.

Otofaji, çoklu, ardışık adımlardan oluşmaktadır. Bunlar, başlatma ve çekirdeklenme, fagoforların uzaması ve otofagosomların olgunlaşmasını içermektedir. Bu süreçte, otofajiye bağlı gen (Atg) proteinleri gereklidir (30'dan fazla Atg vardır). Başlama işlemi, otofajiye özgü proteinleri toplamak ve fagoforları oluşturmak için Sınıf III fosfatidilinositol-3-kinazın (PI3K) ve Beclin1'in aktivasyonunu gerektirir. Özellikle, LC3'ün proteolitik bölünmesiyle üretilen LC3-II, otofagosomların oluşumu ile ilişkilidir. LC3-II'nin seviyeleri, otofagosomların miktarı ile ilişkilidir ve otofagosom oluşumunun bir belirteci olarak kabul edilmektedir. Otofajinin son basamağında, otofagosomun dış zarı lizozomla birleşir. Bu sürece otofajik akı (flux) adı verilir. Otofaji araştırlıyorsa sadece otofagosom sayısını değil, aynı zamanda otofajik akıyı ölçmek de önemlidir. Otofajik akıyı değerlendirmek için hem LC3-II hem de p62 protein ekspresyonu incelenmesi gereklidir. P62, otolizozomlar tarafından bozulmuş bir protein olduğundan, ilerleyen otofajik akı, LC3-II'nin artmasına ve p62 protein ekspresyonunun azalmasına neden olmaktadır. Sıçanlarda yapılan bir çalışmada, yaşlı (22 aylık) hayvanların karaciğer dokularında LC3-II'nin ekspresyonu azalırken, p62 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (Liu ve ark., 2018). Yaşlı farelerin aort dokularında da LC3-II'nin ekspresyonunun azaldığı, p62 ekspresyonunun arttığı bulunmuştur (LaRocca, Gioscia-Ryan, Hearon, & Seals, 2013; LaRocca ve ark., 2012).

Nekropitoz yakın zamanlarda tanımlanmış bir hücre ölümü şeklidir. Nekropitoz, hem apoptoz hem de nekrozun bazı özelliklerini taşımaktadır ve ölüm reseptörlerinin ligandları tarafından aktive edilmektedir. Programlanmış bir nekrozun yeni bir formudur (Zhou & Yuan, 2014). Nekropitoz; ölen hücreler, hücre kalıntılarını ve kendi moleküllerini, yani hasarla ilişkili molekülleri veya alarminleri salgıladığında inflamatuvar bir işlemi başlatır. Çeşitli çalışmalar, nekropitozun genetik veya farmakolojik olarak bloke edilmesinin inflamasyonu dramatik olarak azalttığını farklı fare modellerinde göstermiştir (Ito ve ark., 2016; Meng, Jin, & Wang, 2015). Yaşlanma da kronik, düşük dereceli inflamasyonda progresif bir artış ile karakterize bir durumdur. Nekropitoz blokasyonu, ApoE knock-out farelerde yaşama süresini uzatmıştır (Meng ve ark., 2015). Ayrıca nekropitozun Alzheimer hastalığında nöron kaybında önemli rol oynadığı düşünülmektedir (Caccamo ve ark., 2017). TNF ile tetiklenen nekroptozda, RIPK1 ve RIPK3 nekrozom denen bir protein kompleksi oluşturmaktadır. Nekrozom oluşumu RIPK3 aktivasyonuna neden olmaktadır. RIPK1den, Cylindromatosis (CYLD) yoluyla ubikuitin ayrılması nekrozom oluşumu ve aktivasyonu için önemlidir. Aktif RIPK3 fosforile edilmekte ve alt basamakta MLKL'yi fosforile etmektedir. MLKL fosforilasyonu, MLKL'nin oligomerizasyonunu ve membrana yerleşmesini tetiklemektedir. Ve sonuçta membranın parçalanması tetiklenmektedir (Zhe-Wei, Li-Sha, & Yue-Chun, 2018). Yaşlı (24 aylık ) farelerin testis dokularında p-MLKL ekspresyonu artarken, MLKL ekspresyonu değişmemiştir (Li ve ark., 2017). Yine yaşlı farelerin (24 aylık) beyaz adipoz dokularında p-MLKL, MLKL ve p-RIPK3 ekspresyonları artmış, RIPK3 ve RIPK1 ekspresyon miktarı değişmemiştir (Deepa, Unnikrishnan, Matyi, Hadad, & Richardson, 2018).

## 3. Epigenetik ve Yaşlanma

DNA dizisindeki değişikliklerden bağımsız olarak gen ekspresyonunu düzenleyen mekanizmaları içeren epigenetik, kromatinin yapısını modüle ederek veya transkripsiyon mekanizmasının DNA'ya bağlanmasını düzenleyerek gen ekspresyonunu düzenler (Pagiatakis ve ark., 2019).

Günümüze kadar elde edilen bulgular, yaşlanmayı genetik ve epigenetik değişikliklerle ilişkilendirmektedir. Epigenetik mekanizmaların reversibl doğası göz önüne alındığında, bu mekanizmalar, yaşa bağlı düşüş ve hastalığa karşı geliştirilecek terapötikler için umut verici yollar sağlamaktadır (Fransquet, Wrigglesworth, Woods, Ernst, & Ryan, 2019).

### *3.1. Epigenetik mekanizmalara genel bakış*

Epigenetik, DNA dizisinden bağımsız gen ekspresyonunu düzenleyen tüm mekanizmaları ifade eder. Dört ana süreçte gruplandırılabilirler: ATP'ye bağlı kromatin yeniden modelleme kompleksleri, DNA ve histon modifikasyonları ve kodlamayan RNA (ncRNA)'lar. Bu işlemler, kromati-

nin yapısını modüle ederek veya transkripsiyon mekanizmasının DNA'ya bağlanmasını düzenleyerek gen ekspresyonunu düzenler (Inbar-Feigenberg, Choufani, Butcher, Roifman, & Weksberg, 2013). DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve ncRNA'lar bağımsız mekanizmalar olsalar da epigenomu düzenlemek için farklı epigenetik işaretler arasında çapraz iletişim olduğuna dikkat etmek önemlidir.

En iyi çalışılmış epigenetik mekanizmalardan biri DNA metilasyondur. DNA metilasyonu tipik olarak metilasyona duyarlı DNA bağlanma proteinlerinin bağlanması yoluyla ve / veya gen promoterlerinin transkripsiyon makinelerine erişimini modüle eden histon proteinlerinin çeşitli modifikasyonları ile etkileşime girerek gen susturma ile ilişkilidir (Lande-Diner ve ark., 2007). DNA metiltransferazlar gibi spesifik proteinler, DNA metilasyon modellerini oluşturabilir veya koruyabilir.

Temel kromatin birimi, her biri H2A, H2B, H3 ve H4'ten oluşan bir oktamer histon proteinlerinden oluşur. Nükleozom içindeki her bir çekirdek histon, bir küresel alan ve küresel alanlardan uzanan oldukça dinamik bir N-terminal kuyruğu içerir. Histon proteinleri, asetilasyon, metilasyon, fosforilasyon, ubikitilasyon, sumoilasyon, ADP-ribosilasyon, prolin izomerizasyonu, sitrülinasyon, butirilasyon, propiyonilasyon ve glikosilasyon dahil olmak üzere bir dizi translasyon sonrası modifikasyona sahip olabilen kuyruklara sahiptir (Gardner, Allis, & Strahl, 2011). Bir dizi dokudaki çeşitli histon modifikasyonlarının değerlendirilmesi, her biri farklı fonksiyonel özelliklere sahip olan inaktif, çift modlu ve aktif dahil olmak üzere farklı kromatin durumlarını tanımlamıştır. Örneğin asetilasyon ve metilasyon post-translasyonel modifikasyonları, aktif ve inaktif kromatinleri işaretler.

ncRNA'lar da gen ekspresyonunun epigenetik düzenlenmesi için gereklidir. Ökaryotik genomlar, genomik DNA'nın% 75'ine kadar transkripsiyon yapmasına rağmen, bu transkriptlerin yaklaşık %3'ü proteinleri kodlar; çoğunluğu boyut ve işleve göre sınıflandırılabilen ncRNA'lardır. Küçük karışan (interfering) RNA'lar (siRNA'lar), mikroRNA'lar (miRNA'lar) ve uzun ncRNA'lar (lncRNA'lar) dâhil olmak üzere düzenleyici ncRNA'lar, çeşitli düzeylerde gen ekspresyon düzenlemesinde önemli roller oynar (Inbar-Feigenberg ve ark., 2013; Kaikkonen, Lam, & Glass, 2011).

### *3.2. Histon işaretleri*

Histon post-translasyonel modifikasyonlar, yaşlanma sırasında epigenetik değişimde önemli bir rol oynar; bunların arasında histon metilasyonu ve histon asetilasyonu, iki önemli modifikasyon yöntemi olarak ortaya çıkmaktadır.

Daha önceki birçok araştırmada histon işaretlerindeki değişimler gös-

terilmiştir. *Saccharomyces cerevisiae*'de yapılan bir çalışmada, replikatif olarak eski maya hücrelerinde H4 lizin 16 asetilasyonunda (H4K16ac) yaşa bağlı bir artışı ve spesifik subtelomerik bölgelerde histonların kaybı bildirilmiştir, bu da bu lokuslarda riskli transkripsiyonel susturma ile sonuçlanmaktadır (Dang ve ark., 2009).

İnsan diploid fibroblastlarının in vitro yaşlanması sırasında H2A.1 / H2A.2 histon varyant oranının doğrusal bir şekilde azaldığını gösterilmiştir. Bu oranın, gelişimin ilerleyen aşamalarında ve farklılaşma sürecinde aynı şekilde azaldığı bilinmekte ve bu nedenle, farklılaşma için biyokimyasal bir işaret olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmada, H2A ve H3 ailelerinin histon varyantlarının, in vitro yaşlanma sırasında, farklılaşma sırasındaki ile aynı şekilde düzenlendiğini ortaya konmuştur (Rogakou & Sekeri-Pataryas, 1999).

Bir diğer çalışmada, fare akciğerlerinde makro H2A (mH2A)'nın ekspresyonunun yaşla birlikte arttığı ve karaciğerinde mH2A'nın perisentromerik heterokromatin bölgelerine artan yaşla ilişkili lokalizasyonu gözlemlenmiştir. İskelet kasında, düşük veya yüksek mH2A seviyelerine sahip iki hücre popülasyonu bulunmuştur. Daha yaşlı hayvanlarda yüksek mH2A seviyelerine sahip çekirdeklerin oranında açık bir artış gösterilmiştir (Kreiling ve ark., 2011).

Histon metilasyonu dinamik bir süreçtir ve metil işaretleri özel enzimlerle (metiltransferazlar ve demetilazlar) eklenebilir veya çıkarılabilir. Diğer proteinler, fenotipik sonuçları etkilemek için metillenmiş kalıntıları tanıyabilir ve bağlayabilirler. Histon metilasyonunun, DNA onarımı, hücre döngüsü, stres tepkisi ve transkripsiyondan gelişme, farklılaşma ve yaşlanmaya kadar hemen hemen tüm biyolojik süreçlerde rol oynadığı gösterilmiştir. Histon metilasyon seviyeleri yaşla birlikte değişmektedir (Greer & Shi, 2012). H4K20me3 seviyelerinin sıçan böbrek ve karaciğerlerinde yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir (Sarg, Koutzamani, Helliger, Rundquist, & Lindner, 2002). Ancak H3K27me3 seviyeleri *C. elegans*'ta yaşla birlikte somatik dokularda azalma göstermiştir (Maures, Greer, Hauswirth, & Brunet, 2011).

Özetle; bu modifikasyonlar, yaşlanmaya farklı bir şekilde dâhil edilir. Yaşlanma sürecinde bazı aktif (ör., H3K9ac ve H4K16ac) veya baskılayıcı işaretler (ör., H3K9me3 ve H3K27me3) sırasıyla küresel olarak artabilir veya azalabilir. Aksine, H3K36me3 genellikle yaşlanmada azalır. Diğer durumlarda, histon modifikasyonlarındaki (örneğin, H3K27me3) gene özgü değişiklikler, uzun ömürlülükle ilgili anahtar genlerin ekspresyonunu modüle eder (Yi & Kim, 2020). İşlev kaybını kullanan genetik çalışmalar, yaşlanmadaki histon modifikasyonlarının biyolojik önemini ortaya koysa da, bu modifikasyonların yaşlanma sürecini tam olarak nasıl düzenlediğine dair bilgilerimiz hala kısıtlıdır.

### *3.3. DNA metilasyonu*

DNA metilasyonu statik bir modifikasyon değildir. Memeli DNA metilomundaki yaşa bağlı değişiklikler birçok araştırmayla ortaya konmuştur ve kanser gibi yaşlanmanın hastalıklarını teşvik ettiği düşünülmektedir. DNA metilasyonu, sağlıklı yaşlanmaya karşı sağlıksız yaşlanma ve hastalık riskinin bir biyolojik belirteci olarak da görülmektedir.

En iyi bilinen epigenetik DNA modifikasyonu, uygun gen ekspresyonu, transpozon susturma, alternatif ekleme ve genom stabilitesi için gerekli olan 5-sitozinde metilasyondur. Yaklaşık 28 milyon CpG dinükleotidi, memeli genomu boyunca eşit olmayan bir şekilde dağılmıştır (Schubeler, 2015). CpG dinükleotidleri, memeli hücrelerinde DNA'nın en fazla görülen kimyasal modifikasyonu olan 5-sitozinde metilasyonun hedefidir. Tipik olarak, CpG'nin çoğunluğu metillenmiş durumdadır, ancak genlerdeki ve düzenleyici dizilerdeki göreceli seviyeleri, gen ekspresyonunun seviyesini ve bütünlüğünü belirleyen faktörlerden biridir. Gen gövdelerinde metilasyon, ekspresyonu destekler ve internal kriptik transkriptlerin başlamasını baskılar (Neri ve ark., 2017). Normal hücrelerde, CpG adaları genellikle metillenmemiştir, ancak metillendiklerinde bu durum gen susturulmasını teşvik etmektedir (Deaton ve ark., 2011).

### *3.4. Kromatin yapısı*

Histonların kovalent post-translasyonel modifikasyonu ve kromatinin yeniden şekillenmesi dahil olmak üzere en belirgin epigenetik modifikasyonların çoğu, kromatin bağlamında gerçekleşir. Kromatinin temel yapısı, bir nükleozom oluşturan bir histon oktamer çekirdeği etrafına sarılmış DNA'dan oluşur. Tekrarlayan nükleozom birimleri daha sonra birlikte paketlenir ve karmaşık bir yapı oluşturur. Kromatin yapısı ve fonksiyonu yaşlanma sürecinde değişmektedir (Wood & Helfand, 2013).

Kromatin proteinlerinin de-regülasyonu ve heterokromatik alanların yeniden düzenlenmesi, yaşlanmanın ayırt edilebilir özellikleridir. Bu değişiklikler heterokromatinde geniş bir düşüşü, heterokromatinin bölgeye özgü düşüşünü ve bölgeye özgü heterokromatin kazanımlarını kapsar. Geniş değişiklikler nihayetinde genel nükleer organizasyonu ve hücresel uygunluğu etkileyebilirken, bölgeye özgü heterokromatin değişiklikleri, yaşlanmayı tetikleyen veya yaşam süresini etkileyen ekspresyon-spesifik uzun ömür genlerini doğrudan düzenleyebilir (Sen, Shah, Nativio, & Berger, 2016). Kromatin değiştiriciler, hücre kimliğinin düzenlendiği anahtar epigenetik mekanizmalardandır. H3K9me3 ile işaretlenmiş yapısal heterokromatine ek olarak, histon H3 tri-metillenmiş (H3K27me3) fakültatif heterokromatin, hücre kaderi değişikliklerinde önemli bir rol oynar.

ATP'ye bağlı kromatin yeniden modelleme kompleksleri, ATP hidrolizinden türetilen enerjiyi kullanarak DNA'nın nükleozom organizas-

yonunu değiştirerek gen ekspresyonunu düzenleyen çoklu protein kompleksleridir. Bu ailelerin üyeleri, açık ve erişilebilir bir kromatin yapısının oluşumunu teşvik ederek, transkripsiyonel aktivatörler olarak işlev görür. Örneğin SWI / SNF kompleksleri; hareket eden nükleozomları, H2A / H2B dimerlerini çıkaran veya histon oktamerlerini DNA'dan çıkarmayı içeren bir mekanizmayla bu yapının oluşumunu teşvik eder. Diğer kromatini yeniden modelleme faktörleri, DNA üzerindeki nükleozomları, kromatin yapısının oldukça sıkıştırılmış bir form almasına neden olacak şekilde düzenleyerek ve böylece transkripsiyon faktörlerine erişimi engelleyerek gen susturulmasına neden olur (Sun ve ark., 2018).

### *3.5. Kodlanmayan RNA'lar*

Epigenetik mekanizmalardan biri de proteinlere çevrilmeyen çeşitli RNA'lar içeren kodlamayan RNA'ları (ncRNA'lar) içerir. Kodlamayan RNA'lar uzunluklarına göre kısa ve uzun olarak sınıflandırılır. Kısa ncRNA'lar sınıfı, PIWI-etkileşen RNA'lar, küçük karışan RNA'lar (siRNA'lar) ve mikroRNA'lar (miRNA'lar) gibi 200 nükleotidden daha kısa RNA moleküllerini içerir. Aksine, uzun ncRNA'lar (lncRNA'lar), 200 nükleotidden daha uzun RNA moleküllerini içerir. NcRNA'lar, transkripsiyonel ve translasyonel seviyelerde proteinlerin ekspresyonunu düzenler. LncRNA çalışmaları daha zordur fakat bunların ekspresyonu, kromatin yapısının düzenlenmesini, transkripsiyon mekanizmasının işe alımını ve gen ekspresyonunu anlamak için anahtar olabilir. Tersine, mikroRNA'lar, hedef mRNA'larının 3p-UTR'sine (çevrilmemiş bölge) bağlanarak genlerin ekspresyonunu inhibe ederek, hedef mRNA'nın degradasyonu ve ardından inhibisyon protein translasyonu ile sonuçlanır (Pagiatakis ve ark., 2019; Salamon, Saccani Jotti, & Condorelli, 2018).

LncRNA'lar, kodlamayan genomda en bol bulunan RNA türleri arasındadır. Birçok çalışma, kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili genlerin, sinyal yollarının ve patofizyolojik tepkilerin lncRNA aracılı yeni düzenlemesini ortaya koymuştur. Kısa antisens oligonükleotidler kullanılarak veya gen düzenleme yoluyla lncRNA'ların in vivo hedeflenmesi, epigenetik, transkripsiyonel veya translasyon mekanizmaları yoluyla hastalık patogenezine önemli bilgiler sağlamıştır (Haemmig, Simion, Yang, Deng, & Feinberg, 2017). LncRNA'lar, hastalık sırasında normal kardiyak gelişim ve miyokardiyal yeniden şekillenmenin altında yatan biyolojik süreçlerin düzenlenmesine yeni bir karmaşık mekanizma sunarlar ve kardiyovasküler hastalıklar için yeni terapötik stratejiler için hedefler oluşturabilirler (Salamon ve ark., 2018).

MiRNA'ların (mikroRNA'lar) kardiyovasküler gelişim ve hastalıktaki rolüne odaklanan ilk çalışmalardan bu yana önemli ilerleme kaydedilmiştir. Özellikle, snoRNA'lar (küçük nükleolar RNA'lar), tRNA (transfer RNA) fragmanları ve Y-RNA'lar gibi yeni kodlamayan küçük RNA türlerinin hüc-

resel süreçlerdeki rolünün anlaşılmasındaki son gelişmeler, bu moleküllerin çoğu için kanonik olmayan bir işlevi ortaya çıkarmıştır (Das ve ark., 2020). Çoğu miRNA, bir kanonik düzenleyici tohum dizisi kullanarak hedef mRNA'ları tanır, ancak miRNA'ların hedeflerle tam olarak nasıl eşleştiği ve mRNA stabilitesini ve translasyonunu nasıl düzenlediği henüz aydınlatılamamıştır. Bir miRNA'nın, içeriğe bağlı bir şekilde hedef geni bastırmak için kanonik sitelerinde kalmadan önce birçok düşük afiniteli kanonik olmayan hedefleme bölgesini tarayabileceği önerilmektedir. MiRNA gen hedeflemesinde bir dereceye kadar rastgelelik vardır, çünkü bir miRNA yüzlerce hedef geni etkileyebilir ve herhangi bir gen birden çok miRNA için hedef olarak hizmet edebilir (3′-UTR'de [3'-çevrilmemiş çoklu bağlanma bölgeleri ile) bölge]). Bu karışıklık miRNA'ların kardiyak gelişim, kardiyak fizyoloji ve kardiyak hastalık patogenezinin moleküler ağları için anahtar düzenleyici rollerde hizmet edebileceğini göstermektedir (Mendell & Olson, 2012).

miRNA'ların kardiyometabolik hastalıklar, koroner kalp hastalığı, konjenital kalp hastalığı, ateroskleroz, koroner arter hastalığı, hipertansiyon birçok kardiyovasküler hastalıkta rol oynayabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Das ve ark., 2020).

**4. Epigenetik ilaçlar mümkün mü?**

Son yıllarda kromatin değiştirici enzimlerin çeşitli kimyasal inhibitörleri geliştirilmiştir (Helin & Dhanak, 2013). Yaşlanmanın ilerlemesinde kromatin modifikasyonlarının önemli rolü göz önüne alındığında, bu ilaçların yaşlanmanın ilerlemesini yavaşlatmak veya yaşa bağlı hastalıkları tedavi etmek için kullanılması mümkün görünmektedir. Epigenetik hedefleme ilacına bir örnek, asetil transferaz proteini NAT10'u inhibe eden küçük bir molekül olan Remodelin'dir (Larrieu, Britton, Demir, Rodriguez, & Jackson, 2014). Bu çalışmada, Hutchinson-Gilford progeria sendromu (HGPS)'den türetilmiş hasta hücrelerinin nükleer yapısını, kromatin organizasyonunu ve uygunluğunu iyileştiren ve bu hücrelerde DNA hasarının belirteçlerini azaltan küçük molekül "Remodelin" belirlenmiştir. Kimyasal, hücresel ve genetik yaklaşımların bir kombinasyonunu kullanarak, asetil transferaz proteini NAT10'u, mikrotübül reorganizasyonu yoluyla laminopatik hücrelerde nükleer şekil kurtarmaya aracılık eden Remodelin'in hedefi olarak belirlenmiştir. Araştırmacıların elde ettikleri bilgiler, laminopatileri ve yaşlanmayı tedavi etmek için alternatif stratejiler önermektedir (Larrieu ve ark., 2014).

Epigenetik hedefleme ilaçları, yaşlanmanın ayırt edici özelliklerini yavaşlatmak veya tersine çevirmek için yeni terapötikler olarak umut vaat etmektedir. Yaşla en çok etkilenen kromatin özelliklerini özellikli olarak hedefleyen bileşiklerin belirlenmesi ve bu bileşiklerin belirli bir şekilde hedef dokulara ve hücrelere verilmesi için yolların belirlenmesi önemli olacaktır (L. N. Booth & Brunet, 2016).

## Kaynaklar

Booth, L. N., & Brunet, A. (2016). The Aging Epigenome. *Molecular Cell, 62*(5), 728-744. doi:10.1016/j.molcel.2016.05.013

Booth, S. A., & Charchar, F. J. (2017). Cardiac telomere length in heart development, function, and disease. *Physiological Genomics, 49*(7), 368-384. doi:10.1152/physiolgenomics.00024.2017

Bravo-San Pedro, J. M., Kroemer, G., & Galluzzi, L. (2017). Autophagy and Mitophagy in Cardiovascular Disease. *Circulation Research, 120*(11), 1812-1824. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.311082

Brunken, R. C. (2019). Mitochondrial dysfunction in heart failure. Lessons from a hereditary mitochondrial disease. *J Nucl Cardiol*. doi:10.1007/s12350-019-01980-w

Caccamo, A., Branca, C., Piras, I. S., Ferreira, E., Huentelman, M. J., Liang, W. S., . . . Oddo, S. (2017). Necroptosis activation in Alzheimer's disease. *Nat Neurosci, 20*(9), 1236-1246. doi:10.1038/nn.4608

Campisi, J. (2013). Aging, cellular senescence, and cancer. *Annu Rev Physiol, 75*, 685-705. doi:10.1146/annurev-physiol-030212-183653

Celermajer, D. S., Sorensen, K. E., Spiegelhalter, D. J., Georgakopoulos, D., Robinson, J., & Deanfield, J. E. (1994). Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *Journal of the American College of Cardiology, 24*(2), 471-476. doi:10.1016/0735-1097(94)90305-0

Chiao, Y. A., & Rabinovitch, P. S. (2015). The Aging Heart. *Cold Spring Harb Perspect Med, 5*(9), a025148. doi:10.1101/cshperspect.a025148

Colafella, K. M. M., & Denton, K. M. (2018). Sex-specific differences in hypertension and associated cardiovascular disease. *Nat Rev Nephrol, 14*(3), 185-201. doi:10.1038/nrneph.2017.189

Dang, W., Steffen, K. K., Perry, R., Dorsey, J. A., Johnson, F. B., Shilatifard, A., . . . Berger, S. L. (2009). Histone H4 lysine 16 acetylation regulates cellular lifespan. *Nature, 459*(7248), 802-807. doi:10.1038/nature08085

Das, S., Shah, R., Dimmeler, S., Freedman, J. E., Holley, C., Lee, J. M., . . . Council on Clinical, C. (2020). Noncoding RNAs in Cardiovascular Disease: Current Knowledge, Tools and Technologies for Investigation, and Future Directions: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med, 13*(4), e000062. doi:10.1161/HCG.0000000000000062

de Almeida, A., Ribeiro, T. P., & de Medeiros, I. A. (2017). Aging: Molecular Pathways and Implications on the Cardiovascular System. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2017*, 7941563. doi:10.1155/2017/7941563

de Almeida, A. J. P. O., Ribeiro, T. P., & de Medeiros, I. A. (2017). Aging: Molecular Pathways and Implications on the Cardiovascular System. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2017*. doi:Artn 794156310.1155/2017/7941563

De la Fuente, M., & Miquel, J. (2009). An Update of the Oxidation-Inflammation Theory of Aging: The Involvement of the Immune System in Oxi-Inflamm-Aging. *Current Pharmaceutical Design, 15*(26), 3003-3026. Retrieved from <Go to ISI>://WOS:000269149000003

Deaton, A. M., Webb, S., Kerr, A. R., Illingworth, R. S., Guy, J., Andrews, R., & Bird, A. (2011). Cell type-specific DNA methylation at intragenic CpG islands in the immune system. *Genome Res, 21*(7), 1074-1086. doi:10.1101/gr.118703.110

Deepa, S. S., Unnikrishnan, A., Matyi, S., Hadad, N., & Richardson, A. (2018). Necroptosis increases with age and is reduced by dietary restriction. *Aging Cell, 17*(4). doi:UNSP e1277010.1111/acel.12770

Delp, M. D., Behnke, B. J., Spier, S. A., Wu, G., & Muller-Delp, J. M. (2008). Ageing diminishes endothelium-dependent vasodilatation and tetrahydrobiopterin content in rat skeletal muscle arterioles. *J Physiol, 586*(4), 1161-1168. doi:10.1113/jphysiol.2007.147686

Donato, A. J., Gano, L. B., Eskurza, I., Silver, A. E., Gates, P. E., Jablonski, K., & Seals, D. R. (2009). Vascular endothelial dysfunction with aging: endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase. *Am J Physiol Heart Circ Physiol, 297*(1), H425-432. doi:10.1152/ajpheart.00689.2008

Durrant, J. R., Seals, D. R., Connell, M. L., Russell, M. J., Lawson, B. R., Folian, B. J., . . . Lesniewski, L. A. (2009). Voluntary wheel running restores endothelial function in conduit arteries of old mice: direct evidence for reduced oxidative stress, increased superoxide dismutase activity and down-regulation of NADPH oxidase. *J Physiol, 587*(Pt 13), 3271-3285. doi:10.1113/jphysiol.2009.169771

Ferrari, A. U. (2002). Modifications of the cardiovascular system with aging. *Am J Geriatr Cardiol, 11*(1), 30-33. doi:10.1111/1467-8446.00044-i1

Ferrari, A. U., Radaelli, A., & Centola, M. (2003). Invited review: aging and the cardiovascular system. *J Appl Physiol (1985), 95*(6), 2591-2597. doi:10.1152/japplphysiol.00601.2003

Franceschi, C., & Campisi, J. (2014). Chronic Inflammation (Inflammaging) and Its Potential Contribution to Age-Associated Diseases. *Journals of Gerontology Series a-Biological Sciences and Medical Sciences, 69*, S4-S9. doi:10.1093/gerona/glu057

Franceschi, C., Capri, M., Monti, D., Giunta, S., Olivieri, F., Sevini, F., . . . Salvioli, S. (2007). Inflammaging and anti-inflammaging: A systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mechanisms of Ageing and Development, 128*(1), 92-105. doi:10.1016/j.mad.2006.11.016

Fransquet, P. D., Wrigglesworth, J., Woods, R. L., Ernst, M. E., & Ryan, J. (2019). The epigenetic clock as a predictor of disease and mortality risk: a systematic review and meta-analysis. *Clin Epigenetics, 11*(1), 62. doi:10.1186/s13148-019-0656-7

Fyhrquist, F., Saijonmaa, O., & Strandberg, T. (2013). The roles of senescence and telomere shortening in cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology, 10*(5), 274-283. doi:10.1038/nrcardio.2013.30

Gardner, K. E., Allis, C. D., & Strahl, B. D. (2011). Operating on chromatin, a colorful language where context matters. *J Mol Biol, 409*(1), 36-46. doi:10.1016/j.jmb.2011.01.040

Greer, E. L., & Shi, Y. (2012). Histone methylation: a dynamic mark in health, disease and inheritance. *Nat Rev Genet, 13*(5), 343-357. doi:10.1038/nrg3173

Haas, R. H. (2019). Mitochondrial Dysfunction in Aging and Diseases of Aging. *Biology (Basel), 8*(2). doi:10.3390/biology8020048

Haemmig, S., Simion, V., Yang, D., Deng, Y., & Feinberg, M. W. (2017). Long noncoding RNAs in cardiovascular disease, diagnosis, and therapy. *Curr Opin Cardiol, 32*(6), 776-783. doi:10.1097/HCO.0000000000000454

Han, S., Aydin, M. M., Akansel, S., Usanmaz, S. E., Akcali, C., Uludag, M. O., & Demirel Yilmaz, E. (2018a). Age- and sex-dependent alteration of functions and epigenetic modifications of vessel and endothelium related biomarkers. *Turk J Biol, 42*(4), 286-296. doi:10.3906/biy-1803-59

Han, S., Bal, N. B., Sadi, G., Usanmaz, S. E., Uludag, M. O., & Demirel-Yilmaz, E. (2018b). The effects of resveratrol and exercise on age and gender-dependent alterations of vascular functions and biomarkers. *Exp Gerontol, 110*, 191-201. doi:10.1016/j.exger.2018.06.009

Harley, C. B., Futcher, A. B., & Greider, C. W. (1990). Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature, 345*(6274), 458-460. doi:10.1038/345458a0

Hayashi, M. T., Cesare, A. J., Fitzpatrick, J. A. J., Lazzerini-Denchi, E., & Karlseder, J. (2012). A telomere-dependent DNA damage checkpoint induced by prolonged mitotic arrest. *Nature Structural & Molecular Biology, 19*(4), 387-394. doi:10.1038/nsmb.2245

Hayashi, M. T., Cesare, A. J., Rivera, T., & Karlseder, J. (2015). Cell death during crisis is mediated by mitotic telomere deprotection. *Nature, 522*(7557), 492-+. doi:10.1038/nature14513

Heidenreich, P. A., Trogdon, J. G., Khavjou, O. A., Butler, J., Dracup, K., Ezekowitz, M. D., . . . Outcomes, R. (2011). Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation, 123*(8), 933-944. doi:10.1161/CIR.0b013e31820a55f5

Held, N. M., & Houtkooper, R. H. (2015). Mitochondrial quality control pathways as determinants of metabolic health. *Bioessays, 37*(8), 867-876. doi:10.1002/bies.201500013

Helin, K., & Dhanak, D. (2013). Chromatin proteins and modifications as drug targets. *Nature, 502*(7472), 480-488. doi:10.1038/nature12751

Inbar-Feigenberg, M., Choufani, S., Butcher, D. T., Roifman, M., & Weksberg, R. (2013). Basic concepts of epigenetics. *Fertil Steril, 99*(3), 607-615. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.01.117

Ito, Y., Ofengeim, D., Najafov, A., Das, S., Saberi, S., Li, Y., . . . Yuan, J. Y. (2016). RIPK1 mediates axonal degeneration by promoting inflammation and necroptosis in ALS. *Science, 353*(6299), 603-608. doi:10.1126/science.aaf6803

Kaikkonen, M. U., Lam, M. T., & Glass, C. K. (2011). Non-coding RNAs as regulators of gene expression and epigenetics. *Cardiovasc Res, 90*(3), 430-440. doi:10.1093/cvr/cvr097

Kennedy, B. K., Berger, S. L., Brunet, A., Campisi, J., Cuervo, A. M., Epel, E. S., . . . Sierra, F. (2014). Geroscience: linking aging to chronic disease. *Cell, 159*(4), 709-713. doi:10.1016/j.cell.2014.10.039

Kerkhof, P. L. M., Peace, R. A., & Macfarlane, P. W. (2018). Sex- and Age-Related Reference Values in Cardiology, with Annotations and Guidelines for Interpretation. *Adv Exp Med Biol, 1065*, 677-706. doi:10.1007/978-3-319-77932-4_41

Keshavarz-Bahaghighat, H., Darwesh, A. M., Sosnowski, D. K., & Seubert, J. M. (2020). Mitochondrial Dysfunction and Inflammaging in Heart Failure: Novel Roles of CYP-Derived Epoxylipids. *Cells, 9*(7). doi:10.3390/cells9071565

Kovacic, J. C., Moreno, P., Nabel, E. G., Hachinski, V., & Fuster, V. (2011). Cellular senescence, vascular disease, and aging: part 2 of a 2-part review: clinical vascular disease in the elderly. *Circulation, 123*(17), 1900-1910. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009118

Kreiling, J. A., Tamamori-Adachi, M., Sexton, A. N., Jeyapalan, J. C., Munoz-Najar, U., Peterson, A. L., . . . Sedivy, J. M. (2011). Age-associated increase in heterochromatic marks in murine and primate tissues. *Aging Cell, 10*(2), 292-304. doi:10.1111/j.1474-9726.2010.00666.x

Kudryavtseva, A. V., Krasnov, G. S., Dmitriev, A. A., Alekseev, B. Y., Kardymon, O. L., Sadritdinova, A. F., . . . Snezhkina, A. V. (2016). Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in aging and cancer. *Oncotarget, 7*(29), 44879-44905. doi:10.18632/oncotarget.9821

Kuller, L. H., Lopez, O. L., Mackey, R. H., Rosano, C., Edmundowicz, D., Becker, J. T., & Newman, A. B. (2016). Subclinical Cardiovascular Disease and Death, Dementia, and Coronary Heart Disease in Patients 80+

Years. *Journal of the American College of Cardiology, 67*(9), 1013-1022. doi:10.1016/j.jacc.2015.12.034

Kumar, A. A., Kelly, D. P., & Chirinos, J. A. (2019). Mitochondrial Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation, 139*(11), 1435-1450. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036259

Lande-Diner, L., Zhang, J., Ben-Porath, I., Amariglio, N., Keshet, I., Hecht, M., . . . Cedar, H. (2007). Role of DNA methylation in stable gene repression. *Journal of Biological Chemistry, 282*(16), 12194-12200. doi:10.1074/jbc.M607838200

LaRocca, T. J., Gioscia-Ryan, R. A., Hearon, C. M., & Seals, D. R. (2013). The autophagy enhancer spermidine reverses arterial aging. *Mechanisms of Ageing and Development, 134*(7-8), 314-320. doi:10.1016/j.mad.2013.04.004

LaRocca, T. J., Henson, G. D., Thorburn, A., Sindler, A. L., Pierce, G. L., & Seals, D. R. (2012). Translational evidence that impaired autophagy contributes to arterial ageing. *Journal of Physiology-London, 590*(14), 3305-3316. doi:10.1113/jphysiol.2012.229690

Larrieu, D., Britton, S., Demir, M., Rodriguez, R., & Jackson, S. P. (2014). Chemical Inhibition of NAT10 Corrects Defects of Laminopathic Cells. *Science, 344*(6183), 527-532. doi:10.1126/science.1252651

Li, D., Meng, L., Xu, T., Su, Y., Liu, X., Zhang, Z., & Wang, X. (2017). RIPK1-RIPK3-MLKL-dependent necrosis promotes the aging of mouse male reproductive system. *Elife, 6*. doi:10.7554/eLife.27692

Liguori, I., Russo, G., Curcio, F., Bulli, G., Aran, L., Della-Morte, D., . . . Abete, P. (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging, 13*, 757-772. doi:10.2147/CIA.S158513

Liu, A. D., Guo, E. S., Yang, J. K., Yang, Y., Liu, S. P., Jiang, X. J., . . . Fang, H. S. (2018). Young plasma reverses age-dependent alterations in hepatic function through the restoration of autophagy. *Aging Cell, 17*(1). doi:UNSP e1270810.1111/acel.12708

Lopez-Otin, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell, 153*(6), 1194-1217. doi:10.1016/j.cell.2013.05.039

Ma, Y., & Hendershot, L. M. (2004). ER chaperone functions during normal and stress conditions. *J Chem Neuroanat, 28*(1-2), 51-65. doi:10.1016/j.jchemneu.2003.08.007

Maures, T. J., Greer, E. L., Hauswirth, A. G., & Brunet, A. (2011). The H3K27 demethylase UTX-1 regulates C. elegans lifespan in a germline-independent, insulin-dependent manner. *Aging Cell, 10*(6), 980-990. doi:10.1111/j.1474-9726.2011.00738.x

McEniery, C. M., Wilkinson, I. B., & Avolio, A. P. (2007). Age, hypertension and arterial function. *Clin Exp Pharmacol Physiol, 34*(7), 665-671. doi:10.1111/j.1440-1681.2007.04657.x

Mendell, J. T., & Olson, E. N. (2012). MicroRNAs in stress signaling and human disease. *Cell, 148*(6), 1172-1187. doi:10.1016/j.cell.2012.02.005

Meng, L. J., Jin, W., & Wang, X. D. (2015). RIP3-mediated necrotic cell death accelerates systematic inflammation and mortality (vol 112, pg 11007, 2015). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 112*(40), E5552-E5552. doi:10.1073/pnas.1518137112

Muraki, K., Nyhan, K., Han, L. M., & Murnane, J. P. (2012). Mechanisms of telomere loss and their consequences for chromosome instability. *Frontiers in Oncology, 2*. doi:ARTN 13510.3389/fonc.2012.00135

Neri, F., Rapelli, S., Krepelova, A., Incarnato, D., Parlato, C., Basile, G., . . . Oliviero, S. (2017). Intragenic DNA methylation prevents spurious transcription initiation. *Nature, 543*(7643), 72-77. doi:10.1038/nature21373

North, B. J., & Sinclair, D. A. (2012). The Intersection Between Aging and Cardiovascular Disease. *Circulation Research, 110*(8), 1097-1108. doi:10.1161/Circresaha.111.246876

Ostan, R., Monti, D., Gueresi, P., Bussolotto, M., Franceschi, C., & Baggio, G. (2016). Gender, aging and longevity in humans: an update of an intriguing/neglected scenario paving the way to a gender-specific medicine. *Clin Sci (Lond), 130*(19), 1711-1725. doi:10.1042/CS20160004

Ou, H. L., & Schumacher, B. (2018). DNA damage responses and p53 in the aging process. *Blood, 131*(5), 488-495. doi:10.1182/blood-2017-07-746396

Pagiatakis, C., Musolino, E., Gornati, R., Bernardini, G., & Papait, R. (2019). Epigenetics of aging and disease: a brief overview. *Aging Clin Exp Res*. doi:10.1007/s40520-019-01430-0

Paneni, F., Canestro, C. D., Libby, P., Luscher, T. F., & Camici, G. G. (2017). The Aging Cardiovascular System Understanding It at the Cellular and Clinical Levels. *Journal of the American College of Cardiology, 69*(15), 1952-1967. doi:10.1016/j.jacc.2017.01.064

Papait, R., Serio, S., Pagiatakis, C., Rusconi, F., Carullo, P., Mazzola, M., . . . Condorelli, G. (2017). Histone Methyltransferase G9a Is Required for Cardiomyocyte Homeostasis and Hypertrophy. *Circulation, 136*(13), 1233-1246. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028561

Richardson, G. D., Breault, D., Horrocks, G., Cormack, S., Hole, N., & Owens, A. (2012). Telomerase expression in the mammalian heart. *Faseb Journal, 26*(12), 4832-4840. doi:10.1096/fj.12-208843

Rogakou, E. P., & Sekeri-Pataryas, K. E. (1999). Histone variants of H2A and H3 families are regulated during in vitro aging in the same manner as during

differentiation. *Experimental Gerontology, 34*(6), 741-754. doi:Doi 10.1016/S0531-5565(99)00046-7

Salamon, I., Saccani Jotti, G., & Condorelli, G. (2018). The long noncoding RNA landscape in cardiovascular disease: a brief update. *Curr Opin Cardiol, 33*(3), 282-289. doi:10.1097/HCO.0000000000000507

Santhanam, L., Christianson, D. W., Nyhan, D., & Berkowitz, D. E. (2008). Arginase and vascular aging. *J Appl Physiol (1985), 105*(5), 1632-1642. doi:10.1152/japplphysiol.90627.2008

Sarg, B., Koutzamani, E., Helliger, W., Rundquist, I., & Lindner, H. H. (2002). Postsynthetic trimethylation of histone H4 at lysine 20 in mammalian tissues is associated with aging. *Journal of Biological Chemistry, 277*(42), 39195-39201. doi:10.1074/jbc.M205166200

Sasaki, Y., Ikeda, Y., Iwabayashi, M., Akasaki, Y., & Ohishi, M. (2017). The Impact of Autophagy on Cardiovascular Senescence and Diseases. *Int Heart J, 58*(5), 666-673. doi:10.1536/ihj.17-246

Schubeler, D. (2015). Function and information content of DNA methylation. *Nature, 517*(7534), 321-326. doi:10.1038/nature14192

Sen, P., Shah, P. P., Nativio, R., & Berger, S. L. (2016). Epigenetic Mechanisms of Longevity and Aging. *Cell, 166*(4), 822-839. doi:10.1016/j.cell.2016.07.050

Sun, X., Hota, S. K., Zhou, Y. Q., Novak, S., Miguel-Perez, D., Christodoulou, D., . . . Bruneau, B. G. (2018). Cardiac-enriched BAF chromatin-remodeling complex subunit Baf60c regulates gene expression programs essential for heart development and function. *Biol Open, 7*(1). doi:10.1242/bio.029512

Szewczyk, A., Jarmuszkiewicz, W., Koziel, A., Sobieraj, I., Nobik, W., Lukasiak, A., . . . Zablocki, K. (2015). Mitochondrial mechanisms of endothelial dysfunction. *Pharmacol Rep, 67*(4), 704-710. doi:10.1016/j.pharep.2015.04.009

Ungvari, Z., Tarantini, S., Sorond, F., Merkely, B., & Csiszar, A. (2020). Mechanisms of Vascular Aging, A Geroscience Perspective: JACC Focus Seminar. *Journal of the American College of Cardiology, 75*(8), 931-941. doi:10.1016/j.jacc.2019.11.061

Wood, J. G., & Helfand, S. L. (2013). Chromatin structure and transposable elements in organismal aging. *Front Genet, 4*, 274. doi:10.3389/fgene.2013.00274

Yang, Y. M., Huang, A., Kaley, G., & Sun, D. (2009). eNOS uncoupling and endothelial dysfunction in aged vessels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol, 297*(5), H1829-1836. doi:10.1152/ajpheart.00230.2009

Yi, S. J., & Kim, K. (2020). New Insights into the Role of Histone Changes in Aging. *International Journal of Molecular Sciences, 21*(21). doi:10.3390/ijms21218241

Zhang, H., Davies, K. J. A., & Forman, H. J. (2015). Oxidative stress response and Nrf2 signaling in aging. *Free Radic Biol Med, 88*(Pt B), 314-336. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2015.05.036

Zhang, K., & Kaufman, R. J. (2006). The unfolded protein response: a stress signaling pathway critical for health and disease. *Neurology, 66*(2 Suppl 1), S102-109. doi:10.1212/01.wnl.0000192306.98198.ec

Zhe-Wei, S., Li-Sha, G., & Yue-Chun, L. (2018). The Role of Necroptosis in Cardiovascular Disease. *Front Pharmacol, 9*, 721. doi:10.3389/fphar.2018.00721

Zhou, W., & Yuan, J. (2014). Necroptosis in health and diseases. *Semin Cell Dev Biol, 35*, 14-23. doi:10.1016/j.semcdb.2014.07.013

# Bölüm 20

## TÜRKİYE'DE SOKAK KÖPEKLERİNDE GÖRÜLEN GASTROINTESTINAL HELMINT ENFEKSİYONLARININ YAYGINLIĞI

*Burçak ASLAN ÇELİK*[1]

1 Dr. Öğr. Üyesi Burçak ASLAN ÇELİK, Siirt Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji ABD/Siirt

## 1. Giriş

İnsanların hayvanları evcilleştirme çalışmaları ve onlarla olan birlikteliği çok eski zamanlara uzanmaktadır. Özellikle köpekler insanların hayatında önemli bir yer tutmaktadır. Köpekler günümüzde polisiye, avcılık, bekçilik, kurtarıcılık gibi birçok önemli amaçla insanlara yardım etmektedirler (Yaman ve ark., 2006). Ayrıca pet hayvanları olarak da tüm dünyada birçok evde bulunmakta, çocukların fiziksel, sosyal ve duygusal gelişimi için önemli faydalar sağlamakta ve yaşlı insanların psikolojik ve fiziksel yaşamlarına katkı sunmaktadır (Robertson ve ark., 2000). Evcil hayvanların insanların zihinsel ve fiziksel sağlığına olumlu katkıları bulunmaktadır ancak bu hayvanların aynı zamanda zoonotik hastalıklar açısından da riskli olduğu tartışılmaz bir gerçektir (Balkaya ve Avcıoğlu, 2011; Schantz ve ark., 1980). Özellikle çocuklar, hamile kadınlar ve çeşitli hastalıklar nedeniyle bağışıklığı yetersizliği olan kişiler, paraziter, bakteriyel ve viral zoonozlar için daha büyük risk altındadır (Hemsworth ve Pizer, 2006). Köpekler aracılığıyla insanlara bulaşan 60 tan fazla enfeksiyon arasında helmintler önemli bir yer tutmaktadır (İpek ve Koçhan, 2017; Kozan ve ark., 2007). Özellikle sokak köpeklerinin zoonoz helmint taşıma potansiyeli bulunduğundan bu hayvanlar insan sağlığı için önemli risk oluşturmaktadırlar (Kozan ve ark., 2007). Türkiye genelinde hem şehir merkezlerinde hem de kırsal alanlarda başıboş birçok köpek yaşamaktadır (Senlik ve ark., 2006; Ünlü ve Eren, 2007; Yıldırım ve ark., 2007). Özellikle kırsalda bahçelik alanlarda başıboş gezen köpekler buraların kontamine olmasına neden olur. Buralardan toplanan sebze ve yeşillikler yeterince temizlenmeden tüketildiğinde insanlarda enfeksiyona neden olmaktadır. Köpeklere enfekte sakatatların yedirilmesi enfeksiyon zincirinin devam etmesine neden olmaktadır (Orhun ve Ayaz, 2006). Türkiye'de gerçekleştirilen çalışmalarda yaklaşık kırk helmint türünün olduğu belirtilmektedir (İpek ve Koçhan, 2017; Umur ve Arslan, 1998). Bu helmintler arasında yer alan *Toxacara cati*, *Toxacara canis*, *Echinoccocus* spp. ve *Ancylostoma* spp. türleri ülkemizde de tespit edilmiş olup halk sağlığı açısından potansiyel tehlike oluşturmaktadır (Umur ve Arslan, 1998). Bu nedenle evcil hayvanların hastalıklara karşı tedavi edilmesinin yanında hayvan refahı ve insan sağlığı açısından düzenli olarak koruyucu önlemler alınması gerekmektedir (Turan ve ark., 2017).

### 1.1. Etiyoloji

Türkiye'de köpeklerdeki parazit faunasını belirlemek amacıyla gerçekleştirilen çalışmalarda daha çok sestod ve nematodlara rastlandığı bildirilmiştir (Ataş ve ark., 1997; Aydenizöz, 1997; Ünlü ve Eren, 2007).

Sestodlar Platyhelminthes kökünde yer alan ve halk arasında şerit olarak adlandırılan yassı, hermafrodit helmintlerdir. Vücutları baş, boyun ve gövde olmak üzere üç bölümden oluşmaktadır (Ayaz ve Tınar, 2006).

Türkiye'de yapılan farklı çalışmalar sonucu köpeklerde saptanan helmint türleri arasında sestodlardan *Taenia* sp., *Taenia hydatigena*, *Taenia pisiformis*, *Taenia multiceps*, *Taenia serialis*, *Dipylidium* sp., *Dipylidium caninum*, *Dipylidium sexcoranatum*, *Joyeuxiella pasqualei*, *Joyeuxiella echinorynchoides*, *Mesocestoides* sp., *Mesocestoides lineatus*, *Mesocestoides litteratus*, *Echinococcus* sp., *Echinococcus granulosıus*, *Diphyllobothrium latum* türleri tespit edilmiştir (Ataş ve ark., 1997; Balkaya ve Avcıoğlu, 2011; Doğanay ve Öge, 1993; İpek ve Koçhan, 2017; Tınar ve ark., 1989; Umur ve Arslan, 1998; Ünlü ve Eren, 2007; Yıldırım ve ark., 2007).

Nematodlar Nemathelmintes kökünde yer alan, halk arasında kıl kurdu olarak adlandırılan, vücutları bölümlenmemiş, uzun ve silindirik yapıya sahip ayrı eşeyli helmintlerdir (Umur ve ark., 2006). Türkiye'de sokak köpeklerinde nematodlardan *Dirofilaria immitis*, *Dirofilaria repens*, *Dipetalonema reconditum*, *Spiroserca lupi*, *Toxocara* sp., *T. canis*, *T. cati*, *Toxascaris* sp., *T. leonina*, *Ascaris* sp, *Ancylostoma caninum*, *Uncinaria stenocephala*, *Osleurus osleri*, *Rictularia cahirensis*, *Ollulanus tricuspis*, *Physaloptera canis*, *Dioctophyme renale*, *Trichuris* sp., *Trichuris vulpis*, *Capillaria* sp., *Capillaria aerophila*, *Angiostrongylus vasorum*, *Filaroides hirthi*, *Gnathostoma* sp. ve *Strongyloides* sp. türleri belirlenmiştir (Ataş ve ark., 1997; Balkaya ve Avcıoğlu, 2011; Doğanay ve Öge, 1993; İpek ve Koçhan, 2017; Tınar ve ark., 1989; Umur ve Arslan, 1998; Ünlü ve Eren, 2007; Yıldırım ve ark., 2007).

Trematodlar da Platyhelminthes kökünde yer alan ve halkın kelebek olarak adlandırdığı yassı helmintlerdir. Vücutları bölümlenmemiş olup tek parçalıdır. Genellikle yaprak veya lanset şeklinde, çok nadir olarak konik, hafif oval kahve çekirdeği şeklinde, ya da iplik şeklinde yapı gösterirler (Tınar, 2006). Türkiye'de sokak köpeklerinde trematodlardan *Heterophyes heterophyes*, *Phagicola italica*, *Echinochasmus perfoliatus*, *Episthocasmus caninum*, *Metorchis albidus*, *Opisthorchis tenuicollis* ve *Alaria alata* gibi helmint türleri bildirilmiştir (Ataş ve ark., 1997; Balkaya ve Avcıoğlu, 2011; Doğanay ve Öge, 1993; İpek ve Koçhan, 2017; Tınar ve ark., 1989; Umur ve Arslan, 1998; Ünlü ve Eren, 2007; Yıldırım ve ark., 2007).

### 1.2. Semptomlar

Hayvanların bağırsaklarında yaşayan askaritlerin sayıca az olmaları halinde genellikle herhangi bir semptom görülmezken sayıca fazla olduklarında zayıflık, gelişmenin durması, ishal ve anemi gibi semptomlar görülebilmektedir. Kıl kurtları sindirim bozuklukları, çabuk yorulma, ishal, kanlı dışkı ve deride ödemler gibi belirtiler meydana getirir. Bazen görülen burun kanamaları kancalı kurtların tipik semptomu olarak kabul edilir. Sayıca az olan sestodlar bir semptom oluşturmayabilir ancak fazla oldukları taktirde gastroenteritis, iştah bulunmasına rağmen zayıflama, anüs çevresini yalama ve yere sürtme, sinirsel bozukluklar ve halsizlik gibi semptom-

lara neden olabilmektedirler (İmren ve Şahal, 1990). Trematodların sayıca az olması genellikle bir klinik bulu oluşturmaz. Sayıca fazla olduklarında bulundukları yere bağlı olarak kataral enteritis, duodenitis, diyare veya konstipasyon görülebilmektedir (Burgu ve Sarımehmetoğlu, 2005).

### 1.3. Zoonoz özellikleri

Tüm dünyada özellikle genç köpeklerde ciddi enfeksiyona neden olan *Toxocara canis* insanlarda oküler, visseral larva migrans ve alerjik solunum yolu enfeksiyonları gibi çeşitli klinik semptomlara, kancalı kurtlar ise insanlarda kutanöz larva migransa neden olmaktadır (Balkaya ve Avcıoğlu, 2011; İpek ve Koçhan, 2017; Pinelli ve Aranzamendi, 2012; Senlik ve ark., 2006). Önemli zoonoz helmintlerden olan *Echinococcus granulosus*, kistik echinococcosise neden olmaktadır. Bu hastalık hem kasaplık hayvanlarda sağlık problemleri oluşturduğu gibi halk sağlığını da ciddi anlamda tehdit etmektedir (Balkaya ve Avcıoğlu, 2011; İpek ve Koçhan, 2017; Orhun ve Ayaz, 2006; Saygı ve ark., 1990). Zoonoz özelliği bulunan *Dipylidium caninum* köpek helmintleri arasında önemli parazit türlerinden biridir. Yapılan çalışmalar bu helmint türünün Türkiye'de görüldüğünü bildirmektedir (İpek ve Koçhan, 2017; Orhun ve Ayaz, 2006).

### 1.4. Tanı

Hayvanlarda bulunan helmintlerin teşhisi amacıyla direk ve indirek birçok yöntem kullanılmaktadır. Helmint enfeksiyonlarının teşhisi için genel olarak canlı hayvanlarda teşhis ve postmortem teşhis olmak üzere iki şekilde yapılmaktadır (Şenlik, 2006).

A.Canlı Hayvanlarda Teşhis Yöntemleri

Helmint hastalıklarının teşhisinde ya kendilerinin veya gelişme dönemlerinin (yumurta, larva, şerit halkaları vs) görülmesi, helminte ait antijenin tespit edilmesi, antikor belirlenmesi veya helminte ait bir molekülün ortaya konması ilkelerinden yararlanılır. Helmintlere ait gelişme dönemleri dışkı, idrar, balgam gibi vücut atıklarıyla atılabilmektedir. Bu nedenle canlı hayvan enfeksiyonlarının teşhisinde dışkı, kan, idrar, balgam muayeneleri için birçok yöntem kullanılmaktadır (Tınar ve Umur, 2015; Vural, 2018). Burada sindirim sistemindeki helmintlerin tespitinde sıklıkla yararlanılan yöntemlerin bazılarına yer verilmiştir.

A1.Dışkı Muayenesi

Sindirim sistemi veya ilişkili organlara yerleşen helmintlerin teşhisinde kullanılan bir yöntemdir. Bu kısımlara yerleşen helmintlerin yumurta veya larvaları dışkı ile dışarı atılmaktadır. Alınan örnek taze olmalı mümkünse rektumdan alınmalıdır. Hemen incelenmeyecekse koruyucu solüsyonlar kullanılmalıdır. Bunların içerisinde en yaygın kullanılan koruyucu

madde formaldehittir (Şenlik, 2006; Tınar ve Umur, 2015; Vural, 2018).

A1.1.Makroskobik Muayene: Çıplak gözle yapılan bu muayenede dışkının kıvamı, rengi, kanlı olup olmadığının incelenmesinin yanı sıra bazı erişkin helmintler ve sestod halkaları bulunup bulunmadığı izlenebilir (Şenlik, 2006; Tınar ve Umur, 2015; Vural, 2018).

A1.2.Mikroskobik Mueyane: Genellikle helmint yumurta ve larvalarını teşhis etmek için kullanılır.

A1.2.1.Basit (Natif) Yayma Yöntemi:

Pirinç tanesi kadar dışkı alınarak lam üzerine konur. Bir iki damla su veya serum fizyolojik ile sulandırıp ezilir. Kaba partiküller uzaklaştırılır. Üzerine lamel kapatılarak mikroskopta incelenir. Lamel kapatıldıktan sonra fazla kalın olmamasına dikkat edilmelidir. Lam bir kağıt üzerine konulduğunda alttaki yazılar okunabilmelidir. Bu yöntemde alınan dışkı miktarı az olduğundan teşhis değeri düşüktür (Şenlik, 2006; Tınar ve Umur, 2015; Vural, 2018).

A1.2.2.Selofan Bant yöntemi: Kalın bağırsaklarda yaşayan bazı nematodların (Oxyuridae) teşhisinde kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntemde bir selofan bant parçası anüsün dışarı açılan kısmına yapıştırılır, daha sonra uzunlamasına bir lam üzerine kapatılır, mikroskopta yumurtalar aranır (Vural, 2018).

A1.2.3.Zenginleştirme Yöntemleri

Bu yöntemde amaç daha fazla miktardaki dışkıda bulunan helmint yumurta ve larvalarını dar bir sahaya toplayarak tanıyı kolaylaştırmaktır (Tınar ve Umur, 2015; Vural, 2018).

A1.2.3.1.Flotasyon (Yüzdürme) Yöntemleri

Bu yöntemde amaç özgül ağırlığı ve yüzdürme gücü fazla olan sıvılar yardımıyla yumurtaların sıvı yüzeyinde toplanmasını sağlamaktır. Parazit formalarını yüzdürerek daha yoğun bir şekilde elde etmek amacıyla kullanılan sıvılara "flotasyon sıvısı" denir. Bu amaçla doymuş tuzlu su, magnezyum sülfat, sodyum nitrat, çinko sülfat eriyiği, şekerli su gibi yoğunluğu yüksek sıvılar kullanılır (Şenlik, 2006; Tınar ve Umur, 2015; Vural, 2018).

-*Doymuş Tuzlu Su (NaCl):* Kaynama derecesine kadar ısıtılan 1 litre su içerisine 450 gr NaCl konarak eriyinceye kadar karıştırılır. Oda ısısında soğutulur. Ardından süzgeç kağıdından süzülerek şişelere alınır. Özgül ağırlığı 1.20 dir (Tınar ve Umur, 2015; Vural, 2018).

-*Doymuş Çinko Sülfat Solüsyonu ($ZnSO_4$):* Bir litre ılık su içerisinde 700 gr $ZnSO_4$ çözdürülerek soğutulur. Özgül ağırlığı 1.30-1.47 olur (Şenlik, 2006; Tınar ve Umur, 2015).

-*Doymuş Şekerli Su Solüsyonu:* 454 gr şeker 355 ml suya eklenir, ha-

fifçe ısıtılarak şeker eritilir. Daha sonra +4ºC'ye kadar soğutulur, her 100 mililitresine 6 ml %40'lık formol veya 1 gr fenol kristali koruyucu amaçlı ilave edilir. Özgül ağırlığı 1.3-1.25 arasındadır (Şenlik, 2006; Tınar ve Umur, 2015; Vural, 2018).

-*Doymuş Magnezyum Sülfat ($MgSO_4$) Solüsyonu:* 500 gr $MgSO_4$'ün 1 litre suda eritilmesiyle hazırlanır. Kristalleşmeyi önlemek için 20 gr potasyum bikromat ilave edilebilir. Özgül ağırlığı 1.28-1.32 arasındadır (Tınar ve Umur, 2015).

-*Doymuş Sodyum Nitrat ($NaNO_3$) Solüsyonu:* 400 gr $NaNO_3$'ün 1 litre suda eritilmesiyle hazırlanır. Isıtma işlemi uygulanırsa çözünme hızlanır. Özgül ağırlığı 1.18-1.20 dir (Şenlik, 2006; Tınar ve Umur, 2015).

-*Fülleborn Flotasyon Yöntemi:* Bu yöntemde 3-5 gr dışkı örneği dışkı kabına konur, üzerine az miktar (30 ml) doymuş tuzlu su ilave edilerek iyice ezilip parçalanır sonuçta dışkı süspansiyonu elde edilir. Bu süspansiyon bir süzgeç aracılığıyla başka kaba süzülür. Kabı taşmayacak şekilde doymuş tuzlu su eklenir. Ardından sıvı üzerine 1-2 lamel altında baloncuk olmayacak şekilde atılır ve yaklaşık 20 dakika beklenir. Düz ağızlı bir pens yardımıyla lamel alınarak altındaki damla düşürülmeden temiz lam üzerine konur ve mikroskopta incelenir (Şenlik, 2006; Tınar ve Umur, 2015; Vural, 2018).

-*Santrifüj Flotasyon Tekniği:* Bu yöntemde ceviz büyüklüğünde (3-5 gram) dışkı örneği dışkı kabına alınır üzerine 50-100 ml musluk suyu ilave edilerek yumuşak bir kıvam alıncaya kadar bir baget yardımıyla ezilir. Ardından 15ml'lik santrifüj kabına bir süzgeç aracılığıyla süzülür. 1500-2000 devirde 2-3 dakika santrifüj edildikten sonra sediment oynatılmadan üstteki kısım çekilerek atılır. Sedimentin üzerine flotasyon solüsyonu eklenerek tüp ağzına kadar doldurulur (Şenlik, 2006; Tınar ve Umur, 2015; Vural, 2018). Dışkı ile flotasyon sıvısının karışması için tüp birkaç kez alt üst edilir. Hava kabarcığı oluşmamasına dikkat edilir. Yine 1500-2000 devirde 2-3 dakika santrifüj edildikten sonra öze yardımıyla üstteki sıvıdan bir damla alınarak lam üzerine konur, lamel kapatılarak mikroskopta incelenir (Tınar ve Umur, 2015). Bu yöntemin bir diğer modifikasyonunda ikinci santrifüj öncesi kabartı yapacak şekilde doldurulmuş olan tüpün üzerine yavaşça lamel yerleştirilir, lamel altında hava kabarcığı olmamalıdır. Santrifüjün ardından lamel alınarak lam üzerine konur ve mikroskopta incelenir (Vural, 2018).

A1.2.3.2.Sedimantasyon (Çöktürme) Yöntemleri

Bu yöntemde özgül ağırlığı düşük solüsyonlar kullanılarak yumurta ve larvaların dibe çökmesi sağlanmaktadır. Bu yöntemde trematod yumurtaları ve nematod larvaları aranmaktadır (Şenlik, 2006; Tınar ve Umur, 2015; Vural, 2018).

-*Benedek Sedimentasyon Tekniği:* Ceviz büyüklüğünde (yaklaşık 5 gr) dışkı bir kap içerisine konur, üzerine 60-100 ml musluk suyu eklenir,

bir baget yardımıyla dışkı iyice ezilerek süspansiyon oluşturulur, oluşan süspansiyon bir behere süzülür ardından ağzına kadar su ile doldurulur ve 15 dakika beklenir. Yüzey gerilimini azaltmak için birkaç damla sıvı deterjan kullanılabilir. 15 dakika sonra üstteki sıvı çekilir ve yeniden sıvı eklenerek üstteki sıvı kısım berraklaşıncaya kadar bu adım 3-4 defa tekrarlanır. Sonrasında tortu petri kabına alınır, üzerine kontrast madde olarak %1'lık metilen mavisi ilave edilir ve stereo mikroskopta incelenir (Şenlik, 2006; Tınar ve Umur, 2015; Vural, 2018).

-*Teleman Yöntemi:* Bu yöntemde yağlı dışkılardaki (etle beslenenlerin) helmint yumurtaları aranır. 5 gr dışkı 30-40 ml su ile homojen hale gelinceye kadar ezilir. Oluşan süspansiyondan 3-4 ml alınarak bir deney tüpüne konur, üzerine 3-4 ml hidroklorik asit ve 3-4 ml eter ilave edilir. Karışım homojenize edildikten sonra santrifüj tüpüne süzülür. 1500-2000 devirde 2-3 dakika santrifüj edilir. Santrifüj işleminden sonra tüpte üç tabaka oluşur en üstte yağları eritmiş olan eter tabakası, onun altında albuminleri eritmiş olan hidroklorik asit tabakası, en alt kısımda parazit yumurtalarının bulunduğu kısım yer alır. Bu nedenle alttaki çökelti sallanmadan üstteki tabakalar uzaklaştırıldıktan sonra tüpün altındaki tortudan bir damla alınarak lam ve lamel arasına konulup mikroskopta incelenir (Şenlik, 2006; Tınar ve Umur, 2015; Vural, 2018).

-*Formol-Etil Asetat ile Çöktürme Tekniği:* 1-1.5 gr dışkı örneği 10 ml'lik %10'luk formol dışkı kabı içerisinde ezilir. Süspansiyon 15ml'lik santrifüj tüpüne süzülür, 1500 devirde 10 dakika santrifüj edilir. Ardından üstteki sıvı uzaklaştırılır, dipte kalan sediment üzerine 10 ml %10 formol eklenerek homojen hale getirilir, üzerine 4 ml etil asetat ilave edilerek kapağı kapatılır ve 30 saniye kuvvetli çalkalanır. Sonra 1000 devirde 10 dakika santrifüj edilir. Tüpte 4 tabaka oluşur. En dipte sediment tabakası bulunur. Diğer kısımlar uzaklaştırıldıktan sonra tortu üzerine %10'luk formol eklenerek sulandırılır, iki damla alınarak mikroskopta incelenir (Vural, 2018).

A1.2.4.Dışkıda Yumurta Sayma Yöntemleri

-Baermann Tekniği: Bu yöntem nematod yumurtalarının tespit edilmesi ve sayılması amacıyla uygulanmaktadır. 5-30 gr dışkı bir gazlı bez veya tülbent içine konularak katlanır. Bir huniye yerleştirilir, üzerini örtecek şekilde ılık su eklenir, oda sıcaklığında 1-4 saat, tercihen 1 gün bekletilir, huni altındaki klips açılarak lam üzerine birkaç damla alınır, lamel kapatılarak mikroskopta incelenir (Tınar ve Umur, 2015).

-McMaster Sayım Tekniği: Dışkıda yumurta sayısının belirlenmesinde yaygın olarak kullanılan standart bir metotdur. Tekniğin esası flotasyon esasına dayanmaktadır. Bu yöntem ile dışkı ile atılan sestod, nematod ve trematod yumurtalarının gram dışkıdaki sayısı tespit edilerek enfeksiyo-

nun şiddeti hakkında bilgi edinilir (Şenlik, 2006; Tınar ve Umur, 2015; Vural, 2018).

Kısa Teknik: Bu yöntemde 3 gr dışkı bir kabın içerisine konulur ve üzerine 42 ml doymuş tuzlu su eklenerek homojen hale gelinceye kadar baget yardımıyla ezilir. Karışım ince delikli bir süzgeçten behere süzülür, Pastör pipeti yardımıyla süzüntü McMaster lamının gözlerine doldurulur. Süzüntü tekrar karıştırılıp McMaster lamının diğer gözüne de doldurulur, yumurtaların üste çıkması için 2-3 dakika beklenir, 10x objektifte incelenir. Tek göz sayılmış ise 100, iki göz sayılmış ise 50 ile çarpılır (Şenlik, 2006; Tınar ve Umur, 2015; Vural, 2018).

Uzun teknik: Bu yöntemde santrifüj uygulaması yapılarak daha berrak bir görüntü elde edilir. Kısa teknikte belirtilen dışkının homojenizasyonu sağlandıktan sonra karışımdan pastör pipeti ile alınarak 15 ml tüpe doldurulur ve santrifüj edilir. 1500-2000 devirde 2-3 dakika santrifüj edilir sonra dipteki tortu oynatılmadan üstteki sıvı alınır ve tortu üzerine doymuş tuzlu su eklenir. Tüpün ağzı kapatılarak 5-6 kez alt üst edilip homojenizasyon sağlanır. Tüpteki sıvı pipet ile çekilerek McMaster lamının gözlerine doldurulur, yumurtaların üste çıkması için 2-3 dakika beklenir, 10x objektifte incelenir. Tek göz sayılmış ise 100, iki göz sayılmış ise 50 ile çarpılır (Şenlik, 2006; Tınar ve Umur, 2015; Vural, 2018).

A2.Diğer Muayeneler:

Dışkı muayenesi haricinde idrar, kusmuk, burun akıntısı, balgam, deri, göz, kan, serolojik ve moleküler gibi çeşitli yöntemler de bulunmaktadır (Şenlik, 2006; Tınar ve Umur, 2015; Vural, 2018).

B. Ölü Hayvanlarda Teşhis Yöntemleri

Hayvanların ölüm veya hastalık nedenlerini araştırmak üzere bazı organ ve dokuların incelenmesi gerekebilir. Ölü hayvanlarda makroskobik ve mikroskobik olarak değişik organ ve dokularda helmintlerin erişkin ya da gelişme dönemlerinden birine rastlanabilir. Otopside sindirim sistemi, karaciğer, safra kesesi, solunum sistemi, kalp, kan damarları, kaslar, böbrekler ve başın muayenesi gerçekleştirilir (Tınar ve Umur, 2015; Vural, 2018).

### 1.5. Tedavi

Helmintler köpeklerde yaygın olarak bulunmaktadır ancak köpeklerin bütün helmintlerine etkili tek bir ilaç bulunmamaktadır (Traş ve ark., 2019). Köpeklerin sindirim sistemi helmintlerinde kullanılan ilaçlar ve dozajları Tablo 1'de sunulmuştur.

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | *Trichuris spp. (%2.8)* | |
| Doğu Anadolu Bölgesi | Erzurum | 172 | 91 | 52.9 | Fülleborn Benedek | *Alaria spp. (%2.9)*<br>*Taeniidae spp. (%2.9)*<br>*T. canis (%20.3)*<br>*T. leonina (%38.4)*<br>*kancalı kurt (%2.3)*<br>*T. vulpis (%0.6)* | (Balkaya ve Avcıoğlu, 2011) |
| | Kars | 42 | 40 | 95.2 | Otopsi | *A. alata (%7.1)*<br>*Metagonimus yokogawai (%9.5)*<br>*M. lineatus(%2.4)*<br>*T. hydatigena (%4.8)*<br>*T. multiceps(%7.1)*<br>*T. pziformis(%11.9)*<br>*Taenia sp. (%28.6)*<br>*E. granulosus(%40.5)*<br>*S. lupi(%2.4)*<br>*A. caninum (%4.8)*<br>*D. immitis (%14.3)*<br>*T. canis (%50)*<br>*T. leonina (%71.4)*<br>*U. stenocephala (%73.8)* | (Umur ve Arslan, 1998) |
| | Van | 70 | 58 | 82.85 | Dışkı | *T. canis (%31.43)*<br>*T. leonina (%20)*<br>*Taenia sp.(%7.14)* | (Senler ve ark., 2003) |
| | Van | 15 | 13 | 86.66 | Otopsi | *T. canis+E. granulosus (%33.33)*<br>*Taenia sp. (%20)*<br>*D. immitis (%20)* | |
| | Van | 124 | 43 | 34.68 | Makroskobik, Nativh, Fulleborn, Benedek | *T. leonina (%16.13)*<br>*T. canis (%12.90)*<br>*A. caninum (%5.64)*<br>*Taenia spp. (%4.84)*<br>*F. caninum (%3.22)*<br>*U. stenocephala (%3.22)*<br>*Capillaria spp. (%3.22)*<br>*F. hepatica (%2.70)*<br>*D. dentriticum (%1.35)* | (Karakuş ve Denizhan, 2019) |
| | Van | 61 | 36 | 59 | Makroskobik, Fülleborn | *Taenia spp. (%8.2)*<br>*D. caninum (%1.6)*<br>*U. stenocephala (%1.6)*<br>*A. caninum (%13.1)*<br>*T. canis (%14.8)*<br>*T. leonina (%13.1)*<br>*T. canis + T. leonina (%3.3)*<br>*T. canis + Taenia* | (Orhun ve Ayaz, 2006) |

| | | |
|---|---|---|
| | Moxidectin | 0.2 mg/kg PO |
| | Milbemycin-oxime | 0.5 mg/kg PO |

| | | |
|---|---|---|
| Toxocarosis<br>Toxascariosis | Piperazine<br>Fenbendazole<br>Flubendazole<br>Mebendazole<br>O33xibendazole<br>3<br>Pyrantel pamoate<br>Nitroscanate<br>Febantel<br>Selamectin<br>Levamisole | 200 mg/kg PO<br>50mg/kg PO 3 gün<br>22 mg/kg PO 2-3 gün<br>100-200 mg/hayvan başı PO 5 gün<br>15 mg/kg PO 2 gün<br>14.4 mg/kg PO<br>50 mg/kg PO (aç olacak)<br>15 mg/kg PO<br>6 mg/kg PO<br>7.5 mg/kg PO |
| Trichuriosis | Fenbendazole<br>Febantel<br>Oxibendazole<br>Flubendazole<br>Mebendazole<br>Milbemycine oxime | 50 mg/kg PO 3 gün<br>15 mg/kg PO<br>15 mg/kg PO 2 gün<br>22 mg/kg PO 3 gün<br>100-200 mg/hayvan başı PO 5 gün<br>0.5 mg/kg PO |

### 1.6. Profilaksi

Yapılan çalışmalar sonucunda tespit edilen helmintlerin insan ve hayvan sağlığı üzerine potansiyel risk oluşturduğu görülmektedir. Özellikle sokak köpeklerinin zoonoz helmint taşıma potansiyeli bulunduğundan bu hayvanlar insan sağlığı için önemli risk oluşturmaktadırlar. Sokak köpeklerinin kontrolsüz ve başıboş dolaşmaları çevrenin kontamine olmasına neden olacağından gerek şehirde gerekse kırsalda bulunan köpeklerin yerel yönetimlerce belli periyotlarla muayenesi yapılarak uygun bir antelmentik ile tedavilerinin yapılması gerekmektedir. Ayrıca echinococcosis hastalığından korunmak için köpeklerin kistli organları yemeleri engellenmelidir. Bu sayede zoonoz enfeksiyon riski azaltılabilecektir (Balkaya ve Avcıoğlu, 2011; İpek ve Koçhan, 2017; Kozan ve ark., 2007; Ünlü ve Eren, 2007).

## 2. Türkiye'de Gerçekleştirilmiş Çalışmalar

Türkiye'de köpeklerin gastrointestinal helmint enfeksiyonlarını belirlemeye yönelik olarak farklı şehirlerde genellikle nekropsi ve dışkı muayene yöntemleriyle çeşitli çalışmalar yapılmıştır (Tablo 2). Yapılan çalışmalar sonucunda enfeksiyon oranının en fazla Doğu Anadolu bölgesinde, en az ise Karadeniz bölgesinde olduğu görülmektedir (Tablo 3). Yapılan çalışmalar Türkiye'de helmint enfeksiyon oranının dışkı bakısına göre %35-87, postmortem muayene sonuçlarına göre %27-100 arasında olduğunu göstermektedir (Aydenizöz, 1997; Umur ve Arslan, 1998; Yıldırım ve ark., 2007). Bu farklılığın sebepleri arasında bölge, iklim, enfeksiyonun dönemi, kullanılan tanı yöntemleri, ara konak ve son konakların varlığı ve sayısı gibi çeşitli nedenler yer almaktadır (Yıldırım ve ark., 2007).

Elazığ'da sokak köpeklerindeki helmintlerin yayılışını belirlemek

üzere yapılan bir çalışmada 105 köpeğin 92 (%87.61)'sinin enfekte olduğu belirlenmiştir (Güralp ve ark., 1977). Doğanay (1983) tarafından Ankara sokak köpeklerinde görülen helmint türlerini ve bunların dağılış oranlarını saptamak amacıyla 50 köpeğin otopsisi yapılmış ve bu köpeklerin 49 (%98)'unun çeşitli helmint türleriyle enfekte olduğu belirlenmiştir. İzmir'de Budak ve ark. (1984) tarafından gerçekleştirilen çalışmada nekropsisi gerçekleştirilen 600 köpeğin 56 (%9.33)'sında askarit enfeksiyonuna rastlandığı bildirilmiştir. Bu askaritlerin 18(%32.14)'inin *Toxocara canis*, 38 (%67.86)'inin *Toxoscaris leonina* olduğu tespit edilmiştir. Bursa yöresi köpeklerinde görülen helmint türlerini ve bunların dağılım oranlarını belirlemek amacıyla otopsisi yapılan 100 köpeğin 98 (%98)'inin bir veya daha fazla helmint türleriyle enfekte olduğu bildirilmiştir (Tınar ve ark., 1989).

Sivas ilinde Saygı ve ark. (1990) tarafından sokak köpeklerinde görülen helmint türleri ve bunların dağılış oranlarını saptamak amacıyla otopsisi gerçekleştirilen 25 köpeğin 25 (%100)'inin bir veya birden fazla helmint türleriyle enfekte olduğu bildirilmiştir.

Ankara ilinde Zeybek ve ark. (1992) tarafından kırsal alan köpeklerinde görülen parazitler ve bunların yayılışını saptamak için dışkı muayenesi yapılan 269 köpeğin 234 (%86.98)'ü ve otopsisi gerçekleştirilen 33 köpeğin 31 (%93.93)'i çeşitli helmint türleriyle enfekte olduğu bildirilmiştir. Çerçi (1992) tarafından Ankara ili Elmadağ ilçesi ve yöre köpeklerinde helmintlerin neden olduğu enfeksiyonların yayılışını belirlemek için toplam 121 köpeğin dışkı incelemesi gerçekleştirilmiş, sonuçta 98 (%80.99) köpekte helmint enfeksiyonu tespit edilmiştir. Kayseri yöresinde Sahin ve ark. (1993) tarafından nekropsisi gerçekleştirilen 50 köpeğin %96'sının çeşitli helmint türleriyle enfekte olduğu bildirilmiştir. Doğanay ve Öge (1993) tarafından Ankara'da sokak köpeklerinde görülen askarit türlerinin yayılışını belirlemek amacıyla 182 köpeğin dışı ve otopsi bakısı yapıldığı bildirilmiştir. Otopsi bakısıyla %69.23, dışkı bakısıyla %52.19 oranında askarit enfeksiyonu saptandığı bildirilmiştir. Konya'da köpeklerde parazit enfeksiyonlarının yayılışını belirlemek amacıyla toplam 122 köpeğe ait dışkı numunesi incelenmiş olup 46 (%37.7) köpekte enfeksiyon tespit edilmiştir (Güçlü ve Aydenizöz, 1995).

Ataş ve ark. (1997) tarafından Sivas sokak köpeklerinin helmint faunası ve bunların dağılış oranlarını saptamak ve halk sağlığı açısından oluşabilecek tehlikeleri göz önüne sermek amacıyla gerçekleştirilen çalışmada toplam 50 köpeğin otopsisi sonucunda 48(%96)'inin değişik helmint türleriyle enfekte olduğu saptanmıştır. Konya ilinde yapılan farklı bir çalışmada 60 sokak köpeğinin 51 (%85)'inin çeşitli helmint türleriyle enfekte olduğu bildirilmiştir (Aydenizöz, 1997).

Umur ve Arslan (1998) tarafından Kars sokak köpeklerinde bulunan helmint türleri ve bunların yayılış oranlarını saptamak amacıyla yapılan bir

çalışmada 42 köpekte dışkı ve otopsi bakısı yapılmıştır. Enfeksiyon oranlarının sırasıyla %73.8 ve %95.2 olduğu bildirilmiştir. Ankara'da Ayçiçek ve ark. (1998) tarafından Keçiören ilçesinde yavru sokak köpeklerinin bağırsak helmintleri ve bunların yayılışını belirlemek amacıyla 106 köpeğin otopsisi yapılmış, sonuçta 94(%88.68)'ünün değişik helmint türleriyle enfekte olduğu tespit edilmiştir. Korkmaz ve ark. (2000) tarafından İzmir ili sokak köpeklerinde *Toxocara canis* yaygınlığını belirlemek üzere 21 köpeğin otopsisi gerçekleştirilmiş ve 14 (%66.6) köpeğin bağırsaklarında *T.canis* erişkinleri saptanmıştır. Kuzeydoğu Marmara bölgesinde 150 barınak köpeğinin dışkı bakısında %72.6 enfeksiyon tespit edildiği, 11 sokak köpeğinin dışkı bakısında %45.5, otopsi bakısında ise %72.2 oranında enfeksiyon tespit edildiği bildirilmiştir (Başaran, 2002).

Senler ve ark. (2003) tarafından Van'da gerçekleştirilen bir çalışmada 70 köpeğe ait dışkı numunesi ve 15 köpeğin otopsisi sonucu sırasıyla %82.85 ve %86.66 oranında enfeksiyon belirlenmiştir. Bursa'da Senlik ve ark. (2006) tarafından askeri köpeklerde mide bağırsak nematodlarını belirlemeye yönelik olarak gerçekleştirilen çalışmada 352 dışkı örneğinin 107 (30.4%)'sinin nematod türleriyle enfekte olduğu bildirilmiştir. Hatay'da Yaman ve ark. (2006) tarafından gerçekleştirilen çalışmada 6 köpeğin dışkı bakısı ve otopsi muayenesinde sırasıyla %50 ve %33.4 enfeksiyon saptanmıştır. Orhun ve Ayaz (2006) tarafından Van ilinde gerçekleştirilen bir çalışmada 61 sokak köpeğinin 36 (%59)'sının farklı helmint türleriyle enfekte olduğu tespit edilmiştir.

Kozan ve ark. (2007) tarafından Afyonkarahisar (150 köpek) ve Eskişehir (137 köpek) illerinde dışkı bakısıyla yapılan muayenelerde köpeklerin farklı helmint türleriyle enfekte olduğu saptanmıştır. Enfeksiyon yayılımının Afyonkarahisar ve Eskişehir'de sırasıyla %46 ve %33,6 olduğu tespit edilmiştir. Kayseri yöresinde Yıldırım ve ark. (2007) tarafından köpeklerin sindirim sistemi helmintlerinin yaygınlığını tespit etmek için yapılan çalışmada 284 köpeğin 55'i (%19,4) bir veya daha fazla helmint türü ile enfekte olduğu belirlenmiştir. Aydın ve Kuşadası hayvan barınaklarından alınan toplam 200 köpek dışkısının 82 (%41)'sinde helmint enfeksiyonu saptandığı bildirilmiştir (Ünlü ve Eren, 2007).

Balkaya ve Avcıoğlu (2011) tarafından Erzurum'da sokak köpeklerinde bulunan gastrointestinal helmintlerin yaygınlığını belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada 172 köpeğin 91 (%52.9)'inde helmint enfeksiyonu tespit edilmiştir. Konya'da Işık ve ark. (2014) tarafından sokak köpeklerindeki gastrointestinal helmintlerinin yaygınlığını belirledikleri bir çalışmada 316 köpeğin 63 (%19.9)'ünün pozitif olduğu saptanmıştır. Samsun'da köpek dışkılarının sestod ve nematod yumurtaları belirlemeye yönelik yapılan bir çalışmada 261 köpeğin 74 (%28.4)'ünün enfekte olduğu belirlenmiştir (Gürler ve ark., 2015).

Turan ve ark. (2017) tarafından Afyonkarahisar ve Kütahya illerindeki ev ve süs hayvanı satışı yapılan toplam 8 merkezden toplam 7 köpek dışkı örneği alınmış ve %42,86 enfeksiyon oranı tespit edildiği bildirilmiştir. Diyarbakır'da İpek ve Koçhan (2017) tarafından mide-bağırsak helmintlerinin prevalansını belirlemek için yaptıkları bir çalışmada 104 köpeğin 34 (%32.7)'ünün çeşitli helmint türleri ile enfekte olduğu belirlenmiştir. Siirt ilinde Nas ve Biçek (2018) dışkı bakısıyla sindirim sistemi helmintlerinin araştırıldığı bir çalışmada 105 köpeğin 61 (58.1)'inde parazite rastlanmıştır. Karakuş ve Denizhan (2019) tarafından Van'da gerçekleştirilen bir çalışmada 124 köpeğin 43 (34.68)'ü çeşitli helmint türleriyle enfekte bulunduğu bildirilmiştir.

*Tablo 2. Türkiye'de gerçekleştirilmiş olan çalışmalar ve bulunan helmintler*

| Bölge | İller | Toplam | Pozitif | | Yöntem | Belirlenen türler | Kaynak |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | (n) | (n) | (%) | | | |
| Ege Bölgesi | Afyonkarahisar | 150 | 69 | 46 | Makroskobik, Fülleborn | Kancalı kurt (%59.4)<br>*T. leonina (%47.8)*<br>*T. canis (%36.2)*<br>*D. caninum (%2.9)*<br>*Taenia spp. (%2.9)* | (Kozan ve ark., 2007) |
| | Afyonkarahisar-Kütahya | 7 | 3 | 42.86 | Fülleborn | *T. canis (%100)* | (Turan ve ark., 2017) |
| | Aydın | 200 | 82 | 41 | Nativ, Fülleborn, Benedek | *Taenia spp. (%7.5)*<br>*Toxocara spp. (%20)*<br>*T. leonina (%1)*<br>*U. stenocephala (%21)*<br>*T. vulpis (%1.5)* | (Unlü ve Eren, 2007) |
| | Izmir | 600 | 56 | 9,30 | Otopsi | *T. canis (%32.14)*<br>*T. leonina (%67.86)* | (Budak ve ark., 1984) |
| | Izmir | 21 | 14 | 66.6 | Otopsi | *T. canis (66.6)* | (Korkmaz ve ark., 2000) |
| İç Anadolu Bölgesi | Eskişehir | 137 | 46 | 33.6 | Makroskobik, Fülleborn | Kancalı kurt (%6.5)<br>*T. leonina (%60.9)*<br>*T. canis (%47.8)*<br>*D. caninum (%4.3)*<br>*Taenia spp. (%23.9)* | (Kozan ve ark., 2007) |
| | Ankara | 182 | 126 | 69.23 | Otopsi | *T. leonina (%52.19)*<br>*T. canis( %21.97)*<br>*T. cati (%0.54)* | (Doğanay ve Öge, 1993) |
| | | | 95 | 52.19 | Doymuş NaCl solüsyonu | *T. leonina (%34.06)*<br>*T. canis (%17.58)*<br>*T. cati (%0.54)* | |
| | Ankara | 121 | 98 | 80.99 | Santrifüj flotasyon, Sedimentasyon, Modifiye Mc-master | *Taenidae (%40.28)*<br>*T. leonina (%42.97)*<br>*U. stenocephala (%15.70)*<br>*T. canis (%13.22)*<br>*Trichuris sp. (%6.61)* | (Çerçi, 1992) |
| | Ankara | 106 | 94 | 88.68 | Otopsi | *T. canis (%59.4)*<br>*D.caninum (%34.9)*<br>*T. leonina (%33)*<br>*Taenia spp. (%14.15)*<br>*E. granulosus (%0.94)* | (Ayçiçek ve ark., 1998) |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Ankara | 269 | 234 | 86.98 | Çinko klorür, Doymuş NaCl, | *T. leonina (%42.40)*<br>*T. canis (%26.31)*<br>*Uncinaria sp. (%7.89)*<br>*Ancylostoma sp. (%18.42)*<br>*Capillaria sp. (%2.63)*<br>*Trichuris sp. (%7.89)*<br>*Taenia sp. (%23.68)* | (Zeybek ve ark., 1992) |
| | Ankara | 33 | 31 | 93.93 | Otopsi | *E. granulosus(%54.54)*<br>*D. caninum (%15.45)*<br>*T. hydatigena (%42.40)*<br>*M. lineatus (%3.03)*<br>*M. multiceps (%12.12)*<br>*Taenia pisiformis (%3.03)*<br>*Taenia spp (%6.06)*<br>*E. perfoliatus (%6.06)*<br>*H. heteropyes (%3.03)*<br>*O. tricuspis (%3.03)*<br>*T. leonina (%51.15)*<br>*T .canis (%15.15)*<br>*A. caninum (%15.15)*<br>*U. stenocephala (%9.09)*<br>*R. cahirensis (%3.03)*<br>*D. immitis (%9.09)*<br>*S. lupi (%3.03)*<br>*T. vulpis (%6.06)* | |
| | Ankara | 50 | 49 | 98 | Otopsi | *E. perfoliatus (%12)*<br>*E. caninum (%2)*<br>*H. heterophyes (%2)*<br>*D. caninum (%50)*<br>*E. granulosus (%44)*<br>*T. hydatigena(%32)*<br>*M. lineatus (%8)*<br>*M. multiceps (%4)*<br>*T. leonina (%62)*<br>*T. canis (%24)*<br>*U. stenocephala (%18)*<br>*F. hirthi (%6)*<br>*S. lupi (%4)*<br>*D. repens (%2)*<br>*R. cahirensis (%2)*<br>*Angiostongylus vasorum (%2)* | (Doğanay, 1983) |
| | Kayseri | 50 | 48 | 96 | Otopsi | *H. heterophyes (%4)*<br>*T. hydatigena (% 48)*<br>*E. granulosus (% 24)*<br>*D. caninum (% 8)*<br>*M. lineatus (% 8)*<br>*M. multiceps (% 4)*<br>*T. pisiformis (% 4*<br>*T. canis (%40)*<br>*S. lupi (%28)* | (Sahin ve ark., 1993) |

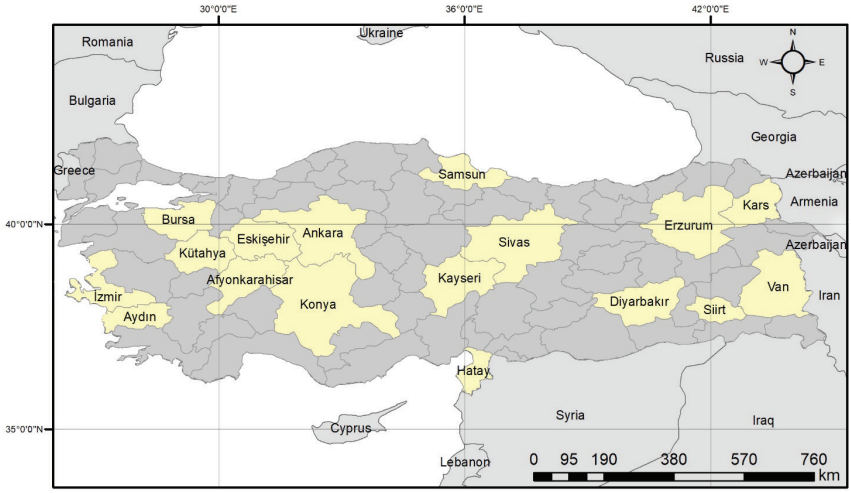
| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | *D. immitis (%16)*<br>*T. leonina (%44)*<br>*R. cahirensis (%8)*<br>*A. caninum (%6)* | |
| | Kayseri | 284 | 55 | 19.36 | Makroskobik, Çinko sülfat | *T. leonina (%7.7)* | (Yıldırım ve ark., 2007) |
| | Konya | 316 | 63 | 19.93 | Makroskobik Nativ, Fülleborn | *T. canis (%13.9)*<br>*T. leonina (%6.9)*<br>*U. stenocephala (%0.6)*<br>*A. caninum (%0.3)*<br>*D. caninum (%0.3)*<br>*Taenia spp. (%0.3)* | (Işık ve ark., 2014) |
| | Konya | 122 | 46 | 37.7 | Fülleborn Benedek | *T. canis (%14.75)*<br>*T. leonina (%14.75)*<br>*U. stenocephala (%2.45)*<br>*Ancylostoma sp. (%0.81)*<br>*Taenia sp. (%8.19)*<br>*D. caninum (% 1.63)* | (Güçlü ve Aydenizöz, 1995) |
| | Konya | 60 | 51 | 85 | Fülleborn Benedek otopsi | *Echinochasmus perfoliatus (%1.66)*<br>*H. heterophyes (%3.33)*<br>*M. albidus (%3.33)*<br>*D. caninum (%38.33)*<br>*J. pasqualei (%8.33)*<br>*E. granulosus (%28.33)*<br>*T. multiceps (%25)*<br>*T. hydatigena (%21.66)*<br>*M. lineatus (%1.66)*<br>*T. canis (%16.66)*<br>*T. leonina (%55)*<br>*R. cahirensis (%1.66)*<br>*S. lupi (%15)*<br>*D. immitis (%5)* | (Aydenizöz, 1997) |
| | Sivas | 25 | 25 | 100 | Otopsi | *Taenia spp. (%56)*<br>*Dipylidium spp. (%52)*<br>*Echinococcus spp. (%16)*<br>*Mesocestoides spp. (%4)*<br>*Toxocara spp. (%28)*<br>*Toxoscaris spp. (%80)* | (Saygı ve ark., 1990) |
| | Sivas | 50 | 48 | 96 | Otopsi | *D. caninum (%58)*<br>*M. multiceps (%14)*<br>*M. lineatus (%12)*<br>*T. piziformis (%12)*<br>*T. hydatigena (% 14)* | (Ataş ve ark., 1997) |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | *E. granulosus (%28)*<br>*T. canis (%46)*<br>*T. leonina (%60)*<br>*S. lupi (%8)*<br>*D. immitis (%6)*<br>*H. heterophyes (%2)* | |
| Marmara Bölgesi | Bursa | 100 | 98 | 98 | Otopsi | *D. caninum (%65)*<br>*D. sexcoranatum (%2)*<br>*E. grarnulosus (%36)*<br>*T. hydatigena (%24)*<br>*Taenia spp. (%28)*<br>*M. lineatus (%4)*<br>*U. stenocephala (%80)*<br>*A. caninum (%10)*<br>*T. canis (%39)*<br>*T. leonina (%25)*<br>*T. vulpis (%18)*<br>*S. lupi (%11)*<br>*D. immitis (%2)*<br>*C. aerophila (%1)* | (Tınar ve ark., 1989) |
| | Bursa | 352 | 107 | 43951 | Doymuş NaCl solüsyonu | *T. leonina (21.8%),*<br>*T. canis (13.3%),*<br>*T. vulpis (2.9%)*<br>*U. stenocephala (1.2%)* | (Senlik ve ark., 2006) |
| Akdeniz Bölgesi | Hatay | 6 | 3 | 50 | Makroskobik, Natif, Füllborn | *T. canis (%33,33)*<br>*Ancylostoma sp. (%16.16)* | (Yaman ve ark., 2006) |
| | | | 2 | 33.4 | Otopsi | *T. canis (%16.7)*<br>*D. caninum(%16.7)* | |
| Karadeniz Bölgesi | Samsun | 261 | 74 | 28.35 | Makroskobik, NaCl flotasyon | *Kancalıkurt (%13)*<br>*Toxocara sp. (%10,3)*<br>*Trichuris sp. (%6,9)*<br>*T. leonina (%2,7*<br>*Taenia sp. (%0,4)* | (Gürler ve ark., 2015) |
| Güney Doğu Anadolu Bölgesi | Diyarbakır | 104 | 34 | 32.7 | Makroskobik Fülleborn Benedek | *T. canis (%15.3)*<br>*A. caninum (%8.6)*<br>*T. leonina (%4.8)*<br>*Taenia spp. (%3.8)*<br>*D. caninum (%2.8)*<br>*Alaria spp. (%1.9)* | (Ipek ve Koçhan, 2017) |
| | Siirt | 105 | 61 | 58.1 | Makroskobik, Nativ-lugol, Fülleborn, Benedek | *T. canis (%31.4)*<br>*T. leoanina (%26.7*<br>*Taenia spp., (%16.2)*<br>*Capillaria spp. (%7.6)*<br>*D. caninum (%7.6)*<br>*Spirocerca lupi (%5.7)*<br>*A. canium (%4.8)*<br>*U. stenocephala (%3.8)* | (Nas ve Biçek, 2018) |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | *spp (%1.6)*<br>*T. leonina + A. caninum (%1.6)* | |
| | Elâzığ | 105 | 92 | 87.61 | Otopsi | *J. echinorhyncoides (%0.96)*<br>*M. multiceps (%3.80)*<br>*J. pasqualei (%5.71)*<br>*T. pisiformis (%5.71)*<br>*M. lineatus (%16.19)*<br>*E. granulosus (%18.09)*<br>*T. hydatigena (%38.09)*<br>*D. caninum (%40)*<br>*S. lupi (%12.38)*<br>*U. stenocephala (%15.23)*<br>*T. leonina (%28.57)*<br>*T. canis (%44.76)* | (Güralp ve ark., 1977) |

*Tablo 3. Helmint enfeksiyonlarının bölgelere göre dağılımı*

| Bölgeler | Hayvan Sayısı | Pozitif | |
|---|---|---|---|
| | (n) | (n) | (%) |
| Akdeniz Bölgesi | 6 | 3 | 50.00 |
| Doğu Anadolu Bölgesi | 589 | 373 | 63.33 |
| Ege Bölgesi | 771 | 224 | 29.05 |
| Güney Doğu Anadolu Bölgesi | 209 | 95 | 45.45 |
| İç Anadolu Bölgesi | 1805 | 1014 | 56.18 |
| Karadeniz Bölgesi | 261 | 74 | 28.35 |
| Marmara Bölgesi | 452 | 205 | 45.35 |
| Toplam | 4093 | 1988 | 48.57 |




*Şekil 1. Sokak köpeklerinde çalışmaların gerçekleştirildiği iller*

## Sonuç

Köpeklerin sindirim sisteminde yaşayan helmintlerin birçoğu hem insan hem de hayvan sağlığını yakından ilgilendirmektedir. Türkiye'de sokak köpekleri üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar sonucunda zoonoz helmintlerin de tespit edilmiş olması sokak köpeklerini hem halk sağlığı hem de hayvan sağlığı için ciddi bir tehlike oluşturduğunu göstermektedir. Bu nedenle yerel yönetimlerce köpek bakım evlerinin kurulması, başıboş hayvan dolaşımının kısıtlanması, kısırlaştırmaların yapılması, belirli periyotlarla muayeneler yapılarak uygun tedavilerin gerçekleştirilmesiyle hastalığın görülme oranı azalacaktır.

## KAYNAKLAR


Ataş, A., Özçelik, S., & Saygı, G. (1997). Sivas sokak köpeklerinde görülen helmint türleri, bunların yayılışı ve halk sağlığı yönünden önemi. *Türkiye Parazitol Derg, 21*(3), 305-309.

Ayaz, E., & Tınar, R. (2006). Cestoda. In R. Tınar (Ed.), *Helmintoloji* (Vol. 1, pp. 103-208). Ankara: Nobel yayın dağıtım.

Ayçiçek, H., Sarımehmetoğlu, H., Tanyüksel, M., Özyurt, M., & Gün, H. (1998). Ankara sokak köpeklerinde görülen bağırsak helmintlerinin yayılışı ve bunların halk sağlığı bakımından önemi. *T Parazitol Derg, 22*(2), 156-158.

Aydenizöz, M. (1997). Konya yöresi köpeklerinde helmintolojik araştırmalar. *T Parazitol Derg, 21*(4), 429-434.

Balkaya, İ., & Avcıoğlu, H. (2011). Gastro-intestinal helminths detected by coprological examination in stray dogs in the Erzurum province Turkey. *Kafkas Univ Vet Fak Derg, 17*(Suppl A), 43-46.

Başaran, E. (2002). *Kuzeydoğu Marmara Bölgesinde kedi ve köpeklerin helmint enfeksiyonları.* (Doktora). Uludağ Universitesi, Bursa.

Budak, S., Sermet, İ., & Üner, A. (1984). İzmir ve civarındaki sokak köpeklerinde askarid prevalansı. *T Parazitol Derg, 1*, 57-65.

Burgu, A., & Sarımehmetoğlu, O. (2005). Köpek ve kedilerin parazit hastalıklarında tedavi. In A. Burgu & Z. Karaer (Eds.), *Veteriner hekimliğinde parazit hastalıklarında tedavi* (pp. 133-156). İzmir: Meta basım Matbaacılık hizmetleri.

Çerçi, H. (1992). Ankara ili Elmadağ ilçesi kırsal yöre köpeklerinde görülen mide-bağırsak helmintlerinin yayılışı ve insan sağlığı yönünden önemi. *T Parazitol Derg, 16*(1), 59-67.

Doğanay, A. (1983). Ankara köpeklerinde görülen helmint türleri, bunların yayılışı ve halk sağlığı yönünden önemi. *Ankara Üniv Vet Fak Derg, 30*(4), 550-561.

Doğanay, A., & Öge, H. (1993). The prevalence of ascariasis in stray dogs in Ankara. *Ankara Üniv Vet Fak Derg, 40*, 552-562.

Güçlü, F., & Aydenizöz, M. (1995). Konya'da köpeklerde dışkı bakılarına göre parazitlerin yayılışı. *T Parazitol Derg, 19*(4), 550-556.

Güralp, N., Dinçer, Ş., Kemer, R., Cantoray, R., & Taşan, E. (1977). Elazığ yöresi köpeklerinde görülen gastro-intestinal helmint türleriyle bunların yayılış oranı ve halk sağlığı yönünden önemleri. *Ankara Üniv Vet Fak Derg, 24*, 241-249.

Gürler, A. T., Bölükbaş, C. S., Pekmezci, G. Z., Umur, Ş., & Açici, M. (2015). Samsun'da Kedi-köpek dışkıları ile sokaklara dağılan nematod ve sestod

yumurtaları ve bunların halk sağlığı yönünden önemi. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 62*(1), 23-26.

Hemsworth, S., & Pizer, B. (2006). Pet ownership in immunocompromised children—a review of the literature and survey of existing guidelines. *European Journal of Oncology Nursing, 10*(2), 117-127.

İmren, H., & Şahal, M. (1990). *Veteriner İç Hastalıkları*. Ankara: Aydoğdu ofset matbaacılık ambalaj sanati tic.ltd.şti.

İpek, D. N. S., & Koçhan, A. (2017). Diyarbakır İlinde Sokak Köpeklerinde Görülen Mide Bağırsak Helmintleri. *Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 6*(2), 133-137.

Işık, N., Derinbay, Ö., & Köse, S. İ. (2014). Konya yöresi sokak köpeklerinde dışkı bakısına göre saptanan gastro-intestinal helmintler. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences, 30*(3), 162-165.

Karakuş, A., & Denizhan, V. (2019). Prevalence of Gastrointestinal Helminths in Stray Dogs in Van Province. *Turkish Journal of Veterinary Research, 3*(1), 27-32.

Korkmaz, M., Yılmaz, M., Üner, A., & Altıntaş, N. (2000). İzmir sokak köpeklerinde Toxacara canis görülme sıklığı. *T Parazitol Derg, 24*(2), 211-213.

Kozan, E., Kırcalı Sevimli, F., & Birdane, F. M. (2007). Afyonkarahisar ve Eskişehir illerindeki sokak köpeklerinde görülen gastrointestinal cestod ve nematod enfeksiyonları. *Türkiye Parazitol Derg, 31*(3), 208-211.

Nas, İ., & Biçek, K. (2018). Siirt Yöresinde Dışkı Muayenesine Göre Köpeklerde Bulunan Sindirim Sistemi Helmintleri. *Doğu Fen Bilimleri Dergisi, 1*(2), 41-51.

Orhun, R., & Ayaz, E. (2006). Van yöresi köpeklerinde bulunan endoparazitler ve halk sağlığı yönünden önemi. *T Parazitol Derg, 30*(2), 103-107.

Pinelli, E., & Aranzamendi, C. (2012). Toxocara infection and its association with allergic manifestations. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets, 12*(1), 33-44.

Robertson, I., Irwin, P., Lymbery, A., & Thompson, R. (2000). The role of companion animals in the emergence of parasitic zoonoses. *International journal for parasitology, 30*(12-13), 1369-1377.

Sahin, I., Ekinci, N., Sen, I., Ozcan, M., & Godekmerdan, A. (1993). Kayseri yoresi kopeklerinde Echinococcus granulosus ve diger parazitlerin yayilisi. *Acta Parasitol. Turcica, 17*(3-4), 69-76.

Saygı, G., Özçelik, S., & Temizkan, N. (1990). Sivas sokak köpeklerinin ince bağırsaklarında bulduğumuz helmintler. *Türkiye Parazitol Derg, 14*(1), 81-93.

Schantz, P., Weis, P., Pollard, Z., & White, M. (1980). Risk factors for toxocaral ocular larva migrans: a case-control study. *American Journal of Public Health, 70*(12), 1269-1272.

Senler, N., Gul, A., Bicek, K., & Deger, S. (2003). Prevalence of endoparasites in dogs and their importance on human health in and around Van. *Indian Vet. J, 80*, 832-833.

Senlik, B., Cirak, V., & Karabacak, A. (2006). Intestinal nematode infections in Turkish military dogs with special reference to Toxocara canis. *Journal of helminthology, 80*(3), 299-303.

Şenlik, B. (2006). Teşhis yöntemleri. In R. Tınar (Ed.), *Helmintoloji* (Vol. 1, pp. 463-533). Ankara: Nobel yayın dağıtım.

Tınar, R. (2006). Trematoda. In R. Tınar (Ed.), *Helmintoloji* (Vol. 1, pp. 1-208). Ankara: Nobel yayın dağıtım.

Tınar, R., Coşkun, Ş., Doğan, H., Demir, S., Akyol, Ç., & Aydın, L. (1989). Bursa yöresi köpeklerinde görülen helmint türleri ve bunların yayılışı. *T Parazitol Derg, 13*(3-4), 113-120.

Tınar, R., & Umur, Ş. (2015). *Veterine parazitoloji hayvan türlerine göre*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri Ltd Şti.

Traş, B., Yazar, E., & Elmas, M. (2019). Köpeklerde Antelmentik Tedavi. In E. Yazar (Ed.), *Veteriner İlaç Rehberi Tedavi El Kitabı* (pp. 197-198). Konya: Atlas Yayınevi.

Turan, K., Erez, M. S., & Kozan, E. (2017). Intestinal Parasites in Pet Animals in Some Pet Shops of Afyonkarahisar and Kütahya Province. *Kocatepe Veteriner Dergisi, 10*(4), 295-299.

Umur, Ş., & Arslan, M. (1998). Kars yöresi sokak köpeklerinde görülen helmint türlerinin yayılışı. *T Parazitol Derg, 22*(2), 188-193.

Umur, Ş., Köroğlu, E., Güçlü, F., & Tınar, R. (2006). Nematoda. In R. Tınar (Ed.), *Helmintoloji* (Vol. 1, pp. 213-440). Ankara: Nobel yayın dağıtım.

Ünlü, H., & Eren, H. (2007). Aydın yöresi sokak köpeklerinde dışkı bakısına göre saptanan mide bağırsak helmintleri. *T Parazitol Derg, 31*(1), 46-45.

Vural, G. (2018). Helmintlerin teşhis yöntemleri. In A. Doğanay (Ed.), *Helmintoloji* (pp. 360-373). Ankara: Ankara Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti.

Yaman, M., Ayaz, E., Gül, A., & Muz, M. N. (2006). Hatay ilinde bakısı yapılan kedi ve köpeklerde helmint enfeksiyonları. *Türkiye Parazitol Derg, 30*(3), 200-204.

Yıldırım, A., İça, A., Düzlü, Ö., Yavuz, A., & İnci, A. (2007). Kayseri Yöresinde Dışkı Muayenesine Göre Köpeklerde Bulunan Sindirim Sistemi Helmintleri ve Bunların Yaygınlığı. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 4*(2), 65-71.

Zeybek, H., Tatar, N., & Tokay, A. (1992). Ankara yöresi kırsal alan köpeklerinde görülen parazitler ve bunların yayılışı. *Etlik Vet Mikrobiol Derg, 7*(2), 17-27.

# Bölüm 21

## ÇOCUKLARDA GÖRÜLEN GİNGİVAL VE PERİODONTAL HASTALIKLAR

*Ayça KURT*[1]
*Elif KİBAROĞLU*[2]

1 Dr.Öğr.Üyesi, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, ayca.kurt@erdogan.edu.tr
2 Araş. Gör. Dt., Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, elif.kibaroglu@erdogan.edu.tr

**Giriş**

Periodonsiyum; sement, periodontal ligament, soketi kapsayan alveolar kemik ve dişetinin dişe bakan kısmını içeren ve dişi destekleyen dokular olarak tanımlanmaktadır. Önceki çalışmalarda primer dentisyondaki periodonsiyumun çeşitli yönlerden daimi dentisyonunkinden farklı olduğu belirlenmiştir (Oh, Eber, & Wang, 2002). Primer dentisyonda dişeti daha mor ve vasküler görünmektedir (Harokopakis-Hajishengallis, 2007; Pinkham, Casamassimo, Fields, McTigue, & Nowak, 2005). Çocuklarda periodontal lifler daha geniş ve daha az yoğun bulunmaktadır (Oh et al., 2002; Pinkham et al., 2005). Primer dentisyondaki alveolar kemikte daha az trabekülasyon ve kalsifikasyon, daha fazla kemik iliği alanları, daha fazla kan akımı ve lenfatik drenaj bulunmaktadır (Harokopakis-Hajishengallis, 2007; Oh et al., 2002; Pinkham et al., 2005).

Çocuklarda şiddetli periodontal yıkım ile ilgili çalışmaların çoğunun; hipofosfatazya, siklik nötropeni, agranülositoz, histiyositoz X, lökosit adezyon eksikliği, Papillon Lefèvre sendromu ve lösemi gibi sistemik hastalıklarla ilişkili olduğu görülmektedir (Sheiham, 1969) .

Çocuk ve ergenler dahil olmak üzere tüm yaş gruplarında en sık görülen periodontal hastalık gingivitistir (Nowzari & Botero, 2011). Çürükle aynı veya daha yaygın prevalansa sahip olan bu enfeksiyon, erişkinlerdeki diş kayıplarının başlıca sebebi olan periodontitisle sonuçlanabilecek bir ortamı hazırlamaktadır. (Albandar, Brunelle, & Kingman, 1999; Montandon, Zuza, & de Toledo, 2012)

Bimstein, çocuklarda ve ergenlerde periodontal hastalıkların önlenmesinin, erken teşhisinin ve erken tedavisinin önemini vurgulamaktadır çünkü; periodontal ve sistemik hastalıklar arasında bir ilişki bulunmakta ve çocuklarda yeni başlayan periodontal hastalıklar yetişkinlikte ileri periodontal hastalıklara dönüşebilmektedir (Bimstein, 1991) .

**Etiyoloji**

Zayıf oral hijyene sahip ağızlarda diş çevresindeki diş plağında veya biyofilmde biriken patojenik mikroorganizmalar nedeniyle yaygın olarak periodontal hastalıklar ortaya çıkmaktadır (Oh et al., 2002; Pinkham et al., 2005) . Kanıtlar, subgingival plaktaki gram negatif bakterilerin ve anaerobların sayısı arttığında periodontal hastalıkların gelişmeye başladığını göstermektedir (Ramberg, Sekino, Uzel, Socransky, & Lindhe, 2003; Ximenez-Fyvie, Haffajee, & Socransky, 2000) . Periodontal hastalıklarda en sık görülen mikroorganizmalar *Aggregatibacter Actinobacillus*, *Prophyromonas gingivalis, Tannerella forsythensis* ve *Spirochaete Treponema denticola'* dır (Armitage, 2010; V Clerehugh et al., 1997; Faveri et al., 2009; Hamlet et al., 2004; Pihlstrom, Michalowicz, & Johnson, 2005; Van Dyke & Sheilesh, 2005) . Son çalışmalar immün sistem yetersizliği olan

çocuklardaki periodontal hastalıkların patogenezinde *Candida Albicans* ve *Herpes simpleks virüs* gibi mikroorganizmaların olduğunu göstermektedir (Kubar, Saygun, Ozdemir, Yapar, & Slots, 2005; Robinson, 2002; Slots, 2004). Bununla birlikte, genetik, gelişimsel, travmatik, neoplastik ve metabolik faktörler bu hastalıkların ortaya çıkmasına katkıda bulunmaktadır (V. Clerehugh & Tugnait, 2001; Van Dyke & Sheilesh, 2005) . Ayrıca, bazı sistemik hastalıklar ve ilaçların periodontal etkileri de olabilmektedir (V. Clerehugh & Tugnait, 2001; Oh et al., 2002; Pinkham et al., 2005) .

Genç bireylerde periodontal hastalıklar, lokal veya sistemik faktörlerin bir sonucu olarak gelişebilmektedir (Council, 2018) .Lokal faktörler arasında plak, diş taşı, ortodontik apereyler ve dental anomaliler bulunmaktadır (Council, 2018) .Sistemik faktörler arasında yetersiz beslenme, sistemik hastalıklar, cinsiyet, ırk, hormonlar ve sigara bulunmaktadır (Albandar & Rams, 2002; Cabanilla & Molinari, 2009) . Nötropeni, Down sendromu (DS), Papillon-LeFevre sendromu (PLS) ve lökosit adezyon eksikliği(LAE) ve kemotaksiste herhangi bir işlev bozukluğu, oral hastalıklara neden olabilmektedir (Council, 2018) . Nötrofil disfonksiyonu ile ilişkili oral belirtiler oral mukoza membranı enfeksiyonu, diş eti iltihabı, periodontitis ve dişlerin kaybıdır (Page, Beatty, & Waldrop, 1987; Van Dyke & Hoop, 1990) .

Dişlerin sürmesi sırasında diş eti sıklıkla ödematöz ve hafifçe kızarıktır (Kahraman & Ünsal, 2006). Görülen bu değişikliklerin çoğu, erüpsiyonla ilişkilidir ve fizyolojik sayılır (Newman, Takei, & Klokkevold, 2006) .

**Çocuklarda ve Adolesanlarda Görülen Periodontal Hastalıkların Sınıflaması**

**1)Gingival hastalıklar ve durumlar**

- Dental biyofilm kaynaklı gingivitis
- Tek başına biyofilm ile ilişkili gingivitis
- Sistemik veya lokal risk faktörleri

a. Sistemik risk faktörleri

I. Hiperglisemi

II. Beslenme faktörleri

III. Farmakolojik ajanlar

IV. Cinsiyet-steroid hormonları

V. Hematolojik durumlar

b. Lokal risk faktörleri (predispozan faktörler)

I. Dental plak- biyofilm oluşumunu etkileyen faktörler

II. Ağız kuruluğu

- İlaç kaynaklı dişeti büyümesi
- Dental biyofilm kaynaklı olmayan gingivitis
- Genetik / gelişimsel bozukluklar
- Spesifik enfeksiyonlar

a. Bakteri kökenli

b. Viral kökenli

c. Mantar kökenli

- İnflamatuar ve immün sistem reaksiyonları

a. Aşırı duyarlılık reaksiyonları

b. Cildin otoimmün hastalıkları

c. Granülomatöz inflamatuar lezyonlar ( orofasiyal granülomatoz)

- Reaktif durumlar ( Epulisler )
- Tümörler

a. Premalignensi

b. Malign hastalık

- Hormonal, metabolik ve beslenme ile ilgili hastalıklar
- Travmatik lezyonlar

a. Fiziksel / mekanik travma

b. Kimyasal (toksik) yanık

c. Termal faktörler

- Dişeti pigmentasyonu

a. Melanoplaki

b. İlaca bağlı pigmentasyon (antimalaryaller, minosiklin)

**2)Periodontal hastalıklar**

- Periodontitis
- Aşamalar: Ciddiyetine ve karmaşıklığına göre

a. Aşama I: Başlangıç periodontitisi

b. Aşama II: Orta periodontitis

c. Aşama III: Ek olarak diş kaybı potansiyeli olan şiddetli periodontitis

d. Aşama IV: Diş kaybı olasılığı olan ileri derecede periodontitis

- Kapsam ve dağılım: Lokalize- generalize
- Notlar: Hızlı ilerleme kanıtı veya riski, beklenen tedaviye tepki

a. Derece A: Yavaş ilerleme hızı

b. Derece B: Orta derecede ilerleme hızı

c. Derece C: Yüksek derecede ilerleme hızı

**3)Nekrotizan periodontal hastalıklar**

- Nekrotizan gingivitis
- Nekrotizan periodontitis
- Nekrotizan stomatitis

**4)Sistemik hastalıkların bulguları olarak periodontitis**

- Bu koşulların sınıflandırılması, Uluslararası İstatistiksel Hastalık Sınıflandırması ve İlgili Sağlık Sorunları (ICD) kodlarına göre birincil sistemik hastalığa dayanmalıdır.

**5) Periodontal Apseler ve Endodontik-Periodontal Lezyonlar**

**6)Travmatik Oklüzal Kuvvetler**

- Primer oklüzal travma
- Sekonder oklüzal travma
- Ortodontik kuvvetler

**1) Gingival hastalıklar**

**Dental plakla ilişkili gingival hastalıklar**

Diş eti iltihabı çocuklarda ve ergenlerde sıkça görülüp 7 yaşından büyük çocukların % 70' ini etkilemektedir (Califano, 2003) . White ve ark. 2006 yılında 5 yaşındakilerin üçte birinin, 8 ve 12 yaşında üçte ikisinin ve 15 yaşındakilerin yarısının diş eti iltihabının olduğunu göstermiştir (White, Chadwick, Nuttall, Chestnutt, & Steele, 2006) . Yang ve ark. 18- 48 aylık çocukların % 68' inin *P.gingivalis* ile ve % 20' sinin *T. forsythus* ile enfekte olduğunu bildimektedir (Yang et al., 2002). En çok gingivitin ilerlemesi ve sağlıklı çocuklarda periodontitis başlangıcı ile ilişkili olan *P.gingivalis*' in varlığıdır (Morinushi, Lopatin, Van Poperin, & Ueda, 2000) . Klinik ataşman veya kemik kaybı olmadan diş eti iltihabı bulunan gingivitis çocuklarda yaygındır (Arnlaugsson & Magnusson, 1996) .

Ergenlik başlangıcı sırasında gonadotropik hormon seviyelerindeki değişiklikler de dahil olmak üzere hormon seviyelerindeki dalgalanma, plağa karşı dişetinin enflamatuar cevabını değiştirebilmektedir (Page et al., 1987; Van Dyke & Hoop, 1990) . Aynı şekilde, diyabetli hastalarda insülin

seviyelerindeki değişiklikler diş eti sağlığını etkileyebilmektedir (Page et al., 1987; Van Dyke & Hoop, 1990) . Her iki durumda da, plağa karşı artmış bir enflamatuar cevap bulunmaktadır (Page et al., 1987; Van Dyke & Hoop, 1990) . Yine de, dişetleri genellikle bakteriyel eklentilerin tamamen çıkarılmasına ve günlük ağız hijyeninin geliştirilmesine yanıt vermektedir (de Pommereau, Dargent-Pare, Robert, & Brion, 1992; Nakagawa, Fujii, Machida, & Okuda, 1994) .

Diş eti iltihabındaki ilk klinik bulgular arasında problama sonrası kanama, marjinal dişetinde hiperemi ve ödem sayılabilmektedir (Council, 2018) . Durum devam ettikçe, başlangıçta ödemli olan dokular daha fibrotik hale gelebilmektedir (Council, 2018) . Ayrıca metalik/değişmiş tat, ağrı, ağız kokusu, yeme güçlüğü görülmektedir (Council, 2018) .

Gingivitis hafif, orta ve şiddetli olarak adlandırılmaktadır (Council, 2018) . Son olarak, dişeti iltihabı bulunan dişeti bölgelerinin kapsamı veya sayısı lokalize (dişlerin <yüzde 30'u etkilenir) ya da generalize (dişlerin yüzde ≥30'u etkilenir) olarak tanımlanmaktadır (Murakami, Mealey, Mariotti, & Chapple, 2018) .

Plak kaynaklı diş eti iltihabının spesifik bölgelerde veya tüm ağızda ilerlemesi, ciddiyeti, kapsamı bireyler arasında değişiklik göstermekte ve ayrıca lokal-sistemik faktörlerden etkilenebilmektedir (Council, 2018) . Plak kaynaklı diş eti iltihabını şiddetlendiren lokal faktörler, belirli bir bölgede bakteri plağının birikmesini kolaylaştıran, günlük mekanik plak uzaklaştırılmasını engelleyen ve/veya artmış plak birikimini teşvik eden bir ortam oluşturarak dişeti iltihabının başlamasına veya ilerlemesine neden olan faktörlerdir (Council, 2018) .

Ağız kuruluğu, kserostomi ile sıklıkla ilişkili klinik bir durumdur ve bu da tükürük akışındaki azalmanın (hiposalivasyon) neden olduğu bir semptomdur (Council, 2018) . Hiposalivasyon plağın uzaklaştırılmasını azaltarak çürük, ağız kokusu ve diş eti iltihabı riskini artırmaktadır (Council, 2018) . Kserostomi; antidepresanlar, antihistaminikler, dekonjestanlar ve antihipertansif ilaçlar gibi ilaçların bir yan etkisi olarak ortaya çıkabilmektedir (Council, 2018) . Ayrıca, Sjögren sendromu, anksiyete ve kontrol altına alınmamış diyabet gibi hastalıklar/durumlar kserostomiye neden olabilmektedir (Chapple et al., 2018; Murakami et al., 2018).

Sistemik risk faktörleri, dental plak-biyofilm varlığında konak immün cevabını abartılı enflamatuar yanıta neden olarak değiştirebilmektedir (Council, 2018). Sistemik faktörlerin arasında şunlar bulunmaktadır:

- cinsiyet- steroid hormonları ( Ergenlik, adet döngüsü)
- hiperglisemi
- lösemi

- yetersiz beslenme (Council, 2018) .

Seks steroid hormonlarındaki özellikle ergenlik döneminde yükselmeler, dişeti enflamatuar yanıtını değiştirebilmekte ve nispeten küçük miktarlardaki plak varlığında abartılı bir diş eti iltihabı oluşturabilmektedir (Council, 2018). Ergen bireylerde diş eti iltihabı yatkınlığına sebep olan diğer faktörler diş çürüğü, ağız solunumu ve diş erüpsiyonudur (Council, 2018).

Hiperglisemi, hematolojik maligniteler (Lösemi) ve beslenme eksiklikleri de gingival dokuları olumsuz yönde etkileyebilecek sistemik durumlardır (Council, 2018). Diyabetik hastalarda dişeti iltihabının şiddeti plak kontrolünden ziyade glisemik kontrol seviyesiyle daha fazla ilişkili olabilmektedir (Baser et al., 2009; Becerik et al., 2010; Shourie et al., 2012) . Hiperglisemi bağışıklık sistemini değiştirebilmektedir ve periodontal hücreler; nötrofil aktivitesi üzerinde doğrudan, bağışıklık sistemi hücrelerinden enflamatuar sitokinlerin serbest bırakılmasına neden olarak dolaylı bir olumsuz etkiye sebep olabilmektedir (Novotna, Podzimek, Broukal, Lencova, & Duskova, 2015; Preshaw et al., 2012). Hem diş eti kanaması hem de hiperplazi, akut ve kronik lösemili hastaların başlangıç oral semptomları olarak bildirilmektedir (Demirer, Özdemir, Şencan, & Marakoğlu, 2007; Lim & Kim, 2014).

Literatürde periodontal hastalıkların başlangıcında ve/veya ilerlemesinde beslenmenin kesin rolü hakkında bilgi bulunmamaktadır (Council, 2018) . Bununla birlikte, kolajen sentezindeki temel işlevi nedeniyle C vitamininin (askorbik asit) periodontal dokuları desteklemedeki rolü bilinmektedir (Billings et al., 2018; Holmstrup, Plemons, & Meyle, 2018) .

C vitamini eksikliği veya skorbüt, kollajen sentezinden ödün vererek zayıf kılcal kan damarlarının oluşmasına neden olmakta ve sonuç olarak dişeti kanamasına yatkınlığı arttırmaktadır (Van der Velden, Kuzmanova, & Chapple, 2011) . Bununla birlikte, C vitamini eksikliğine bağlı dişeti iltihabının klinik olarak tespit edilmesi ve plak kaynaklı dişeti iltihabından ayırt edilemesi zor olmaktadır (Robinson, 2002) .

Ergenlik döneminde hastalarda östrojen ve progesteron seviyelerinin artması, gingival vaskülarite ve inflamasyonun artmasına neden olduğu bildirilmektedir (Kalkwarf, 1978) . Siklosporin, fenitoin ve kalsiyum kanal blokerleri alan hastalar arasında çocukların ilaca bağlı dişeti büyümesinin daha yüksek prevalansa sahip olduğu gözlenmektedir (Seymour, Ellis, & Thomason, 2000) . İlaca bağlı dişeti büyümelerine neden olan ilaçlar, antikonvülsanlar ( Fenitoin, sodyum valproat), belirli kalsiyum kanal blokörleri ( Nifedipin, verapamil, diltiazem, amlodipin, felodipin), immün sistem düzenleyici ilaçlardır ( siklosporin) (Chapple et al., 2018; Trackman & Kantarci, 2015) .

**Dental plak kaynaklı olmayan gingivitis**

Dental plak kaynaklı olmayan dişeti hastalıklarının sınıflandırması lezyonların etiyolojisine dayanmaktadır: Genetik/gelişimsel bozukluklar ( kalıtsal dişeti fibromatozu); bakteriyel enfeksiyonlar ( nekrotizan periodontal hastalıklar, streptokokal diş eti iltihabı); viral enfeksiyonlar ( el ayağı ve ağız hastalığı, primer herpetik gingivostomatit) ve mantar ( kandida ) enfeksiyonları; enflamatuar lezyonlar ve bağışıklıkla ilgili durumlar ( aşırı duyarlılık reaksiyonları, cilt ve mukozanın otoimmün hastalığı; reaktif lezyonlar (epulisler); premalign neoplazmlar ( lökoplaki); malign neoplazmlar ( lösemi, lenfoma); travmatik lezyonlar ( fiziksel, kimyasal, termal); hormonal, metabolik ve beslenme ile ilgili hastalıklar ( vitamin eksiklikleri); dişeti pigmentasyonu ( amalgam dövmesi) (Council, 2018) .

**Primer herpetik gingivostomatit**

*Herpes simpleks virüsü* tip I' in neden olduğu akut bir dişeti durumu olarak tanımlanmaktadır (Oh et al., 2002; Pinkham et al., 2005) . Esas olarak dil, sert damak ve dişeti dorsumunda oluşan ağrılı diş eti iltihabı ve veziküller ile karakterize klinik bir tablodur (V. Clerehugh & Tugnait, 2001; Pinkham et al., 2005) . Lenfadenopati, ateş ve halsizlik herpetik gingivostomatit için yaygın sistemik özellikler arasında bulunmaktadır . Genellikle 2-4 yaşlarında pik insidansı olan on yaşın altındaki çocukları etkilenmektedir. Durum kendini sınırlar ve sadece semptomatik tedavi gerektirir (Oh et al., 2002; Pinkham et al., 2005) . Bununla birlikte, immün yetersizliği olan hastalarda sistemik antiviral tedavi gereklidir (V. Clerehugh & Tugnait, 2001) .

**Kandidiazis**

*Candida albicans'*ın neden olduğu ve oral mukozada en sık gorulen mantar enfeksiyondur (Reddy, 2008). Genellikle antibiyotik kullanımı sonrası ya da konjenital/kazanılmış immün yetmezlik durumunun bir sonucu olarak meydana gelmektedir (Newman et al., 2006). Klinik muayenede diffüz, kesilmiş süt ya da kaldırılabilen düz beyaz mukozal plaklar görülmektedir (Oh et al., 2002). Nistatin, amfoterisin B ya da mikonazol gibi topikal antifungal ilaçlar tedavide yararlı olabilmektedir (Lindhe, Karring, & Lang, 2008).

**2) Peridontal hastalıklar**

2017 çalıştayında önerilen periodontal hastalığın yeni sınıflandırması üç farklı form tanımlamaktadır:

1) Periodontitis (önceden agresif veya kronik olarak tanınan hastalığın iki formunu gruplayan tek kategori)

2) Nekrotizan periodontitis

3) Sistemik durumlarla ilişkili periodontitis (Council, 2018) .

Yeni periodontitis sınıflandırması ayrıca çok boyutlu bir evreleme ve derecelendirme sistemine dayalı olarak karakterize edilmiştir (Council, 2018) . Birincisi, hastalığın ciddiyetini gösterirken ikincisi, hastanın biyolojik özelliklerini dikkate alarak hastalığın ilerlemesi ve/veya standart periodontal tedaviye yanıt oranını ve olasılığını açıklamaktadır (Caton et al., 2018; Papapanou et al., 2018; Schwarz, Derks, Monje, & Wang, 2018) .

**Periodontitis**

2017 Dünya Çalıştayı üyeleri, daha önce bu iki periodontitis formunu ( agresif ve kronik) basitçe periodontitis olarak adlandırılan tek bir kategoride gruplandırmayı önerdi (Papapanou et al., 2018; Tonetti, Greenwell, & Kornman, 2018) . Yüksek derecede ilerleme hızı nedeniyle daha önce agresif periodontitis olarak adlandırılan klinik durum, artık C sınıfı periodontitis olarak sınıflandırılmaktadır (Council, 2018)

Periodontitis, periodontal ataşmanın aşamalı yıkımı ile karakterize edilen çok faktörlü, mikrobiyal ilişkili, konak-aracılı bir enflamatuar hastalıktır (Council, 2018) . Periodontal doku kaybı, semento-mine birleşimine referansla standart bir periodontal prob kullanılarak dişlerin çevresel değerlendirmesi ile saptanan klinik ataşman kaybı (CAL) periodontitisin birincil özelliğidir (Council, 2018) . Klinik olarak, bir hasta şu durumlarda bir periodontitis vakası olarak karakterize edilmektedir:

1) İnterdental klinik ataşman kaybının 2 veya daha fazla komşu olmayan dişlerde saptanması veya

2) İki veya daha fazla dişte bukkal-lingualde 3 mm veya daha fazla klinik ataşman kaybı ve 3 mm den fazla cep derinliği olması (Council, 2018) .

Ayrıca, CAL periodontal olmayan nedenlerle ilişkilendirilemez:

1) Travma kaynaklı dişeti çekilmesi

2) Dişin servikal bölgesine uzanan diş çürüğü

3) İkinci azı dişinin distalinde üçüncü azı dişinin malpozisyonu veya ekstraksiyonu ile ilişkili CAL varlığı

4) Marjinal periodonsiyum boyunca ilerleyen bir endodontik lezyon

5) Vertikal kök kırığının meydana gelmesi (Council, 2018).

Evreleme dört kategori içerir:

1) Aşama I (başlangıç periodontitis)

2) Aşama II (orta periodontitis)

3) Aşama III (şiddetli periodontitis - diş kaybı potansiyeli)

4) Aşama IV (ileri periodontitis - diş kaybı potansiyeli) (Council, 2018) .

Derecelendirme, periodontitis ilerlemesi ve beklenen tedavi sonuçlarının gelecekteki riskini değerlendirmekle birlikte periodontitis ve tedavisinin hastanın genel sağlık durumu üzerindeki olumlu veya olumsuz etkisini tahmin etmektedir (Council, 2018) . Derecelendirme üç seviye içerir: Derece A (düşük ilerleme riski), Derece B (orta ilerleme riski) ve Derece C (yüksek ilerleme riski) (Council, 2018) .

**3) Nekrotizan periodontal hastalıklar**

Nekrotizan periodontitisin varlığını gösteren kanıtlar şöyledir:

- Belirgin bakteri istilası ve epitelyum ülseri ile karakterize belirgin patofizyoloji
- Karakteristik yumuşak ve sert doku kusurlarına yol açan marjinal yumuşak dokunun hızlı ve tam kalınlıkta tahrip edilmesi
- Belirgin semptomlar
- Spesifik antimikrobiyal tedaviye yanıt olarak daha hızlı rezorbe olması (Tonetti et al., 2018) .

Genellikle gelişmekte olan ülkelerde sigara içme, baskılanmış immün sistem, stres ve yetersiz beslenme gibi çeşitli risk faktörlerine sahip bireylerde görülen nekrotizan periodontal hastalıkların mikrobiyal etiyolojisinde fusiform spiroketler bulunmaktadır (Durmuşlar & Akcabaş, 2017). Nekrotizan ülseratif gingivitisin tanısal özellikleri arasında ağrı, interdental papilin delinmiş görünümlü nekrozu, ülserasyon, spontan kanama ve lezyonların üzerinin psödomembranla örtülü olabilmesi bulunmaktadır (Durmuşlar & Akcabaş, 2017) . Bu ağrılı ve bulaşıcı hastalığın klinik özellikleri arasında ağız kokusu da bulunabilmektedir (Herrera, Retamal-Valdes, Alonso, & Feres, 2018; Papapanou et al., 2018) .

Gençlerde de ortaya çıkabilen bu hastalık ilerlerse, nekrotizan ülseratif periodontitis tablosu ile karşılaşılabilmektedir (V Clerehugh & Kindelan) . Şiddetli vakalarda kemik sekestrasyon oluşabilmektedir (Umeizudike, Savage, Ayanbadejo, & Akanmu, 2011) . Ağrı ve ağız kokusu çocuklar arasında daha az görülürken; ateş, lenfadenopati ve siyalore gibi sistemik durumlar daha sık görülmektedir (Herrera et al., 2018; Marty, Palmieri, Noirrit-Esclassan, Vaysse, & Bailleul-Forestier, 2016) .

Predispozan faktörler arasında yetersiz ağız hijyeni, kronik diş eti iltihabı, insan immün yetmezlik virüsü ve edinilmiş bağışıklık eksikliği sendromu (HIV / AIDS), yetersiz beslenme, tütün / alkol tüketimi, psikolojik stres ve yetersiz uyku bulunmaktadır (Papapanou et al., 2018) .

Şiddetli yetersiz beslenme, kötü yaşam koşulları ( standart altı konaklama yerleri, içilebilir suya sınırlı erişim ) ve şiddetli viral enfeksiyonlardan ( HIV / AIDS, kızamık, su çiçeği, sıtma) kaynaklanan hastalıklar

nedeniyle gözlenebilmektedir (Herrera et al., 2018) .

Nekrotizan periodontitisin prevalansı düşük olmasına rağmen, çocuklar arasında yaşamı tehdit edebilecek çok hızlı doku yıkımına yol açan ciddi bir hastalıktır (Herrera et al., 2018) .

Tedavide mekanik debridman, oral hijyen önerileri ve hasta takibi oldukça önemlidir. Ultrasoniklerle yapılan debridman gayet etkili olup semptomların hızlı bir şekilde azaltılmasını sağlar (Durmuşlar & Akcabaş, 2017). Hastanın ateşi varsa, metronidazol ve penisilin grubu antibiyotikler tedaviye dahil edilebilmektedir (Califano, 2003).

**Akut Nekrozitan Ülseratif Gingivitis (ANUG)**

Vincent'in enfeksiyonu olarak anılan Borrelia vincentii adı verilen bir bakteri türünün neden olduğu akut bir diş eti iltihabıdır (V. Clerehugh & Tugnait, 2001; Pinkham et al., 2005) . Bazen *Fusobacterium spp*., *Selenomonas spp*., *Prevotella spp*. ve *Treponema spp*. gibi diğer anaeroblar ve spiroketler de bulunabilmektedir (Lang & Lindhe, 2015) . Risk faktörleri arasında kötü ağız hijyeni, stres, azalmış konak direnci ve HIV enfeksiyonu bulunmaktadır (V. Clerehugh & Tugnait, 2001; Pinkham et al., 2005) .

ANUG marjinal dişetini kapsayacak şekilde uzanan grimsi-beyaz psödomembran ile kaplı delikli papiller ile karakterize klinik bir tablodur (Lang & Lindhe, 2015; Pinkham et al., 2005) . Hastalar genellikle bakteriyel toksinler ve doku nekrozu nedeniyle şiddetli ve sürekli ağrı ile rahatsız edici kokudan şikayetçi olmaktadır (Pinkham et al., 2005) . ANUG' a düşük dereceli ateş, lenfadenopati ve halsizlik gibi sistemik bulgular da sıklıkla eşlik etmektedir (Lang & Lindhe, 2015) . ANUG için hem lokal hem de sistemik tedavi gerekli olmaktadır (Lang & Lindhe, 2015; Pinkham et al., 2005) .

İlk adım, nekrotik dokuya ek olarak lokal eklentileri çıkarmak için scaling ve root planing olmalıdır (Pinkham et al., 2005) . Hastalara günlük ağız hijyeni önerilerinde bulunulmalıdır (Pinkham et al., 2005) . Klorheksidin gibi oksitleyici gargaralar mikrobiyal dengeyi tekrar oluşturmada yardımcı olmaktadır (Lang & Lindhe, 2015; Pinkham et al., 2005) .

Beş gün boyunca penisilin veya eritromisin dozu başına 250-500 mg önerilir (Pinkham et al., 2005). Flagyl (metronidazol), akut semptomları hızla ortadan kaldırılmada yardımcı olmaktadır (V. Clerehugh & Tugnait, 2001) .

**4) Sistemik hastalıkların bir bulgusu olarak periodontitis**

**İnsülin Bağımlı Diabetes Mellitus (IDDM)**

Pankreatik β hucrelerinin genetik defekti sebebiyle β hücrelerinin yıkımıyla ya da defektif insulin salınım mekanizmalarıyla karakterize bir hastalıktır (Çalışır & Akpınar, 2013). 50 diyabetli ve 36 sağlıklı cocuk ile yaş-oral hijyen ilişkisi açısından yapılan calışmada, diyabetik grupta gingi-

val enflamasyonun daha yuksek oranda bulunduğu gözlenmiştir (Bernick, Cohen, Baker, & Laster, 1975).

**Chediak-Higashi Sendromu**

Tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlarla karakterize, otozomal resesif geciş gosteren nadir bir hastalıktır (Oh et al., 2002; Reddy, 2008). Oral ülserasyonlar ve hızlı periodontal yıkım nedeniyle (Çalışır & Akpınar, 2013) süt dişlerinin erken kaybı meydana gelir (Delcourt-Debruyne, Boutigny, & Hildebrand, 2000).

**Lösemiler**

Beyaz kan hucrelerinin kontrolsüz bir şekilde coğalması ile karakterize bir hastalıktır (Çalışır & Akpınar, 2013). Çocuklarda görülen löseminin oral bulguları; dişeti büyümesi, kanama, ve dişeti renginin soluklaşması şeklindedir (Oh et al., 2002).

**Down sendromu (Trisomi 21, mongolizm)**

Down Sendromu (DS), insanlarda en sık görülen kromozomal anormalliktir (Alrayyes & Hart, 2011a) . Mental sorunlar ve büyüme geriliğiyle karakterizedir (Reddy, 2008) . Oral bulgular arasında makroglossi, mine hipoplazisi, mikrodonti, yüksek arklı damak, yarık dil, yüksek frenilum ataçmanı ve maloklüzyon bulunmaktadır (Oh et al., 2002; Reddy, 2008) . Çalışmalar, DS' lu ve 35 yaşından küçük kişilerde periodontal hastalıkların yaygınlığının ve şiddetinin arttığını ve prevalansın % 58-96 arasında değiştiğini göstermektedir (Lopez-Perez, Borges-Yanez, Jimenez-Garcia, & Maupome, 2002; Morgan, 2007) .

Kısa ve kaynaşmış köklerin artan prevalansı dahil olmak üzere dişlerin düzensiz anatomik morfolojisinin rol oynadığı düşünülmektedir (Cutress, 1971) . Artmış PGE2 seviyeleri, kemik demineralizasyonu mediyatörleri ve tip IV kollajenleri, laminin, jelatini parçalayabilen artmış matris metaloproteinazlar , fibronektin ve elastin ayrıca periodontal hastalık ile ilişkili doku yıkımına da bağlanmaktadır (Page, 1991) . Periodontal yıkımın miktarı nötrofil kemotaksisindeki defektin şiddeti ile pozitif korelasyon göstermektedir (Izumi et al., 1989) . 20 tane Down Sendromlu hasta ile 19 tane sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada, gingival enflamasyonun, sondlama derinliğinin, diştaşı miktarının ve marjinal kemik kaybının Down Sendromlu grupta ciddi ölçüde artmış olduğu tespit edilmiştir (Barr-Agholme, Dahllof, Modeer, Engstrom, & Engstrom, 1998) .

**Lökosit Adhezyon Defekti (LAD)**

LAD lökositler üzerindeki Mac-1, LFA-1 ve p150-95 glikoprotein adezyon moleküllerinin ekspresyonunun büyük miktarda azaldığı otozomal resesif kalıtım gösteren genetik bir hastalıktır (Oh et al., 2002). Bu nadir hastalığın klinik ve radyolojik belirtileri arasında aşırı derecede akut

inflamasyon, gingival dokuların proliferasyonu ve hızlı kemik kaybı bulunmaktadır (Oh et al., 2002).

**Papillon-Lefevre (PLS)**

PLS, erken çocukluk döneminde başlayan hiperkeratotik cilt lezyonları ve şiddetli periodontitis ile karakterize nadir bir otozomal resesif genetik sendromdur (Alrayyes & Hart, 2011b). Hiperkeratoz dirsek ve dizler dahil olmak üzere ayakların tabanlarını ve avuç içlerini etkilemektedir (Alrayyes & Hart, 2011b). Ciddi diş eti iltihabı, alveolar kemik ve periodontiumun hızlı bir şekilde tahrip edilmesiyle birlikte hem süt hem de daimi dişlerin erken kaybına yol açmaktadır (Alrayyes & Hart, 2011b). Süt dişleri 5-6 yaşlarında kaybedilirken, daimi dişler normal seyrinde sürer ancak birkac yıl icerisinde onlar da kaybedilmektedir (Reddy, 2008).

PLS, 11q14 kromozomunda bulunan katepsin C geninin (CTSC) her iki alelini de etkileyen mutasyonlardan kaynaklanmaktadır (Thomas C Hart et al., 1999). CTSC geni, bir proteinaz enzimini kodlamaktadır (Alrayyes & Hart, 2011b). Katepsin C, cildin sağlığının sürdürülmesinde, bağışıklık ve enflamatuar yanıtların düzenlenmesinde rol oynamaktadır (T. C. Hart & Hart, 2009). Dişeti sulkusundaki mikroflora, fonksiyonel katepsin C eksikliği nedeniyle konak tepkisini tetiklemektedir (de Haar et al., 2004; T. C. Hart & Hart, 2009; Ryu et al., 2005). Bu nedenle, dişleri çevreleyen periodontal dokular, enflamasyon ve bağışıklık sistemi tarafından tahrip edilmektedir (Alrayyes & Hart, 2011b). Dişler dökülüp mikrobiyal predispozan faktör ortadan kalktıktan sonra dişeti dokuları iyileşip normal görünmektedir (Alrayyes & Hart, 2011b). Cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak sistemik-topikal antimikrobiyal tedavi ve cilt lezyonları için sentetik retinoidlerin kullanımı gibi çeşitli tedavi yöntemleri önerilmektedir (tüm patojenleri ortadan kaldırmak için süt dişlerinin erken çekimi ve kalan dişlerin enfeksiyon olmadan erüpte olmasına izin verilmesi dahil) (Patel & Davidson, 2004).

**Hipofosfatazya**

Hipofosfatazya, alkalin fosfataz (ALP) eksikliğinin neden olduğu nadir görülen iskeletsel ve kalıtsal bir hastalıktır (Alrayyes & Hart, 2011b). Alkalin fosfatazın önemli işlevlerinden biri, hidroksiapatit kristalinin büyümesinde güçlü bir doğal inhibitör olan inorganik pirofosfatın hidrolizidir (Terkeltaub, 2001). En sık kaybedilen dişler kesici dişler olup tüm formların temel özelliği erken diş kaybıdır (Alrayyes & Hart, 2011b).Süt dişlerin erken kaybı ve periodontal tutulum, bağışıklık sistemindeki bir eksiklikten ziyade alveolar kemik içinde bulunan sementin aplazi, hipoplazi veya displazisinden kaynaklanmaktadır (van den Bos et al., 2005).

Odontohipofosfatazya, klinik durum sadece bir dental hastalık olduğunda teşhis edilmektedir (Alrayyes & Hart, 2011b).Dental radyografiler azalmış alveoler kemiği, genişlemiş pulpa odası ve kök kanallarını göster-

mektedir (Brittain, Oldenburg, & Burkes, 1976). Bu bireylerin serum ALP düzeylerinde yalnızca hafif bir azalma olabilmektedir (Mornet, 2007).

**Nötropeni**

Nötropeni, artmış periferik yıkıma veya kemik iliğindeki diferansiasyon/proliferasyonda bir veya daha fazla defekte neden olarak dolaşımdaki nötrofil sayısında bariz derecede azalmanın görüldüğü bir hastalıktır (Alrayyes & Hart, 2011b). Cocuklarda oral bulgu veren nötropeniler; agranulositozis, siklik notropeni, kronik bening notropeni ve kronik idiopatik notropenidir (Oh et al., 2002). Nötropeni, hamileliğe bağlı hipertansiyonu olan annelerden doğan bebeklerde de görülebilmektedir (Lakshman & Finn, 2001). Nötropeni, ciddi kronik nötropeni ve siklik nötropenisi bulunan çocuklarda olduğu gibi gibi 6 aydan fazla sürdüğünde durum kronikleşebilmektedir (Alrayyes & Hart, 2011b). Nötrofiller, bakterilere karşı konak savunmasında önemli bir rol üstlendiği için nötropeni hastalarında sık sık fırsatçı bakteriyel enfeksiyonlar görülmektedir (Berliner, 2008).

Nötropenili çocuklar genellikle halsizlik, uyuşukluk, cilt enfeksiyonları, solunum yolu enfeksiyonları, septisemi, oral mukoza enfeksiyonu, gingivitis ve periodontitis gibi oral belirtiler göstermektedir (Lakshman & Finn, 2001).

**5) Peridontal apseler ve endodontik-periodontal lezyonlar**

Hem periodontal apse (PA) hem de endodontik-periodontal lezyonlar (EPL) onları diğer periodontal durumlardan ayıran benzer özelliklere sahiptir (Council, 2018). Bunlar arasında acil tedavi gerektiren ağrı, periodontal dokuların hızlı yıkımı, etkilenen dişin prognozu üzerinde olumsuz etki ve olası ciddi sistemik sonuçlar bulunmaktadır (Council, 2018). PA, bakteri istilası veya yabancı cisim ile başlayan ve periodontal cebin dişeti duvarı içinde pus birikimi ile karakterize akut lezyonlar olarak tanımlanmaktadır (Herrera et al., 2018). PA ile ilişkili en belirgin işaret, kökün lateral kısmı boyunca dişetinde oval bir şişliğin varlığıdır (Council, 2018). Diğer belirti ve semptomlar arasında ağrı, problamada kanama, süpürasyon, derin periodontal cep, radyografik olarak gözlenen kemik kaybı ve artan mobilite sayılabilmektedir (Herrera et al., 2018; Papapanou et al., 2018).

EPL ile alakalı birincil bulgular, apekse ulaşan veya ona yakın derin periodontal cepler ve/veya pulpa canlılık testlerine alınan negatif veya değiştirilmiş yanıttır (Council, 2018). Diğer belirtiler ve semptomlar, apikal veya furkasyon bölgesinde kemik kaybı, spontan ağrı veya palpasyon/perküsyonda ağrı, pürülan eksüda veya süpürasyon, mobilite, sinüs yolu/fistül ve kron ve/veya dişeti renk değişiklikleri olabilmektedir (Herrera et al., 2018; Papapanou et al., 2018). Travmatik ve/veya iyatrojenik faktörlerle ilişkili EPL' de gözlenen bulgular arasında, genellikle ağrı eşliğinde apse ile ilişkili kök perforasyonu, kırık/çatlama veya external kök rezorpsiyonu yer alabilmektedir (Council, 2018).

## KAYNAKÇA

Albandar, J. M., Brunelle, J. A., & Kingman, A. (1999). Destructive periodontal disease in adults 30 years of age and older in the United States. *J Periodontol, 70*(1), 13-29. doi:10.1902/jop.1999.70.1.13

Albandar, J. M., & Rams, T. E. (2002). Risk factors for periodontitis in children and young persons. *Periodontol 2000, 29*, 207-222. doi:10.1034/j.1600-0757.2002.290110.x

Alrayyes, S., & Hart, T. C. (2011a). Periodontal Disease in Children. *Dm Disease-a-Month, 57*(4), 184-191. doi:10.1016/j.disamonth.2011.03.004

Alrayyes, S., & Hart, T. C. (2011b). Periodontal disease in children. *Dis Mon, 57*(4), 184-191. doi:10.1016/j.disamonth.2011.03.004

Armitage, G. C. (2010). Comparison of the microbiological features of chronic and aggressive periodontitis. *Periodontol 2000, 53*, 70-88. doi:10.1111/j.1600-0757.2010.00357.x

Arnlaugsson, S., & Magnusson, T. E. (1996). Prevalence of gingivitis in 6-year-olds in Reykjavik, Iceland. *Acta Odontol Scand, 54*(4), 247-250. doi:10.3109/00016359609003532

Barr-Agholme, M., Dahllof, G., Modeer, T., Engstrom, P. E., & Engstrom, G. N. (1998). Periodontal conditions and salivary immunoglobulins in individuals with Down syndrome. *J Periodontol, 69*(10), 1119-1123. doi:10.1902/jop.1998.69.10.1119

Baser, U., Cekici, A., Tanrikulu-Kucuk, S., Kantarci, A., Ademoglu, E., & Yalcin, F. J. J. o. p. (2009). Gingival Inflammation and Interleukin-1 β and Tumor Necrosis Factor-Alpha Levels in Gingival Crevicular Fluid During the Menstrual Cycle. *80*(12), 1983-1990.

Becerik, S., Ozcaka, O., Nalbantsoy, A., Atilla, G., Celec, P., Behuliak, M., & Emingil, G. (2010). Effects of menstrual cycle on periodontal health and gingival crevicular fluid markers. *J Periodontol, 81*(5), 673-681. doi:10.1902/jop.2010.090590

Berliner, N. (2008). Lessons from congenital neutropenia: 50 years of progress in understanding myelopoiesis. *Blood, 111*(12), 5427-5432. doi:10.1182/blood-2007-10-077396

Bernick, S. M., Cohen, D. W., Baker, L., & Laster, L. (1975). Dental disease in children with diabetes mellitus. *J Periodontol, 46*(4), 241-245. doi:10.1902/jop.1975.46.4.241

Billings, M., Holtfreter, B., Papapanou, P. N., Mitnik, G. L., Kocher, T., & Dye, B. A. (2018). Age-dependent distribution of periodontitis in two countries: Findings from NHANES 2009 to 2014 and SHIP-TREND 2008 to 2012. *J Periodontol, 89 Suppl 1*, S140-S158. doi:10.1002/JPER.17-0670

Bimstein, E. (1991). Periodontal health and disease in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am, 38*(5), 1183-1207. doi:10.1016/s0031-3955(16)38194-9

Brittain, J. M., Oldenburg, T. R., & Burkes, E. J., Jr. (1976). Odontohypophosphatasia: report of two cases. *ASDC J Dent Child, 43*(2), 106-111.

Cabanilla, L., & Molinari, G. (2009). Clinical considerations in the management of inflammatory periodontal diseases in children and adolescents. *J Dent Child (Chic), 76*(2), 101-108.

Califano, J. V. (2003). Position paper: periodontal diseases of children and adolescents. *J Periodontol, 74*(11), 1696-1704. doi:10.1902/jop.2003.74.11.1696

Caton, J. G., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I. L. C., Jepsen, S., Kornman, K. S., . . . Tonetti, M. S. (2018). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Periodontol, 89 Suppl 1*, S1-S8. doi:10.1002/JPER.18-0157

Chapple, I. L. C., Mealey, B. L., Van Dyke, T. E., Bartold, P. M., Dommisch, H., Eickholz, P., . . . Yoshie, H. (2018). Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol, 89 Suppl 1*, S74-S84. doi:10.1002/JPER.17-0719

Clerehugh, V., & Kindelan, S. Guidelines for periodontal screening and management of children and adolescents under 18 years of age. Br Soc Periodontol Br Soc Pediatr Dentist [Internet]. 2012.[citado 16 Dic 2015]. In.

Clerehugh, V., Seymour, G., Bird, P., Cullinan, M., Drucker, D., & Worthington, H. (1997). The detection of Actinobacillus actinomycetemcomitans, Porphyromonas gingivalis and Prevotella intermedia using an ELISA in an adolescent population with early periodontitis. *Journal of clinical periodontology, 24*(1), 57-64.

Clerehugh, V., & Tugnait, A. (2001). Diagnosis and management of periodontal diseases in children and adolescents. *Periodontol 2000, 26*, 146-168. doi:10.1034/j.1600-0757.2001.2260108.x

Council, O. (2018). Classification of Periodontal Diseases in Infants, Children, Adolescents, and Individuals with Special Health Care Needs. *Journal of Periodontology, 6*, 28.

Cutress, T. W. (1971). Periodontal disease and oral hygiene in trisomy 21. *Arch Oral Biol, 16*(11), 1345-1355. doi:10.1016/0003-9969(71)90036-7

Çalışır, M., & Akpınar, A. (2013). Çocuklarda ve adolesanlarda periodontal hastalıklar. *Cumhuriyet Dental Journal, 16*(3), 226-234.

de Haar, S. F., Jansen, D. C., Schoenmaker, T., De Vree, H., Everts, V., & Beertsen, W. (2004). Loss-of-function mutations in cathepsin C in two families with Papillon-Lefevre syndrome are associated with deficiency of serine proteinases in PMNs. *Hum Mutat, 23*(5), 524. doi:10.1002/humu.9243

de Pommereau, V., Dargent-Pare, C., Robert, J. J., & Brion, M. (1992). Periodontal status in insulin-dependent diabetic adolescents. *J Clin Periodontol, 19*(9 Pt 1), 628-632. doi:10.1111/j.1600-051x.1992.tb01710.x

Delcourt-Debruyne, E. M., Boutigny, H. R., & Hildebrand, H. F. (2000). Features of severe periodontal disease in a teenager with Chediak-Higashi syndrome. *J Periodontol, 71*(5), 816-824. doi:10.1902/jop.2000.71.5.816

Demirer, S., Özdemir, H., Şencan, M., & Marakoğlu, I. (2007). Gingival hyperplasia as an early diagnostic oral manifestation in acute monocytic leukemia: a case report. *European journal of dentistry, 1*(02), 111-114.

Durmuşlar, S., & Akcabaş, B. (2017). Çocuklarda ve Adolesanlarda Periodontal Hastalıklar ve Erişkinliğe Etkisi. *Uluslararası Diş Hekimliği Bilimleri Dergisi*(1), 8-16.

Faveri, M., Figueiredo, L. C., Duarte, P. M., Mestnik, M. J., Mayer, M. P., & Feres, M. (2009). Microbiological profile of untreated subjects with localized aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol, 36*(9), 739-749. doi:10.1111/j.1600-051X.2009.01449.x

Hamlet, S., Ellwood, R., Cullinan, M., Worthington, H., Palmer, J., Bird, P., . . . Seymour, G. (2004). Persistent colonization with Tannerella forsythensis and loss of attachment in adolescents. *Journal of dental research, 83*(3), 232-235.

Harokopakis-Hajishengallis, E. (2007). Physiologic root resorption in primary teeth: molecular and histological events. *Journal of oral science, 49*(1), 1-12.

Hart, T. C., & Hart, P. S. (2009). Genetic studies of craniofacial anomalies: clinical implications and applications. *Orthod Craniofac Res, 12*(3), 212-220. doi:10.1111/j.1601-6343.2009.01455.x

Hart, T. C., Hart, P. S., Bowden, D. W., Michalec, M. D., Callison, S. A., Walker, S. J., . . . Firatli, E. J. J. o. m. g. (1999). Mutations of the cathepsin C gene are responsible for Papillon-Lefevre syndrome. *36*(12), 881-887.

Herrera, D., Retamal-Valdes, B., Alonso, B., & Feres, M. (2018). Acute periodontal lesions (periodontal abscesses and necrotizing periodontal diseases) and endo-periodontal lesions. *J Periodontol, 89 Suppl 1*, S85-S102. doi:10.1002/JPER.16-0642

Holmstrup, P., Plemons, J., & Meyle, J. (2018). Non-plaque-induced gingival diseases. *J Periodontol, 89 Suppl 1*, S28-S45. doi:10.1002/JPER.17-0163

Izumi, Y., Sugiyama, S., Shinozuka, O., Yamazaki, T., Ohyama, T., & Ishikawa, I. (1989). Defective neutrophil chemotaxis in Down's syndrome patients

and its relationship to periodontal destruction. *J Periodontol, 60*(5), 238-242. doi:10.1902/jop.1989.60.5.238

Kahraman, A. T., & Ünsal, E. (2006). *Çocukluk ve puberte çağında periodontal durum ve ağız kokusunun değerlendirilmesi.* Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Periodontoloji Anabilim Dalı,

Kalkwarf, K. L. (1978). Effect of oral contraceptive therapy on gingival inflammation in humans. *J Periodontol, 49*(11), 560-563. doi:10.1902/jop.1978.49.11.560

Kubar, A., Saygun, I., Ozdemir, A., Yapar, M., & Slots, J. (2005). Real-time polymerase chain reaction quantification of human cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in periodontal pockets and the adjacent gingiva of periodontitis lesions. *J Periodontal Res, 40*(2), 97-104. doi:10.1111/j.1600-0765.2005.00770.x

Lakshman, R., & Finn, A. (2001). Neutrophil disorders and their management. *Journal of clinical pathology, 54*(1), 7-19.

Lang, N. P., & Lindhe, J. (2015). *Clinical periodontology and implant dentistry*: John Wiley & Sons.

Lim, H. C., & Kim, C. S. (2014). Oral signs of acute leukemia for early detection. *J Periodontal Implant Sci, 44*(6), 293-299. doi:10.5051/jpis.2014.44.6.293

Lindhe, J., Karring, T., & Lang, N. (2008). Modifying Factors: Diabetes, Puberty, Pregnancy and the Menopause and Tobacco Smoking. *Clinical Periodontology implant dentistry*, 179-197.

Lopez-Perez, R., Borges-Yanez, S. A., Jimenez-Garcia, G., & Maupome, G. (2002). Oral hygiene, gingivitis, and periodontitis in persons with Down syndrome. *Spec Care Dentist, 22*(6), 214-220. doi:10.1111/j.1754-4505.2002.tb00274.x

Marty, M., Palmieri, J., Noirrit-Esclassan, E., Vaysse, F., & Bailleul-Forestier, I. (2016). Necrotizing Periodontal Diseases in Children: A Literature Review and Adjustment of Treatment. *J Trop Pediatr, 62*(4), 331-337. doi:10.1093/tropej/fmw005

Montandon, A. A. B., Zuza, E. P., & de Toledo, B. E. C. (2012). Prevalence and reasons for tooth loss in a sample from a dental clinic in Brazil. *International journal of dentistry*.

Morgan, J. J. S. c. i. d. (2007). Why is periodontal disease more prevalent and more severe in people with Down syndrome? *, 27*(5), 196-201.

Morinushi, T., Lopatin, D. E., Van Poperin, N., & Ueda, Y. (2000). The relationship between gingivitis and colonization by Porphyromonas gingivalis and Actinobacillus actinomycetemcomitans in children. *Journal of Periodontology, 71*(3), 403-409.

Mornet, E. (2007). Hypophosphatasia. *Orphanet J Rare Dis, 2*, 40. doi:10.1186/1750-1172-2-40

Murakami, S., Mealey, B. L., Mariotti, A., & Chapple, I. L. C. (2018). Dental plaque-induced gingival conditions. *J Periodontol, 89 Suppl 1*, S17-S27. doi:10.1002/JPER.17-0095

Nakagawa, S., Fujii, H., Machida, Y., & Okuda, K. (1994). A longitudinal study from prepuberty to puberty of gingivitis. Correlation between the occurrence of Prevotella intermedia and sex hormones. *J Clin Periodontol, 21*(10), 658-665. doi:10.1111/j.1600-051x.1994.tb00783.x

Newman, M. G., Takei, H. H., & Klokkevold, P. R. (2006). *Carranza's clinical periodontology* (Vol. 10).

Novotna, M., Podzimek, S., Broukal, Z., Lencova, E., & Duskova, J. (2015). Periodontal Diseases and Dental Caries in Children with Type 1 Diabetes Mellitus. *Mediators Inflamm, 2015*, 379626. doi:10.1155/2015/379626

Nowzari, H., & Botero, J. E. (2011). Latin America: native populations affected by early onset periodontal disease. *J Calif Dent Assoc, 39*(6), 383-391.

Oh, T. J., Eber, R., & Wang, H. L. (2002). Periodontal diseases in the child and adolescent. *J Clin Periodontol, 29*(5), 400-410. doi:10.1034/j.1600-051x.2002.290504.x

Page, R. C. (1991). The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontal Res, 26*(3 Pt 2), 230-242. doi:10.1111/j.1600-0765.1991.tb01649.x

Page, R. C., Beatty, P., & Waldrop, T. C. (1987). Molecular basis for the functional abnormality in neutrophils from patients with generalized prepubertal periodontitis. *J Periodontal Res, 22*(3), 182-183. doi:10.1111/j.1600-0765.1987.tb01562.x

Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., . . . Graziani, F. (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Periodontology, 89*, S173-S182.

Patel, S., & Davidson, L. E. (2004). Papillon-Lefevre syndrome: a report of two cases. *Int J Paediatr Dent, 14*(4), 288-294. doi:10.1111/j.1365-263X.2004.00559.x

Pihlstrom, B. L., Michalowicz, B. S., & Johnson, N. W. (2005). Periodontal diseases the lancet. *366*(9499), 1809-1820.

Pinkham, J. R., Casamassimo, P., Fields, H., McTigue, D., & Nowak, A. (2005). *Pediatric dentistry: Infancy through adolescence* (Vol. 4).

Preshaw, P. M., Alba, A. L., Herrera, D., Jepsen, S., Konstantinidis, A., Makrilakis, K., & Taylor, R. (2012). Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia, 55*(1), 21-31. doi:10.1007/s00125-011-2342-y

Ramberg, P., Sekino, S., Uzel, N. G., Socransky, S., & Lindhe, J. (2003). Bacterial colonization during de novo plaque formation. *J Clin Periodontol, 30*(11), 990-995. doi:10.1034/j.1600-051x.2003.00419.x

Reddy, S. (2008). Essentials of Clinical Periodontology and Periodontics. New Delhi: Jaypeed Bros. In: Medical Publishers.

Robinson, P. G. (2002). The significance and management of periodontal lesions in HIV infection. *Oral Dis, 8 Suppl 2*, 91-97. doi:10.1034/j.1601-0825.2002.00019.x

Ryu, O. H., Choi, S. J., Firatli, E., Choi, S. W., Hart, P. S., Shen, R. F., . . . Hart, T. C. (2005). Proteolysis of macrophage inflammatory protein-1alpha isoforms LD78beta and LD78alpha by neutrophil-derived serine proteases. *J Biol Chem, 280*(17), 17415-17421. doi:10.1074/jbc.M500340200

Schwarz, F., Derks, J., Monje, A., & Wang, H. L. (2018). Peri-implantitis. *J Periodontol, 89 Suppl 1*, S267-S290. doi:10.1002/JPER.16-0350

Seymour, R., Ellis, J., & Thomason, J. (2000). Risk factors for drug-induced gingival overgrowth. *Journal of Clinical Periodontology, 27*(4), 217-223.

Sheiham, A. (1969). The prevalence and severity of periodontal disease in Surrey school children. *J The Dental practitioner dental record, 19*(7), 232.

Shourie, V., Dwarakanath, C. D., Prashanth, G. V., Alampalli, R. V., Padmanabhan, S., & Bali, S. (2012). The effect of menstrual cycle on periodontal health - a clinical and microbiological study. *Oral Health Prev Dent, 10*(2), 185-192.

Slots, J. (2004). Herpesviruses, the missing link between gingivitis and periodontitis. *Journal of the International Academy of Periodontology, 6*(4), 113-119.

Terkeltaub, R. A. (2001). Inorganic pyrophosphate generation and disposition in pathophysiology. *Am J Physiol Cell Physiol, 281*(1), C1-C11. doi:10.1152/ajpcell.2001.281.1.C1

Tonetti, M. S., Greenwell, H., & Kornman, K. S. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol, 89 Suppl 1*, S159-S172. doi:10.1002/JPER.18-0006

Trackman, P. C., & Kantarci, A. (2015). Molecular and clinical aspects of drug-induced gingival overgrowth. *J Dent Res, 94*(4), 540-546. doi:10.1177/0022034515571265

Umeizudike, K. A., Savage, K. O., Ayanbadejo, P. O., & Akanmu, S. A. (2011). Severe presentation of necrotizing ulcerative periodontitis in a Nigerian HIV-positive patient: a case report. *Med Princ Pract, 20*(4), 374-376. doi:10.1159/000324872

van den Bos, T., Handoko, G., Niehof, A., Ryan, L. M., Coburn, S. P., Whyte, M. P., & Beertsen, W. (2005). Cementum and dentin in hypophosphatasia. *J Dent Res, 84*(11), 1021-1025. doi:10.1177/154405910508401110

Van der Velden, U., Kuzmanova, D., & Chapple, I. L. C. (2011). Micronutritional approaches to periodontal therapy. *Journal of clinical periodontology, 38*, 142-158. doi:10.1111/j.1600-051X.2010.01663.x

Van Dyke, T. E., & Hoop, G. A. (1990). Neutrophil function and oral disease. *Crit Rev Oral Biol Med, 1*(2), 117-133. doi:10.1177/10454411900010020201

Van Dyke, T. E., & Sheilesh, D. (2005). Risk factors for periodontitis. *J Int Acad Periodontol, 7*(1), 3-7.

White, D. A., Chadwick, B. L., Nuttall, N. M., Chestnutt, I. G., & Steele, J. G. (2006). Oral health habits amongst children in the United Kingdom in 2003. *Br Dent J, 200*(9), 487-491. doi:10.1038/sj.bdj.4813523

Ximenez-Fyvie, L. A., Haffajee, A. D., & Socransky, S. S. (2000). Comparison of the microbiota of supra- and subgingival plaque in health and periodontitis. *J Clin Periodontol, 27*(9), 648-657. doi:10.1034/j.1600-051x.2000.027009648.x

Yang, E. Y., Tanner, A. C., Milgrom, P., Mokeem, S. A., Riedy, C. A., Spadafora, A. T., . . . Bruss, J. (2002). Periodontal pathogen detection in gingiva/tooth and tongue flora samples from 18 to 48 month old children and periodontal status of their mothers. *Oral Microbiol Immunol, 17*(1), 55-59. doi:10.1046/j.0902-0055.2001.00092.x

# Bölüm 22

## TIP VE TIBBİ LABORATUVAR ALANINDA VERİ MADENCİLİĞİ

*Gönül Şeyda SEYDEL*[1]
*İnayet GÜNTÜRK*[2]

1 Dr. Öğretim Üyesi, Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Zübeyde Hanım Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, gseydel@ohu.edu.tr
2 Dr. Öğretim Üyesi, Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Zübeyde Hanım Sağlık Yüksek Okulu, inayetgntrk@gmail.com

## GİRİŞ

Günümüzde teknolojik gelişmelerle birlikte, veri hacminde ve üretilen bilgi miktarında inanılmaz hızlı bir artış meydana gelmektedir. Bununla birlikte bu büyük verilerden anlamlı bilgiler elde etmek de her geçen gün zorlaşmaktadır. Veri madenciliği, çok büyük miktardaki verilerin içerisindeki ilişkileri inceleyen, gelecek ile ilgili tahminde bulunabilmemizi sağlayan, kullanılabilir, faydalı, anlamlı ve değerli bilgileri ortaya çıkartan veri analiz tekniğidir (Zhang ve ark., 2016; Savaş ve ark., 2012).

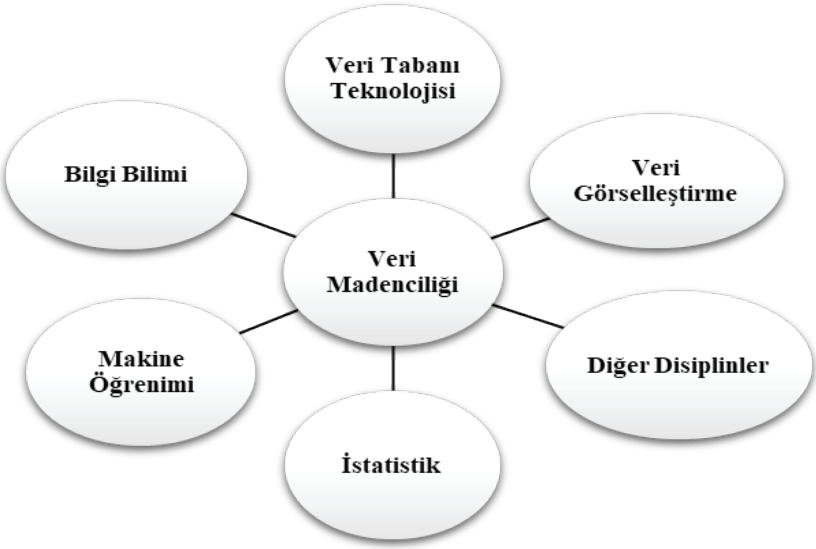
Hızla gelişmekte olan veri madenciliği, bir çok farklı alanda kullanıldığı gibi tıp alanındaki uygulamalarda da yaygın olarak kullanılmaktadır. Tıbbi büyük veri (medical big data), insan sağlığı ve tıbbı ile ilgili verilerin depolanması, araştırılması, paylaşılması, analiz edilmesi ve yenilikçi yöntemlerle sunulmasının ardından büyük verilerin tıp alanına uygulanmasıdır. Medikal teknoloji ve hastane bilgi sistemindeki ilerlemelerle birlikte, tıbbi büyük verilerin boyutuda sürekli artış göstermektedir (Zhang ve ark., 2016). Tıp alanındaki verilerin çeşidinin ve sayısının giderek artış gösterdiği ve bu verilerin işlenmesinin zor olduğu da göz önüne alındığında, veri madenciliğinin özellikle tıbbi verilerin etkili bir şekilde kullanılmasında ve yorumlanmasında farklı ve yeni bir bakış açısı kazandıracağı söylenebilir (Koyuncugil ve Özgülbaş, 2009).

Bu bölümde, veri madenciliği ve yöntemleri, veri madenciliği yöntemlerinin tıp ve tıbbi laboratuvar alanındaki kullanımı ve uygulamaları anlatılacaktır.

## VERİ MADENCİLİĞİ

Veri madenciliği, veritabanı içinde bulunan verilerden bir veya daha fazla makine öğrenimi (machine learning) yöntemlerinin uygulanmasıyla yeni ve gizli kalmış bilgilerin, ilişkilerin belirlenmesi, kullanılması ve analiz edilmesidir (Çalış ve ark., 2014; Akyol ve ark., 2012). En basit tanımıyla bilginin keşfidir (Bengio ve ark., 2000).Keşfedilen bilginin karşılaması gereken üç genel özelliği de doğru, anlaşılır ve ilginç olmasıdır (Sumiran, 2018).

Günümüzde veri madenciliği kavramları ve tekniklerini uygulamanın birçok yolu bulunmakta olup, uygulama alanları oldukça geniştir ve sayısı giderek de artmaktadır. Uygulama alanları içerisinde şekil 1'de gösterildiği gibi istatistik, makine öğrenimi/yapay öğrenme, veri görselleştirme (data visualization), veritabanı teknolojisi (database technology) gibi bir çok farklı disiplinler yer almaktadır ve veri madenciği bu disiplinlerin bir birleşimini oluşturmaktadır (Sumiran, 2018).




**Şekil 1.** *Veri madenciliğinde kullanılan farklı disiplinler.*

Veri madenciliği; büyük veri setleri içerisinde bulunan yeni bilgileri, eğilimleri ve ilişkileri bulmak için arama, analiz etme ve eleme işlemlerinden oluşmaktadır. Bilgi keşif süreci (the knowledge discovery process) genellikle baştan sona yedi aşamadan oluşmaktadır. Ancak bu aşamaların ilk üç sırası biraz tartışmalı olup, kullanılan verileri dahil etmeden önce veri temizleme işlemi uygulanıp uygulanmasına göre değişmektedir.

1. Aşama:Veri entegrasyonu; verilerin toplanması.

2. Aşama:Veri seçimi; kullanışlı verilerin seçimi.

3.Aşama:Veri temizleme; hatalı, eksik ve tutarsız verilerin temizlenmesi.

4. Aşama:Veri dönüşümü; veri normalleştirme ve veri yumuşatma.

5. Aşama:Veri madenciliği.

6. Aşama:Değerlendirme ve sunum.

7. Aşama:Bilgi keşfi; karar verme (Bengio ve ark., 2000; Sumiran, 2018).

**Veri Madenciliğinde Kullanılan Yöntemler**

Veri madenciliğinde kullanılan çok sayıda yöntem bulunmakla birlikte, yeni model ve algoritmaların sayısı da giderek artmaktadır. Veri madenciliğinde kullanılan modeller genel olarak, tanımlayıcı *(descriptive)* ve tahmin edici *(predictive)* olmak üzere iki ana kategoride incelenmektedir (Akyol ve ark., 2012; Sumiran, 2018).

**Tanımlayıcı veri madenciliği;** Bir veri setini kısa ama kapsamlı bir şekilde açıklamaktadır ve önceden tanımlanmış her hangi bir hedef olmaksızın verilerin ilginç özelliklerini ortaya çıkarır. Tanımlayıcı yöntemler bir hedef değeri tahmin etmez, daha çok verinin içyapısına, aralarındaki ilişkilere ve birbirine olan bağlılığına odaklanmaktadır (Sumiran, 2018).

**Tahmin edici veri madenciliği;** Bağımsız değişkenler ile bağımlı ve bağımsız değişkenler arasındaki ilişkiyi keşfetmeye odaklanan bir veri madenciliği türüdür (Sumiran, 2018). Bu modelde sonuçları bilinen verilerden yola çıkarak bir model geliştirilir ve kurulan bu modelden faydalınarak sonuçları bilinmeyen veri kümeleri için sonuç değerlerinin tahmin edilmesi sağlanır (Akyol ve ark., 2012)

Veri madenciliğinde kullanılan modeller gördükleri işlevlere göre üç grupta incelenmektedir:

1.Sınıflandırma (Classification) ve Regresyon (Regression),

2.Kümeleme (Clustering),

3.Birliktelik Kuralları (Association Rules) ve Ardışık Zamanlı Örüntüler (Sequential Patterns).

Sınıflandırma ve regresyon modelleri tahmin edici, kümeleme, birliktelik kuralları ve ardışık zamanlı örüntü modelleri tanımlayıcı modeller olarak kullanılmaktadır (Akyol ve ark., 2012; Savaş ve ark., 2012).

**1.Sınıflandırma ve Regresyon Modelleri**

Eldeki verilerden yola çıkarak bir olayın tahmin edilmesi için kullanılan en yaygın modellerden biridir. Sınıflama ve regresyon modellerinde başlıca: Karar ağaçları (decision trees), yapay sinir ağları (artificial neural networks), genetik algoritmalar (genetic algorithms), K-en yakın komşu (K-nearest neighbour), lojistik regresyon ve naive-bayes sınıflayıcısı gibi teknikler kullanılmaktadır (Akyol ve ark., 2012).

**2.Kümeleme Modelleri**

Birbirlerine benzeyen verileri ayırma işlemidir. Benzerliklerden ya da farklılıklardan yararlanılarak birbirine benzer olan örnekler aynı kümeye, birbirinden uzak olan örnekler farklı kümelere yerleştirilmeye çalışılır (Sumiran, 2018).

**3.Birliktelik Kuralları ve Ardışık Zamanlı Örüntüler**

En bilinen tanımlayıcı veri madenciliği tekniklerinden biridir(Sumiran, 2018).

## TIPTA VERİ MADENCİLİĞİ

Tıp alanında, klinik uygulamalar sonucunda geniş bir potansiyele sahip çok büyük miktarda veri üretilmektedir (Zhang ve ark., 2016). Tıbbi

veri kaynakları arasında genetik veritabanları, patoloji ve laboratuvar verileri, ilaç ve sosyo-demografik veriler yer almaktadır (Sisman ve Basok, 2020). Ayrıca, enformasyon teknolojisinin ve veri işleme tekniklerinin gelişmesiyle birlikte; elektronik sağlık kayıtları (EHR-Electronic Health Record), sensör ve mobil cihazlar gibi farklı kaynaklardan da büyük miktarda tıbbi veriler toplanmaktadır (Luo, 2015; Zhang, 2017). Laboratuvar testlerinin giderek artan sayısına ve bunların kullanımının yaygınlığına paralel olarak, bir hastanın değerlendirilmesinden elde edilen veri sayısının da giderek artacağı tahmin edilmektedir (Sisman ve Basok, 2020). Bu klinik veritabanlarının boyutları genel olarak büyüktür ve klinikte rehberlik edecek önemli kanıt kaynağı sağlamaktadır (Zhang, 2017).

Artan laboratuvar testlerinin yanı sıra EHR'nin de yaygın olarak kullanımı, bilgisayarların yetenek ve kapasiteleri ile birleştiğinde, büyük veri (big data) ortaya çıkmakta ve dikkat çekmektedir (Sisman ve Basok, 2020). Büyük veri en kısa tabirle geleneksel araçlar tarafından işlenemeyen veriler olarak tanımlanır ve verilerin nasıl analiz edilip kullanılacığıyla ilgilenmektedir (Altındiş ve Kıran, 2018; Shine ve Barth, 2019). Büyük veri, tıp ve sağlık hizmetlerini kolaylaştırmak için çok çeşitli uygulama alanlarında kullanılmaktadır. Örneğin, büyük tıbbi veriler potansiyel olarak hasta sağlığı analizini, tanıya yardımcı olmayı ve ilaç üretimini desteklemektedir (Pham ve ark., 2020). Büyük veri stratejisi, doktora gitmekten ve artmış laboratuvar testlerinden önemli tasarruflar sağlayabilir. Bu açıdan sağlık hizmetlerinde şu an ki mevcut eğilim, hastalık merkezli bir modelden hasta merkezli bir modele, paternalist bir doktor-hasta ilişkisinden eşitlikçi bir ortaklığa ve deneyselden veri tabanlı kanıta doğru bir geçiş şeklindedir (Sisman ve Basok, 2020; Shah ve ark.,2015).

Veriler heterojen ve karmaşık olabilir, değişebilir veya hızlıca birikebilir. Belirli bir veri seti birçok farklı veritabanı ile birleştirilebilir, bu nedenle onları birbirine bağlamak da büyük bir zorluk oluşturabilmektedir (Shine ve Barth, 2019). Büyük hacimli ve çok boyutlu büyük verilerin işlenmesi yapay zeka veya makine öğrenimi gerektirmektedir. Yapay zeka sistemleri dinamik ve sürekli gelişmekte olan, verileri analiz edebilen, tahminler yapabilen ve hatta kararlar alabilen sistemlerdir. Makine öğrenimi ise, yapay zekanın bir alt dalı olarak değerlendirilir. Makine öğrenimi, veri kümelerinden istatistiksel tahmin modelleri oluşturarak verileri ayrıştırabilir, ve öğrenmek için algoritmalar kullanarak bu yeni öğrenmeyi tahminler ve bilgilendirilmiş önerilerde bulunmak için kullanabilir (Sisman ve Basok, 2020).Tıbbi veri madenciliği tıbbi ve biyomedikal araştırmaları ilerletmek için de çeşitli fırsatlar sunmaktadır ve çeşitli uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Luo, 2015). Hastalığın gelişimini ve ilerlemesini tahmin etmede, hastalığın erken evresinde erken teşhiste, hastalığın progresyon riskini azaltmak için birincil önleme sürecinde ve asemptomatik aşamada başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (Cabitza ve Banfi, 2018).

Bu uygulamalardan bazılarına bakacak olursak;

**Hastalık Risk Değerlendirilmesi**

Hastalık risk değerlendirmesinin prognoz ve klinik müdahale stratejileri üzerinde çok büyük etkisi bulunmaktadır. Hızlı ve doğru değerlendirme, klinisyenlere hasta için en uygun tedavi stratejisinin karar verilmesinde yardımcı olmaktadır. Hastalıkların risk faktörleri ve prognozu arasındaki ilişki karmaşıktır. Aynı risk faktörü birçok farklı hastalıkta rol oynayabilirken bir hastalık çok sayıda risk faktöründen oluşabilmektedir. Risk faktörleri ve hastalıklar arasında basit bir nedensellikten ziyade daha karmaşık bir ilişki vardır. Bu nedenle son yıllarda, veri madenciliği hastalığın patogenezi ve prognozuyla ilişkili anahtar risk faktörlerini değerlendirmek amacıyla yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (Zhang ve ark., 2016).

**Klinik Karar Destek Sistemleri**

Klinik karar destek sistemleri (KKDS), klinisyenin hasta hakkında karar aldığı noktada, tanı koymada ve tedavi stratejisi geliştirmede daha etkili ve doğru karar vermesini sağlamak için oluşturulmuş bir sistemdir (Berner ve La Lande, 2007). Son yıllarda, KKDS sistemleri, hasta güvenliğini sağlamada ve klinik karar verme sürecinin tüm aşamalarını desteklemede giderek daha önemli hale gelmiştir. KKDS ile ilgili bilimsel literatür, sağlık bakım hizmetleri bilgi sistemleri, laboratuvar bilgi sistemleri ve özel bilgisayarlı ve Web tabanlı uygulamalar gibi bilgi teknolojsinin kullanımına odaklanmıştır (Plebani ve ark., 2019; Beeler ve ark.,2014).

Hastalıkların teşhis edilmesinde, klinisyenler genellikle hastalık semptomlarının geniş bir yelpazede olmasından endişe duymaktadırlar. Bir hastalık farklı hastalarda farklı semptomlar gösterebilirken, bir çok hastalık aynı veya benzer klinik bulgulara sahip olabilmektedir. Bu da çoğu zaman yanlış ya da yanıtsız teşhislerin ortaya çıkmasına ve hastalığın teşhis edilmesinin daha da zorlaşmasına yol açacaktır. Yanlış teşhis sadece en iyi tedavi stratejisinin ortadan kalkmasına neden olmaz, aynı zamanda hastalar ve aileleri üzerindeki mali yükün, doktorlar ve hastalar arasındaki tartışmaların ve anlaşmazlıkların da artmasına neden olur. Bu açıdan veri madenciliği teknolojisi, hastalıkların teşhis edilmesinde yeni bir umut ışığı olmuştur. Ayrıca klinisyenler tıbbi bilginin miktarında olan artış nedeniyle de bilginin yönetilmesi ve uzman eksikliğinde uygun seçenekler arasından karar verebilmeyi kolaylaştırmak için de KKDS'ye ihtiyaç duymaktadırlar. Bu noktada hastalıkların doğru teşhis edilmesinde, doktorların deneyimleri ve veri madenciliğinin avantajları en iyi başarı oranını elde etmek için birleştirilebilir (Zhang ve ark., 2016).

Tıbbi laboratuvar alanında ise, KKDS genellikle bilgi teknolojsinin bileşenlerini ve personel becerilerini birleştirirken, test sıralaması ve teşhis kolaylığı için kullanılır. Bu bağlamda, tüm toplam test süreci (TTS)

faaliyetlerine odaklanan KKDS'nin geliştirilmesi ve tanıtılması, ilgili tüm paydaşlar arasında bütün stratejik bilgilerin etkili bir şekilde iletilmesini sağlamaya, hataların önlenmesini kolaylaştırmaya ve hasta bakımını iyileştirmeye yardımcı olabilir (Plebani ve ark., 2019).

### Hastalık Gelişimini Tahmin Etme

Günümüzde hastalığın prognozu esas olarak hastalık tanı sınıflama sistemlerine ve/veya tıbbi laboratuvar testlerinin temel belirteçlerine dayanmaktadır. Sınıflama sistemleri tanı koymada ve tedaviyi belirlemede belli bir standart getirmektedir. Büyük veri madenciliği teknolojisi bu noktada daha doğru sonuçlar sağlayabilmektedir (Zhang ve ark., 2016).

### Pratik İlaç Kullanım Kılavuzu

Büyük veri madenciliği teknolojisi, deneysel ilaçların klinikteki etkilerini tahmin etmek için önemli bir teknik destek sağlayabilmektedir (Zhang ve ark., 2016).

## TIBBİ LABORATUVAR ALANINDA VERİ MADENCİLİĞİ

Tıbbi laboratuvarların klasik rolü nedir sorusu zor olmakla beraber, klinikte karar vermeye rehber edecek laboratuvar testlerini geliştirmek, klinisyene hastanın tanı ve tedavisinin takibi konusunda bilgi vermek veya destek olmak gibi çok önemli hayati rollere sahiptir. Çok yönlü olan ve toplam test süreci olarak adlandırılan laboratuvar testleri, testlerin seçiminden, test sonuçlarını talep eden klinisyenin yorumlamasına kadar birçok adımı içermektedir (Plebani ve ark., 2019). Hastalara zamanında etkili ve doğru teşhisin konulabilmesi için laboratuvar süreçlerinin iyi yönetilmesi gerekmektedir (Zhang, 2017). Son yıllardaki kanıtlar, laboratuvar testlerinin hastaya yapılan eylemle ilgili stratejik rolünün, daha ileri tanı koymada ve/veya terapötik müdahalelerdeki yerinin giderek daha da artmaya başlağını göstermiştir (Plebani ve ark., 2019). Bununla birlikte, modern tıp hastalık odaklı olmaktan çıkıp hasta odaklı olmaya başlamıştır. Bu değişim aynı zamanda hastaları doğrudan laboratuvarla temasa geçirmeyi de artırmıştır.

### Tıbbi Laboratuvar Alanında Yapay Zeka, Otomasyon

20. yüzyılın ikinci yarısında ucuz üretim için otomasyon teknolojileri geliştirilmiş ve laboratuvarlar otomatikleştirilmeye başlanmıştır. Günümüzde klinik laboratuvarlar daha gelişmiş cihazların ve bununla kordineli yapay zeka kapasitesine sahip yazılımlar içeren gelişmiş robotik sistemlerin kullanılmasıyla birlikte giderek daha da otomatikleşecektir. Bununla birlikte, bir çok laboratuvar işlemi manuel veya kısmen dijital olarak gerçekleşmektedir. Fakat yapay zekanın gelişimi ile klinik laboratuvarların preanalitik, analitik ve postanalitik süreçlerini iyileştirme çabalarıda dikkate değer şekilde artmaktadır (Sisman ve Basok, 2020).Yapay zeka alanında ortaya çıkan önemli

teknolojik gelişmelerle beraber tıbbın önümüzdeki yıllarda reaktif olmaktan çıkıp proaktif hale gelmesi beklenmektedir. Özellikle otomasyon, robotik sistemler, bilgi teknolojisi ve yapay zeka teknolojisindeki gelişmelerle birlikte günlük işleyiş ciddi oranda etkilenecek ve laboratuvar prosedürlerinin etkinliği ve verimliliği artacaktır (Sisman ve Basok, 2020; Naugler ve Church, 2019). Otomasyon, verimliliği artırıp, maliyeti düşürecek ve giderek daha fazla artan genişlikte ve karmaşık veri setlerini oluşturacakken; yapay zeka klinik karar destekleri oluşturmak için bu büyük data setlerini ortadan kaldıracak, gizli hastalık alt tiplerini, ilişkilerini, prognostik belirteçlerini ve yeni test edilebilir hipotezleri ortaya çıkaracaktır. Ancak bu gelişmeler laboratuvar altyapısında değişikliklere ve iş gücü eğitimindeki gereksinimlere olan ihtiyacı da artıracaktır Naugler ve Church, 2019).

Yapay zekanın bir çok klinik alanda geleceği umut verici olsa da, patologlar ve radyologlar tarafından gerçekleştirilen görüntü tabanlı ve yorumlamaya dayalı tetkikler ile biyokimyacıların uzmanlıkları arasında da önemli farklılıklar bulunmaktadır. Temel olarak, klinik biyokimyacıların rolü radyologların ve patologların rolünden farklıdır. Radyologlar ve patologlar tanı ve yorum sağlamak için klinik verileri ve görüntüleri kullanırken, biyokimyacılar öncelikle kantitatif bilgi sağlayıcısı rolünde, zamanında ve doğru sonuçlar üretmeye odaklanmaktadır. Bir bilgi sağlayıcısının becerileri, yöntem doğrulama, kalite güvencesi ve sonuçların klinisyenler tarafından yorumlanabileceği referans aralıkları çerçevesinin oluşturulması ve sürdürülmesini içermektedir. Bilgi sağlayıcısı rolünde, cerrahi örneklerin veya görüntüleme çalışmalarının bölümlerinden elde edilen yüksek hacimli verilerden ziyade yüksek miktarda numune ve test sonuçları günün önceliğindedir. Biyokimya, üst üste bindirilmiş talepler, pre-analitik zorluklar ve farklı cihazlar ile laboratuvar bilgi sistemleri arasındaki bilgiyi entegre etme ihtiyacı olan bir üretim ortamı etrafında döner. Bu açıdan temel ve net bir şekilde büyümeye ve geliştirilmeye ihtiyacı vardır (Price ve ark., 2016; McCudden, 2017).

**Tıbbi Laboratuvar Alanında Makine Öğrenimi**

Makine öğrenimi büyük verinin muhtemelen en popüler alanlarından biridir. Tıbbi karar vermede klinisyenlerin büyük bir kısmının amacı sınıflandırma ve tanı koymadır. Bununla birlikte hastalığın hangi aşamada olduğu, hangi hasta grubunun tedaviden fayda sağlayacağı gibi çeşitli sorularda beraberinde gelmektedir. Makine öğrenimi algoritmaları hastalığın doğru tanısını koymada alanında uzmanlaşmış en iyi doktorlara eşit ya da daha üstün görünmektedir (Zhang, 2017). Bu nedenle, araştırmacıların büyük klinik veriler üzerinde etkili ve bağımsız olarak makine öğrenimi tahmin modelleri oluşturmalarını sağlamak için yeni yaklaşımlara ihtiyacı olacaktır (Luo, 2015).

Tıbbi laboratuvarın temel görevi, teşhis koymak veya müdahalelerden en çok fayda sağlayacak olan hastaları belirlemek olduğundan, son yıllar-

da tıbbi laboratuvar alanında makine öğrenimi metodlarının kullanılmasıyla ilgili ciddi bir artış gözlenmektedir ve bu konunun kapsamı giderek artmaktadır (Zhang, 2017). Tıbbi laboratuvar alanında daha çok biyolojik materyallerin klasik biyobelirteç testlerine uygulanmaktadır. Son yıllarda, laboratuvar parametrelerinde referans sınırlarını belirlemek için de makine öğrenimi uygulanmaktadır (Cabitza ve Banfi, 2018). Bununla birlikte, bu yöntemlerin laboratuvar parametrelerinin analizinde ve özellikle farklı gruplar arasında kolayca gruplandırılabilen ve karşılaştırılabilen veriler için daha yaygın bir şekilde kullanılması beklenmektedir.

## KAYNAKLAR


Akyol, K., Şen, B., Çalık, E. (2012). "Biyokimya Ve Hemogram Laboratuvar Test Sonuçlarının Lojistik Regresyon Yöntemiyle Analizi". *XIV. Akademik Bilişim Konferansları.* 345-355.

Altındiş, S., Kıran, M.(2018). Sağlık Hizmetlerinde Büyük Veri. *Ömer Halisdemir Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi.*11(2),257-271.

Beeler, P. E., Bates, D. W., & Hug, B. L. (2014). Clinical decision support systems. *Swiss medical weekly*, *144*, w14073.

Bengio, Y., Buhmann, J.M., Embrechts, M.J. and Zurada, J.M. (2000) 'Introduction to the special issue on neural networks for data mining and knowledge discovery', *IEEE Transactions on Neural Networks*, Vol. 11, No. 3, pp. 545-549.

Berner, ES., La Lande, T.J. (2007) Overview of Clinical Decision Support Systems. In: Berner E.S. (eds) *Clinical Decision Support Systems.* Health Informatics. Springer, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-0-387-38319-4_1.

Cabitza, F., & Banfi, G. (2018). Machine learning in laboratory medicine: waiting for the flood?. *Clinical chemistry and laboratory medicine,* 56(4), 516–524. https://doi.org/10.1515/cclm-2017-0287.

Çalış, A., Kayapınar, S., Çetinyokuş, T. (2014). Veri Madenciliğinde Karar Ağacı Algoritmaları ile Bilgisayar ve İnternet Güvenliği Üzerine Bir uygulama. *Endüstri Mühendisliği Dergisi*. 25(3),2-19.

Koyuncugil, A.S., Özgülbaş, N. (2009). Veri Madenciliği: Tıp ve Sağlık Hizmetlerinde Kullanımı ve Uygulamaları. *Bilişim Teknolojileri Dergisi.* 2,21-32.

Luo G. (2015). MLBCD: a machine learning tool for big clinical data. *Health information science and systems,* 3, 3.

McCudden C. (2017). The future of artificial intelligence and interpretative specialization in clinical biochemistry. *Clinical biochemistry*, *50*(6), 253–254.

Naugler, C., & Church, D. L. (2019). Automation and artificial intelligence in the clinical laboratory. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, *56*(2), 98–110.

Pham, Q.V., Nguyen, D.C., Huynh-The, T., Hwang, W.J., Pathirana, P.N. (2020) Artificial Intelligence (AI) and Big Data for Coronavirus (COVID-19) Pandemic: A Survey on the State-of-the-Arts. *Preprints*. [Epub ahead of print]

Plebani, M., Aita, A., Padoan, A., & Sciacovelli, L. (2019). Decision Support and Patient Safety. *Clinics in laboratory medicine*, *39*(2), 231–244.

Price, C. P., John, A. S., Christenson, R., Scharnhorst, V., Oellerich, M., Jones, P., & Morris, H. A. (2016). Leveraging the real value of laboratory medicine with the value proposition. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, *462*, 183–186.

Savaş, S., Topaloğlu, N., Yılmaz, M,. (2012). Veri Madenciliği ve Türkiye'deki Uygulama Örnekleri. *İstanbul Ticaret Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi.* 11(21):1-23.

Shah, S. G., Fitton, R., Hannan, A., Fisher, B., Young, T., & Barnett, J. (2015). Accessing personal medical records online: a means to what ends?. *International journal of medical informatics,* 84(2), 111–118.

Shine, B., & Barth, J. H. (2019). Big data in clinical biochemistry. *Annals of clinical biochemistry,* 56(3), 308–309.

Sisman, A.R., Basok, B.I. (2020). Digitalization and Artificial Intelligence In Laboratory Medicine. *Int J Med Biochem.* 3(2):106-10.

Sumiran, K. (2018). An Overview of Data Mining Techniques and Their Application in Industrial Engineering. *Asian Journal of Applied Science and Technology (AJAST)* (Open Access Quarterly International Journal). 2(2): 947-953.

Zhang, Y., Guo, S. L., Han, L. N., & Li, T. L. (2016). Application and Exploration of Big Data Mining in Clinical Medicine. *Chinese medical journal,* 129(6), 731–738.

Zhang, Z. (2017). The Role of Big-data In Clinical Studies In Laboratory Medicine. *Journal of Laboratory and Precision Medicine.* 2:34.

# Bölüm 23

## CERRAHİ SONRASI HIZLANDIRILMIŞ İYİLEŞME PROTOKOLÜ VE AMELİYAT ÖNCESİ HASTA BAKIMINDAKİ YENİLİKLER

*Perihan ŞİMŞEK*[1]

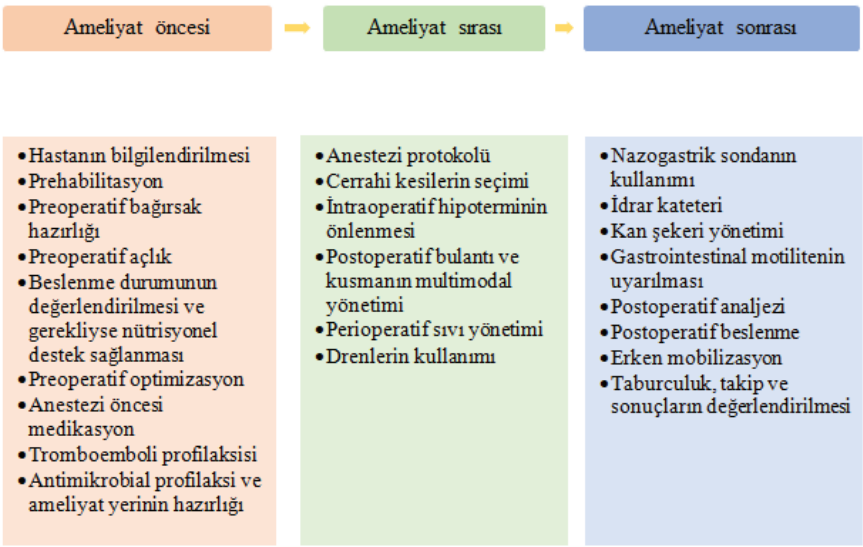
1 Trabzon Üniversitesi Uygulamalı Bilimler Yüksekokulu, E-mail:p_simsek19@hotmail.com

## Giriş

Modern cerrahi teknikler, ameliyat sürecinde hasta bakımına önemli ölçüde yenilikler getirmiştir. Bu süreçte anestezi ve cerrahi işlemler, ameliyata bağlı stres tepkisini hafifletme ve fizyolojik hasarı azaltma hedefine yönelmiştir. Minimal invaziv cerrahi tekniklerin ortaya çıkması ve bu tekniklerin hızlandırılmış iyileşme programları ile bir arada uygulanması hastaların hastanede kalış süresini, sağlık bakım giderlerini, ölüm ve sakat kalım oranlarını azaltmıştır (Varadhan, Lobo, & Ljungqvist, 2010).

Geçmişte perioperatif bakım genellikle uzun süreli açlık, agresif bağırsak hazırlığı, nazogastrik dekompresyon ve uzamış yatak istirahati ile karakterize idi. Ancak bu geleneksel yaklaşım Henrik Kehlet'in 1990'lardaki çalışmaları sonucunda değişmeye başlamıştır. Henrik Kehlet ve arkadaşları fizyolojik stres tepkisi ve organ disfonksiyonunun ameliyat sonrası dönem morbiditede anahtar bir faktör olduğu hipotezinden yola çıkarak stres yanıtı inhibe etmeye yönelik kombine yaklaşımların klinik sonuçlar üzerindeki etkisini inceleyen bir dizi araştırma gerçekleştirmiştir (Kehlet, 1988, 1989).

Ken Fearon ve Olle Ljungqvist, 2001 yılında Kehlet ve arkadaşlarının elde ettiği sonuçları değerlendirmek ve uzun süre hastanede kalma ile ilişkili komplikasyonları ve sağlık giderlerini azaltma amacıyla beş Kuzey Avrupa (İskoçya, İsveç, Danimarka, Norveç, ve Hollanda) ülkesinin katılımıyla cerrahi sonrası hızlandırılmış iyileşme (Enhanced Recovery After Surgery: ERAS) çalışma grubunu oluşturmuştur. Çalışma grubu, cerrahi strese karşı oluşan metabolik yanıtı hafifleterek komplikasyonları önlemeye ve ameliyat sonrası iyileşmeyi hızlandırmaya yönelik bilimsel verilerin bir protokol haline getirilmesi için çalışmalarını sürdürmüş ve 2005 yılında elektif kolon cerrahisi alanında, ilk protokolünü yayınlamıştır. Bu çalışma grubu 2010 yılında ERAS Derneği (Enhanced Recovery After Surgery Society) adını alarak Stockholm merkezli uluslararası bir tıp derneği haline gelmiştir. İlk rehberin ardından ERAS Derneği anestezi, radikal sistektomi, mide rezeksiyonları, jinekoloji, bariatrik cerrahi, karaciğer rezeksiyonu, baş ve boyun kanseri, plastik ve rekonstrüktif cerrahi alanlarında da rehberler yayınlamıştır (ERAS Society, 2020). Yayınlanan rehberlerde ilgili alana ait özel öneriler bulunmakla birlikte, rehberler bir dizi ortak bileşeni kapsamaktadır (Şekil 1)(Brindle, Nelson, Lobo, Ljungqvist, & Gustafsson, 2020; Varadhan et al., 2010, Türkiye ERAS Derneği, 2020). Bu rehberlerin uygulanması ile hastanede kalış süresinde, bakım giderlerinde ve komplikasyonlarda azalma sağlandığı tespit edilmiştir (Noba et al., 2020; Pedziwiatr et al., 2018; Vanni, Foglia, Pennestri, Ferrario, & Banfi, 2020)




*Şekil 1. ERAS rehbelerinin temel ögeleri (Türkiye ERAS Derneği, 2020)*

**Cerrahi Sonrası Hızlandırılmış İyileşme Rehberlerine Göre Ameliyat Öncesi Hasta Bakımındaki Yenilikler**

Sağlık hizmeti sunumunda kanıta dayalı uygulamaların rehber alınması hasta güvenliğinin sürdürülmesi için oldukça önemlidir. Kanıta dayalı uygulamalar ayrıca, bakım ekibini oluşturan tüm üyelerin ortak bir dil kullanmasını sağlamakta ve aralarındaki işbirliğini güçlendirmektedir (Majid et al., 2011). Geleneksel bakım modelinde cerrahi ekibi oluşturan anestezi uzmanları, cerrahlar ve hemşireler görev ve sorumluluklarını birbirlerinden bağımsız bir şekilde yerine getirmekte idi. Cerrahi Sonrası Hızlandırılmış İyileşme rehberleri, cerrahi ekibi oluşturan tüm sağlık çalışanlarını hasta sonuçlarını iyileştirmek amacıyla birlikte çalışmaya yönlendirerek geleneksel yaklaşımda bir değişim süreci başlatmıştır (Brindle et al., 2020).

Günümüzde tıp biliminde bilimsel bilginin yarılanma ömrü yaklaşık 18-24 ay olarak kabul edilmekte ve yaklaşık dört yıl içinde yarılanma ömrünün sadece 73 gün olacağı öngörülmektedir (Colaino, 2020). Hasta bakımına yönelik standartlaştırılmış kanıta dayalı uygulamaları kapsayan ERAS rehberleri tıp alanında hızla gelişen bilgiler doğrultusunda güncellenmektedir. Aşağıda ERAS Rehberlerinin ameliyat öncesi döneme ilişkin ortak bileşenleri, son yayınlanan Kolorektal cerrahi sürece ilişkin ERAS rehberinde (2018) yer alan öneriler doğrultusunda açıklanmıştır.

***Hastanın Bilgilendirilmesi ve Eğitimi***

Ameliyat öncesi dönemde hastaların bilgilendirilmesi ve eğitimi, hem hastaların hem de bakım sağlayıcı yakınlarının iyileşme sürecini daha iyi anlamalarını sağlamakta ve bakıma katılımlarını güçlendirmektedir. Ameliyat öncesi verilen hasta eğitiminin kaygı düzeyinde azalma, ameliyat sonrası daha az komplikasyon ve fiziksel aktivitelere daha hızlı dönüş ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Ronco et al., 2012). Hasta eğitiminde kullanılabilecek yöntemlerin üstünlüğüne ilişkin araştırmalar multimedya aracılığıyla verilen eğitimlerin broşür ya da sözel bilgilendirmeye göre daha etkin bir yöntem olduğunu göstermektedir (Edward et al., 2011; Stergiopoulou, Birbas, Katostaras, & Mantas, 2007).

Cerrahi sonrası hızlandırılmış iyileşme protokollerine göre ameliyat öncesinde hastalar mutlaka yazılı ve sözlü olarak bilgilendirilmelidir. Bilgilendirme kapsamında ameliyat öncesi hazırlık, ameliyat sonrası ağrı, oral besin alımının başlaması ve erken mobilizasyon gibi kavramlar hastaya açıklanmalıdır. Bilgilendirme mümkünse cerrah, anestezist ve hemşire tarafından yapılmalıdır ve hastanın kendi bakımına aktif katılımı desteklenmelidir (ERAS Türkiye Derneği, 2020).

***Prehabilitasyon***

Son yıllarda bilimsel araştırmalardan elde edilen sonuçlar, ameliyat sonrası rehabilitasyon uygulamalarına odaklanan dikkatleri ameliyat öncesi prehabilitasyon uygulamalarına doğru yönlendirmektedir (ERAS Türkiye Derneği, 2020). Ameliyat öncesi prehabilitasyon özellikle büyük ameliyatlardan önce yaşam tarzı değişimi yoluyla riskli davranışların terk edilmesini, fiziksel iyilik durumunun geliştirilmesini ve böylece hastanın ameliyat travmasına bağlı stres yanıta hazırlanmasını hedeflemektedir (Wright, Wiechula, & McLiesh, 2016).

Prehabilitasyon kapsamında, ameliyat için önemli risk faktörleri olarak sıralanabilecek kanser, psikiyatrik hastalıklar, kardiyopulmoner bozukluklar ve diğer yandaş hastalıkların egzersiz programları, uzman desteği ve özel beslenme programları ile düzenlenmesi yoluyla hastanın genel durumunun mümkün olan en iyi seviyeye çıkarılması amaçlanmaktadır (Durrand, Singh, & Danjoux, 2019). Prehabilitasyon programları ile fonksiyonel kapasitenin iyileştiğini (Gillis et al., 2014) ve komplikasyonların azaldığını (Barberan-Garcia et al., 2018) gösteren araştırmalar bulunmakla birlikte Lambert ve arkadaşları prehabilitasyon ile hastanede kalış süresinin azaldığını ancak fonksiyonel kapasite, komplikasyon ya da ölüm oranı üzerinde etkili olmadığını bildirmektedir (Lambert, Hayes, Keegan, Subar, & Gaffney, 2020). Sonuç olarak prehabilitasyonun ERAS protokolünde zorunlu bir öğe olarak kabul edilebilmesi için halen kanıt düzeyi yüksek bilimsel araştırmalara gereksinim duyulmaktadır (Gustafsson et al., 2019).

### *Ameliyat Öncesi Bağırsak Hazırlığı*

Mekanik bağırsak hazırlığı (MBH) laksatif, purgatif, katartik ilaçların; polietilen glikol, sodyum fosfat çözeltilerinin oral yoldan alımını ve lavman uygulamalarını kapsamaktadır (Nichols, Smith, Garcia, Waterman, & Holmes, 1997). Ameliyat öncesi mekanik bağırsak temizliği genellikle bağırsak içeriğinin peritona dökülmesi nedeniyle gelişebilecek olan kontaminasyonları, cerrahi alan enfeksiyonlarını ve anastomoz sızıntılarını önlemek amacıyla uygulanmaktadır. Ancak kanıt değeri yüksek bilimsel araştırma sonuçları geleneksel bir uygulama haline gelen mekanik bağırsak hazırlığının hasta konforunun bozulması, sıvı elektrolit dengesizlikleri ve postoperatif uzamış ileus gibi çeşitli komplikasyonlarla ilişkili olduğunu göstermektedir (Holte, Nielsen, Madsen, & Kehlet, 2004; Jung et al., 2007; Mahajna et al., 2005; Mayir &Erdoğan 2009). Bu nedenle, Avrupa ERAS Derneği tarafından yayınlanan kolorektal cerrahi perioperatif bakım rehberlerinde, ameliyat öncesi dönemde MBH'nin rutin olarak yapılmaması gerektiği açıkça belirtilmektedir (Gustafsson et al., 2019; Gustafsson et al., 2012). Güncellenen 2018 rehberinde sistemik antibiyotik profilaksisi ile tek başına MBH'nin klinik bir avantaj sağlamadığı, dehidratasyona ve rahatsızlığa neden olabileceği için kolon cerrahisi öncesinde rutin olarak uygulanmaması gerektiği (kanıt düzeyi: yüksek, öneri düzeyi: güçlü), ancak rektal cerrahi öncesinde uygulanabileceği belirtilmektedir. Rehberde ayrıca MBH ile bir arada uygulanan oral antibiyotik tedavisinin tek başına MBH'ye göre daha üstün bir tedavi seçeneği olduğu (kanıt düzeyi: düşük, öneri derecesi: zayıf) belirtilmektedir (Gustafsson et al., 2019). Bununla birlikte Kolorektal cerrrahi öncesinde mekanik bağırsak hazırlığı konusunda Avrupa ERAS Derneği ile Amerikan Kolon-Rektum Cerrahisi Derneğinin farklı önerilerde bulunduğu görülmektedir (Slim & Kartheuser, 2018). Temiz bir kolonun bağırsak manipülasyonunu kolaylaştırmasının yanı sıra cerrahi alan enfeksiyonlarının azaltılmasında etkin bir yöntem olduğunu gösteren araştırma sonuçları dayanak gösterilerek Amerikan Kolon-Rektum Cerrahisi Derneği tarafından yayınlanan elektif kolon ve rektum cerrahisine ilişkin klinik uygulama yönergelerinde, elektif kolorektal rezeksiyonlar öncesinde MBH ile birlikte oral antibiyotiklerin verilmesi kanıt düzeyi orta, öneri derecesi güçlü bir uygulama olarak gösterilmektedir (Migaly et al., 2019).

### *Ameliyat Öncesi Açlık*

Hastaların ameliyattan belirli bir süre önce sıvı tüketimini, katı besin alımını ve sigara içmeyi (nikotin mide salgılarını uyarır) durdurmaları gerekir. Ameliyat öncesi hazırlığın önemli bir bileşeni olan bu uygulamanın amacı pulmoner aspirasyona yol açabilecek mide içeriğinin artmasını önlemektir (Kennedy, 2018). Asidik mide içeriğinin pulmoner aspirasyonu ciddi komplikasyonlara ve bazı vakalarda ölüme neden olabilecek tehlikeli bir durumdur. Ancak ameliyattan önceki açlık süresinin uzamasının pos-

toperatif bulantı ve kusma riskini arttırdığı, sıvı elektrolit dengesizliklerine yol açtığı ve diyabetik hastalarda komplikasyonlarla ilişkili olduğu saptanmıştır (Smith, Kisiel, Radford, 2016). Cerrahi Sonrası hızlandırılmış iyileşme rehberlerine göre katı besinlerin alımı ameliyattan 6 saat önce, berrak sıvıların alımı ise 2 saat önce durdurulmalıdır. Ancak mide boşalması geciken hastalar ve acil cerrahi girişim gerektiren hastalar bu kuralın dışında tutularak, bu hasta grubunun ameliyattan önceki gece boyunca ya da altı saat önce katı ve sıvı bir besin almaması gerektiği belirtilmektedir (Gustafsson et al., 2019; Melloul et al., 2020).

Anesteziden 2-3 saat önce nispeten yüksek konsantrasyonda kompleks karbonhidrat (CHO) içeren berrak sıvı alımı ile ameliyat öncesi dönemde açlık ve susuzluk hissinin; ameliyat sonrası dönemde bulantı kusma, insülin direnci, protein ve nitrojen kaybının azaldığı bildirilmektedir (Smith et al., 2014). Kolorektal Cerrahi Sonrası Hızlandırılmış İyileşme Rehberinde diyabetik hastalar dışındaki hastalar için ameliyat öncesi dönemde oral karbonhidrat yüklemesi rutin olarak önerilmektedir (Gustafsson et al., 2019). Hemşireler hastalara ameliyat öncesi hazırlıkta yüksek konsantrasyonda kompleks karbonhidrat içeren berrak sıvı alımının önemini açıklamalı ve içmeleri konusunda desteklemelidir (diyabetik olmayan hastalar için ameliyat öncesi gece yarısına kadar 800 ml, ameliyattan 2 saat öncesine kadar 400 ml karbonhidrattan zengin sıvı gıda) (Ardo, Loizzi, Panariti, Piccinin, & Sollitto, 2018; ERAS Türkiye Derneği, 2020).

***Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi ve Gerekliyse Nütrisyonel Destek Sağlanması***

Yetersiz beslenme ile hastanede kalış süresinin uzaması, yoğun bakım gereksiniminin doğması, yara iyileşmesinin gecikmesi, hastane enfeksiyonları ve mortalite sıklığında artış gibi bir çok komplikasyon arasında açık bir ilişki olduğu belirlenmiştir (Huang et al., 2019; Schneider et al., 2004). Söz konusu komplikasyoların önlenmesi, cerrahi travmaya karşı gelişen inflamatuvar yanıtın modüle edilmesi, glikoz kontrolünün optimizasyonu, cerrahiye karşı hipermetabolik tepkinin hafifletilmesi ve iyileşmenin hızlanması için mikro ve makro besinleri sağlama amacıyla ameliyat öncesinde hastaların beslenme durumunun değerlendirilmesi ve gereken durumlarda nütrisyonel destek sağlanması önerilmektedir (Evans, Martindale, Kiraly, & Jones, 2014). Schueren ve arkadaşlarının yaptıkları sistematik incelemeye göre beslenme durumunun değerlendirilmesi için 32 farklı tarama aracı kullanılmaktadır. İnceleme sonucunda bu araçlardan yaşlılar için en uygun olanın Mini Nutrisyonel Değerlendirme (MNA) aracı, yetişkinler için en uygun olanların ise Nutrisyonel Risk Skoru (NRS-2002), Subjektif Global Değerlendirme (SGA) ve Malnütriyon Evrensel Tarama Aracı (MUST) olduğu belirtilmiştir (van Bokhorst-de van der Schueren, Guaitoli, Jansma, & de Vet, 2014).

Yapılan değerlendirme sonucunda beslenme durumu açısından risk grubunda olduğu saptanan hastalara nutrisyonel destek sağlanması sonucunda komplikasyon sıklığının ve hastanede kalış süresinin azaldığı belirlenmiştir (Jia et al., 2015; Kabata et al., 2015). Yalnız hastaların beslenme desteğinden en iyi şekilde yararlanabilmesi için beslenme desteğinin uygulanma yöntemi ve süresi de önem taşımaktadır. Malnütrisyondaki hastalar için beslenme desteğinin ameliyattan önceki 7-10 günlük süreçte ve mümkünse oral yoldan verilmesinin klinik sonuçlar üzerinde anlamlı iyileşme sağladığı bildirilmektedir (Jia et al., 2015; Waitzberg et al., 2006).

Kolorektal Cerrahi Sonrası Hızlandırılmış İyileşme Rehberine göre ameliyat öncesi dönemde beslenme durumunun değerlendirilmesi, var olan yetersizliklerin düzeltilmesi için rutin olarak yapılmalıdır. Malnütrisyon riski saptanan hastalar en az 7-10 gün süreyle tercihen oral yoldan beslenme tedavisi almalıdır (Gustafsson et al., 2019).

***Ameliyat Öncesi Optimizasyon***

Ameliyat öncesi optimizasyonun sağlanması için hastanın taşıdığı tıbbi risk faktörleri değerlendirilmeli ve bu risk faktörleri doğrultusunda gerekli girişimler planlanmalıdır (Levy, Grocott, & Carli, 2019). Bu amaçla kullanılabilecek birçok skorlama sistemi bulunmaktadır. Ancak bu sistemlerin etkinliğini destekleyen yeterli kanıt olmadığı için kullanımları sınırlıdır. Ameliyat sürecine ilişkin risk değerlendirmesi amacıyla kullanılan en yaygın araçlar, kalp, akciğer, böbrek hastalıkları, hipertansiyon, diyabet, anemi gibi sistemik hastalıkların kontrolü; yetersiz beslenme gibi dengesizliklerin düzeltilmesi; aşırı alkol kullanımı ve sigaranın bırakılmasına ilişkin uygulamalar için yol gösterici niteliğe sahiptir (Gustafsson et al., 2019).

Sigara alışkanlığı, pulmoner, kardiyak ve immün sistemde fonksiyon bozukluğuna yol açarak cerrahi travma ile baş edebilme gücünü zayıflatmaktadır. Dolayısıyla ameliyat sonrası dönemde pnomoni, miyokard infarktüsü ve yara iyileşmesinde gecikme gibi komplikasyonlar için zemin hazırlayıcı bir etkiye sahiptir (Schmid et al., 2015). Bu bakımdan sigara kullanımı ameliyat süreci için önemli bir risk faktörüdür. Cerrahi sonrası hızlandırılmış iyileşme rehberlerinde sigara kullanımının ameliyattan en az dört hafta önce bırakılması gerektiği belirtilmektedir (Gustafsson et al., 2019; Melloul et al., 2020).

Alkol kullanımı bedenin ameliyat travmasına verdiği nöroendokrin yanıtı bozarak ameliyat sonrası komplikasyon riskini arttırmaktadır. Söz konusu komplikasyonların önlenmesi için alkol bağımlısı olan hastaların ameliyat öncesinde özel uzman desteği alması gerekmektedir. Herhangi bir bağımlılık belirtisi göstermeyen ancak aşırı düzeyde alkol tüketenlerde de ameliyat risklerinin artışı söz konusudur (Eliasen et al., 2013). Ya-

pılan çalışmalarda ameliyat öncesi dönemde alkol alımının kesilmesinin postoperatif komplikasyon oranlarını önemli ölçüde azalttığı; mortalite ve hastanede kalış süresi üzerinde ise etkili olmadığı saptanmıştır (Oppedal, Moller, Pedersen, & Tonnesen, 2012). Alkol alımının ameliyattan en az dört hafta önce bırakılması ERAS protokollerinde kanıt düzeyi düşük, güçlü bir öneri olarak yer almaktadır (Gustafsson et al., 2019; Melloul et al., 2020).

***Anestezi Öncesi Medikasyon***

Ameliyat öncesi dönemde bilgilendirme ve eğitim, hem hastaların hem de bakım sağlayıcı yakınlarının iyileşme sürecini daha iyi anlamalarını sağlamakta, bakıma katılımlarını güçlendirmekte ve hastaların anksiyete düzeyini azaltmaktadır (Wilson et al., 2016; Yang et al., 2012). Ayrıca cerrahi sonrası hızlandırılmış iyileşme rehberlerinde yer alan karbonhidrat yüklemesi bileşeninin de anksiyetenin azaltılmasında etkili olduğu saptanmıştır (Bilku, Dennison, Hall, Metcalfe, & Garcea, 2014).

Anestezi öncesi medikasyon amacıyla kullanılan etki süresi uzun sedatiflerin, opioidlerin ve hipnotiklerin ameliyat sonrası oral beslenmeye başlama süresini ve mobiliteyi geciktirdiği; çeşitli yan etkilere yol açarak hastanede kalış süresinin uzamasına yol açtığı belirlenmiştir (Walker & Smith, 2009; Türkiye ERAS Derneği, 2020). Cerrahi sonrası hızlandırılmış iyileşme rehberlerine göre ameliyat sonrası iyileşmeyi geciktirdiği için mümkünse premedikasyon amacıyla kısa ya da uzun etkili sedatif ilaçlar rutin olarak uygulanmamalıdır (özellikle benzodiazepinler ve özellikle yaşlılarda) (Gustafsson et al., 2019; Melleul et al., 2020**).**

***Tromboemboli profilaksisi***

Yetmiş altı farklı cerrahi operasyon sonrası üç aylık dönemde semptomatik venöz tromboembolizm (VTE) insidansını araştıran bir çalışmada genel olarak ameliyat sonrası VTE sıklığının %0,8 olduğu, VTE geçiren hastaların %37'sinde pulmoner emboli görüldüğü saptanmıştır (White, Zhou, & Romano, 2003). Kolorektal cerrahi sürece ilişkin ERAS rehberine (2018) göre, VTE gelişimini önlemeye yönelik olarak, hasta taburcu olana kadar mekanik tromboprofilaksi (tam oturan kompresyon çorapları ve / veya aralıklı pnömatik kompresyon) uygulanmalıdır. Yüksek riskli hastalara ise ayrıca ameliyat sonrası 28 gün boyunca düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) tedavisi verilmelidir (Gustafsson et al., 2019).

***Antimikrobial Profilaksi ve Ameliyat Yerinin Hazırlığı***

Kolorektal Cerrahi Sonrası Hızlandırılmış İyileşme Protokolüne göre intravenöz (IV) antibiyotik profilaksisi, kolorektal cerrahi geçiren tüm hastalara tek doz olarak insizyondan önceki 60 dakika içinde uygulanmalıdır. Ayrıca oral preparatlarla mekanik bağırsak hazırlığı yapılan hastalara oral

antibiyotikler verilmelidir. Cilt dezenfeksiyonu klorheksidin-alkol bazlı preparatlar kullanılarak yapılmalıdır. Rehberde antiseptik duş, rutin tıraş ve yapışkan bantlı cerrahi örtüler gibi önlemleri desteklemek için yeterli kanıt bulunmadığı belirtilmektedir (Gustafsson et al., 2019).

Ameliyat öncesi cilt hazırlığı, cilt üzerindeki mikroorganizma sayısını güvenli düzeye indirmek böylece cerrahi alan enfeksiyonu riskini azaltmak amacıyla uygulanan bir işlemdir. Ameliyat öncesi temizlenmesi gereken bölge insizyon hattının beklenmedik bir şekilde genişleyebilmesi ihtimaline karşı planlanan kesiye göre daha geniş tutulmaktadır (Kennedy, 2018).

Cilt hazırlığı yapılırken ameliyat bölgesindeki tüylerin alınması gerekli olmadığı sürece alınması önerilmemektedir. Tüylerin alınması gerektiği taktirde traş bıçağı kullanılmasından sakınılmalıdır. Çünkü traş bıçağı fiziksel travmaya ve kesilere neden olarak organizmalara karşı savunma sağlayan deri bariyerini zayıflatabilir, böylece cerrahi alan enfeksiyonu riski artabilir. Bu nedenle gerekli olması halinde tüy dökücü kremlerin ya da elektrikli cihazların kullanılması daha güvenli bir yöntem olarak kabul edilmektedir (Kennedy, 2018). Ameliyathane Hemşireler birliği (Assocation of Operating Room Nurses: AORN) ameliyat bölgesindeki tüylerin alınması gerektiği taktirde cerrahi işlemden hemen önce alınmasını ve ameliyathanede kontaminasyona neden olabileceği için tüy temizliğinin ameliyathane dışında yapılmasını önermektedir (Cowperthwaite & Holm, 2015).

*Tablo 3. Kolorektal Cerrahi Sonrası Hızlandırılmış İyileşme Protokolüne göre ameliyat öncesi hazırlığa ilişkin öneriler (Gustafsson et al., 2019).*

| Bileşenler | Kanıt düzeyi/öneri derecesi | Öneri |
|---|---|---|
| Hastanın bilgilendirilmesi | ***Kanıt düzeyi:*** orta<br>***Öneri derecesi:*** güçlü | • Ameliyat öncesinde hastalar rutin olarak danışmanlık almalıdır |
| Prehabilitasyon | ***Kanıt düzeyi:***<br>1.Multimodal prehabilitasyonun fonksiyonel kapasiteyi arttırmadaki etkinliği: orta<br>2.Multimodal prehabilitasyonun ameliyat sonrası klinik sonuçlar üzerindeki etkinliği: düşük<br>***Öneri derecesi:*** 1,2 zayıf | • Büyük ameliyatlardan 3-6 hafta önce başlatılan bir prehabilitasyon programı, postoperatif komplikasyonların azalmasında ve fonksiyonel durumun iyileşmesinde etkili görünmektedir. Ancak söz konusu yararı doğrulamak için daha fazla araştırmaya gereksinim vardır |

| | | |
|---|---|---|
| Bağırsak hazırlığı | ***Kanıt düzeyi:***<br>1.Yalnızca MBH: yüksek<br>2.MBT ile oral antibiyotik tedavisi kombinasyonu: düşük<br>***Öneri derecesi:*** 1 güçlü; 2 zayıf | • Mekanik bağırsak hazırlığı kolon cerrahisinde rutin olarak kullanılmamalıdır, ancak rektum cerrahisi öncesinde kullanılabilir<br>• Sadece MBH 'ye göre MBH ve oral antibiyotik kombinasyonunun kullanımını destekleyen randomize kontrollü çalışmalar bulunmaktadır. |
| Ameliyat öncesi açlık | ***Kanıt düzeyi:***<br>1.Mide boşalmasına ilişkin sorunu olmayan hastaların açlık süresi: yüksek<br>2. CHO yüklemesi iyilik halini arttırır ve insülin direncini azaltır: orta<br>3.CHO yüklemesi iyileşmeyi hızlandırır, komplikasyonları azaltır: düşük<br>***Öneri derecesi:***1, 2, 3 güçlü<br>Kontrolü sağlanmış diyabetik ve obez hastalara CHO yüklemesi: zayıf | • Hastalar anesteziden 6 saat öncesine kadar katı gıdalar alabilir ve 2 saat öncesine kadar karbonhidrat içerikli sıvılar dahil berrak sıvılar içebilir. Mide boşalması geciken hastalar ve acil vakalar ameliyat öncesi geceden itibaren sıvı ve katı besin alımını bırakmış olmalıdır.<br>• Karbonhidrat (CHO) yüklemesi iyileşmeyi hızlandırır, komplikasyonları ve insülin direncini azaltır. Diyabetik hastalara karbonhidrat yüklemesi önerilmez |
| Beslenme durumunun değerlendirilmesi, gerekliyse nütrisyonel destek sağlanması | ***Kanıt düzeyi:***<br>Preoperatif beslenme değerlendirmesi: düşük<br>Preoperatif beslenme desteği: orta<br>***Öneri derecesi:*** 1, 2 güçlü | • Rutin Preoperatif beslenme değerlendirmesi yapılmalıdır.<br>• Ameliyat öncesinde, malnütrisyon riski taşıyan hastalar en az 7-10 gün süreyle tercihen oral yoldan beslenme tedavisi almalıdır. |
| Ameliyat öncesi optimizasyon | Kanıt düzeyi:<br>1.Tıbbi risk değerlendirmesi: düşük<br>2.Sigara: yüksek<br>3.Alkol: düşük<br>***Öneri derecesi:*** 1, 2, 3 güçlü | • Ameliyat öncesinde hastaların tıbbi durumunun değerlendirilmesi önemlidir. Bu değerlendirmede mümkünse tıbbi risk skorlama sistemleri kullanılmalıdır.<br>• Sigara ve alkol tüketimi (alkol bağımlıları) ameliyattan dört hafta önce durdurulmalıdır. |

| | | |
|---|---|---|
| **Anestezi öncesi medikasyon** | ***Kanıt düzeyi:*** Rutin sedatif ilaçlardan kaçınma: orta<br>***Öneri derecesi:*** güçlü | • Ameliyattan önce mümkünse, anksiyetenin giderilmesi amacıyla uzun ya da kısa etkili sedatif ilaçların (özellikle benzodiazepinler ve özellikle yaşlılarda) kullanımından kaçınılmalıdır. |
| Tromboemboli proflaksisi | ***Kanıt düzeyi:***<br>Postoperatif mekanik tromboprofilaksi: yüksek<br>• 1.Mekanik tromboproflaksinin hastanede kalış sürecinde/mobilize olana kadar uygulanması: orta<br>Ameliyat sonrası DMAH: yüksek<br>• 2.Hastanede kalış sürecinde/ameliyat sonrası 7 gün boyunca DMAH: düşük<br>• 3.Ameliyat sonrası 28 gün boyunca DMAH: düşük<br>***Öneri derecesi:***<br>1 güçlü, 2 zayıf, 3 güçlü | • VTE gelişimini önleme amacıyla hasta taburcu olana kadar mekanik tromboprofilaksi uygulanmalıdır.<br>• Yüksek riskli hastalara ise ayrıca ameliyat sonrası 28 gün boyunca DMAH tedavisi verilmelidir |
| Antimikrobial profilaksi ve ameliyat yerinin hazırlığı | ***Kanıt düzeyi:***<br>1.IV antibiyotik profilaksi: yüksek<br>2. Klorheksidin - alkol bazlı ajanlarla cilt hazırlığı: yüksek<br>3. Oral MBH preparatı alanlara ayrıca oral antibiyotik verilmesi: düşük<br>***Öneri derecesi:*** 1 ve 2 güçlü; 3 zayıf | • İntravenöz antibiyotik profilaksisi insizyondan önceki 60 dakika içinde tek doz olarak uygulanmalıdır.<br>• Mekanik bağırsak temizliği için oral preparat alan hastalara IV proflaksiye ilave olarak oral antibiyotik verilmelidir.<br>• Cilt dezenfeksiyonu klorheksidin ya da alkol bazlı preparatlar kullanılarak yapılmalıdır. |

## Ameliyat Öncesi Dönemde ERAS Protokolünün Uygulanmasında Hemşirelerin Rolleri

Ameliyat öncesi bakım yönetimi, cerrahi tedavinin başarısı için anahtar role sahiptir. Bu süreçte hemşirelerin kanıta dayalı uygulamaları takip etmesi ve girişimlerini bu doğrultuda gerçekleştirmesi hasta güvenliği ve hastalara en iyi bakımın sağlanması için oldukça önemlidir (Pasero & Belden, 2006; Huang, Yi, Xu & Wang, 2019). Hemşireler, cerrahi ekibin

hastayı en uzun süre takip eden ve hasta ile en fazla etkileşime giren üyesi olması bakımından ERAS Protokolünün uygulanmasında önemli görev ve sorumluluklara sahiptir (Ronco, Iona, Fabbro, Bulfone, & Palese, 2012). Ameliyat öncesi dönemde ERAS Protokolünün uygulanmasında hemşirelerin bazı rolleri şu şekilde sıralanabilir:

- ***Hastanın bilgilendirilmesi:*** Hasta eğitimi hemşirelerin eğitici rolü kapsamında yer alan hemşirelik uygulamaları arasındadır. Hemşireler, multimedya araçlarını kullanarak, yazılı ya da sözel olarak hastaları ameliyat süreci hakkında bilgilendirmelidir (Hounsome et al., 2017).

- ***Prehabilitasyon uygulanması:*** Hemşirelerin prehabilitasyon kapsamındaki genel rolleri hastaların risk unsurları açısından taranması, hastanın servise ilk kabul edildiğindeki klinik durumunun dokümantasyonu, prehabilitasyon kapsamında uygulanan girişimlerin sonuçlarının değerlendirilmesi, fiziksel ve psikolojik sağlığı iyileştirmeye yönelik girişimlerin planlanması ve uygulanması şeklinde sıralanabilir (Durrand et al., 2019; Silver, 2015).

- ***Bağırsak hazırlığı:*** Hemşirelerin büyük abdominal, pelvik, perineal ya da perianal cerrahi için bağırsak temizliği gerekmesi halinde mekanik bağırsak hazırlığını uygulamaları ve gelişebilecek komplikasyonlar açısından hastayı takip etmeleri gerekmektedir (Kennedy, 2018).

- ***Ameliyat öncesi açlık:*** Hastaların belirtilen açlık süresine uyum göstermemesi, ameliyat sırasında ve sonrasında aspirasyon riskini arttırabildiği için ameliyatın ertelenmesine ya da iptaline neden olabilmektedir. Hemşirelerin hastalara belirtilen süre boyunca sıvı ve katı besin alımını durdurmaları gerektiğini açıklaması ve önemini vurgulaması gerekmektedir (Smith, Kisiel, & Radford, 2016).

- ***Beslenme durumunun değerlendirilmesi, gerekliyse nütrisyonel destek sağlanması:*** Hemşireler, cerrahi ekibin servislere yatışı yapılan hastaları ilk değerlendiren üyeleridir. Bu bakımdan hemşireler, hasta servise kabul edildiğinde bütüncül yaklaşım çerçevesinde beslenme durumuna ilişkin sorunların saptanmasında önemli bir role sahiptir (Smith, Kisiel, Radford, 2016).

- ***Ameliyat öncesi optimizasyon:*** Ameliyat öncesi optimizasyon hasta servise kabul edilmeden önce başlayan bir süreçtir. Multidisipliner bir yaklaşım gerektiren bu aşamada hemşirelerin de rol alması önem taşımaktadır. Khamiso ve arkadaşları hemşirelerin ortopedi muayene kliniğinde cerrahlarla işbirliği halinde çalışmasıyla hastaların optimizasyon önerilerine uyumunun değişip değişmediğini incelemiştir. Araştırma sonucunda hastaların optimizasyon önerilerine uyumunun %31'den %81'e yükseldiği tespit edilmiştir (Khamiso 2018).

- ***Anestezi öncesi medikasyon:*** Ameliyat öncesinde, hemşirelerin hastalara kaygılarını açıklaması için fırsat vermesi, dinlemesi ve ameliyat süreci hakkında bilgilendirmesi ile hastalarda ameliyat öncesi anksiyetenin azaldığı tespit edilmiştir. Böylece ameliyat öncesi anksiyolitik ilaçların kullanımına duyulan gereksinim azalabilmektedir (Wilson et al., 2016; Yang et al., 2012)

- ***Tromboemboli proflaksisi:*** Ciddi bir mortalite ve morbidite nedeni olan VTE gelişmesini önlemeye yönelik farmakolojik ve non farmakolojik yöntemlerin uygulanması ameliyat sürecindeki hemşirelik bakımının önemli hedefleri arasındadır. Bu süreçte hemşireler, VTE risk düzeyinin saptanması, belirtilerin tanınması ve ameliyat sonrası erken mobilizasyon (ilk 24 saatte), basınçlı kompresyon çoraplarının giydirilmesi, aralıklı pnömatik kompresyon araçlarının uygulanması, yeterli sıvı alımının takip edilmesi gibi önemli görevlere sahiptir (Wallis & Autar, 2001).

- ***Antimikrobial profilaksi ve ameliyat yerinin hazırlığı:*** Antimikrobiyal proflaksinin protokolde belirtilen süre içersinde uygulanması. Ameliyat yerinin hazırlığı kapsamında yer alan duş/banyo, kıl temizliği ve ameliyat masasında cilt hazırlığı uygulamalarının rehberde belirtilen öneriler doğrultusunda yapılması hemşirelerin rolleri arasındadır (Cowperthwaite & Holm, 2015).

ERAS rehberlerinin uygulanması ile sağlık bakım ekibi içinde hemşirelerin rollerinin öneminin daha iyi anlaşıldığı (Mendes, Ferrito, & Goncalves, 2018) ve hemşirelerin iş yükünün azaldığı saptanmıştır (Hubner et al., 2015). Ancak hemşireler, girişimlerinde kanıta dayalı uygulamaları kullanırken bireysel ya da kurumsal bazı engellerle karşılaşabilmektedir. Zaman yetersizliği ve hemşirelerin otonomilerinin yetersiz olması (Brown, Wickline, Ecoff, & Glaser, 2009), kanıta dayalı uygulamalar konusunda bilgi eksikliği (Koehn & Lehman, 2008) ve araştırma sonuçlarının uygulamaya geçirilmesine ilişkin olanaksızlıklar (Ayık, Öztürk, Kaya, Uygur & Cengiz, 2010) bu engeller arasında sıralanabilir. Söz konusu engellerin aşılması; ameliyat sürecinde ve diğer hemşirelik uygulamalarında kanıt temelli yaklaşımların kullanılması ve kanıt temelli bilimsel bilgi üretilmesi hasta güvenliğinin sürdürülmesi ve mesleğin gelişimi açısından yaşamsal önem taşımaktadır (Copur, Kuru & Seyman, 2015).

## KAYNAKLAR

Ardo, N. P., Loizzi, D., Panariti, S., Piccinin, I., & Sollitto, F. (2018). Enhanced recovery pathways in thoracic surgery from Italian VATS group: nursing care program. *J Thorac Dis, 10*(Suppl 4), S529-S534. doi:10.21037/jtd.2017.12.85

Ayık, S., Öztürk, A., Kaya, N., Uygur, E., & Cengiz, A. (2010). Hemşirelik uygulamalarında araştırma sonuçlarının kullanımında engeller. *Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi*, *18*(3), 144-155.

Barberan-Garcia, A., Ubre, M., Roca, J., Lacy, A. M., Burgos, F., Risco, R., . . . Martinez-Palli, G. (2018). Personalised Prehabilitation in High-risk Patients Undergoing Elective Major Abdominal Surgery: A Randomized Blinded Controlled Trial. *Ann Surg, 267*(1), 50-56. doi:10.1097/SLA.0000000000002293

Bilku, D. K., Dennison, A. R., Hall, T. C., Metcalfe, M. S., & Garcea, G. (2014). Role of preoperative carbohydrate loading: a systematic review. *Ann R Coll Surg Engl, 96*(1), 15-22. doi:10.1308/003588414X13824511650614

Brindle, M., Nelson, G., Lobo, D. N., Ljungqvist, O., & Gustafsson, U. O. (2020). Recommendations from the ERAS(R) Society for standards for the development of enhanced recovery after surgery guidelines. *BJS Open, 4*(1), 157-163. doi:10.1002/bjs5.50238

Brown, C. E., Wickline, M. A., Ecoff, L., & Glaser, D. (2009). Nursing practice, knowledge, attitudes and perceived barriers to evidence-based practice at an academic medical center. *J Adv Nurs, 65*(2), 371-381. doi:10.1111/j.1365-2648.2008.04878.x

Colaino, C. (2020). Medicine in a Changing World. News & Research online, [serial online]. 2017 [cited 2020 June 24]. Available from: https://hms.harvard.edu/news/medicine-changing-world.

Copur, E. O., Kuru, N., & Seyman, C. C. (2015). Hemşirelikte kanıta dayalı uygulamalara genel bakış. *Sağlık ve Hemşirelik Yönetimi Dergisi*, *1*(2), 51-55.

Cowperthwaite, L., & Holm, R. L. (2015). Guideline implementation: preoperative patient skin antisepsis. *AORN J, 101*(1), 71-77; quiz 78-80. doi:10.1016/j.aorn.2014.11.009

Durrand, J., Singh, S. J., & Danjoux, G. (2019). Prehabilitation. *Clin Med (Lond), 19*(6), 458-464. doi:10.7861/clinmed.2019-0257

Edward, G. M., v d Naald, N., Oort, F. J., de Haes, H. C., Biervliet, J. D., Hollmann, M. W., & Preckel, B. (2011). Information gain in patients using a multimedia website with tailored information on anaesthesia. *Br J Anaesth, 106*(3), 319-324. doi:10.1093/bja/aeq360

Eliasen, M., Gronkjaer, M., Skov-Ettrup, L. S., Mikkelsen, S. S., Becker, U., Tolstrup, J. S., & Flensborg-Madsen, T. (2013). Preoperative alcohol consumption and postoperative complications: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg, 258*(6), 930-942. doi:10.1097/SLA.0b013e3182988d59

ERAS Society. [homepage on the Internet]. c2016 [cited 2020 Dec 9]. Available from: https://erassociety.org.

ERAS Türkiye Derneği. [homepage on the Internet]. c2020 [cited 2020 Dec 9]. Available from: http://eras.org.tr/page.php?id=10&saglikCalisani=true

Evans, D. C., Martindale, R. G., Kiraly, L. N., & Jones, C. M. (2014). Nutrition optimization prior to surgery. *Nutr Clin Pract, 29*(1), 10-21. doi:10.1177/0884533613517006

Gillis, C., Li, C., Lee, L., Awasthi, R., Augustin, B., Gamsa, A., . . . Carli, F. (2014). Prehabilitation versus rehabilitation: a randomized control trial in patients undergoing colorectal resection for cancer. *Anesthesiology, 121*(5), 937-947. doi:10.1097/ALN.0000000000000393

Gustafsson, U. O., Scott, M. J., Hubner, M., Nygren, J., Demartines, N., Francis, N., . . . Ljungqvist, O. (2019). Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS((R))) Society Recommendations: 2018. *World J Surg, 43*(3), 659-695. doi:10.1007/s00268-018-4844-y

Gustafsson, U. O., Scott, M. J., Schwenk, W., Demartines, N., Roulin, D., Francis, N., . . . Enhanced Recovery After Surgery, S. (2012). Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS(R)) Society recommendations. *Clin Nutr, 31*(6), 783-800. doi:10.1016/j.clnu.2012.08.013

Holte, K., Nielsen, K. G., Madsen, J. L., & Kehlet, H. (2004). Physiologic effects of bowel preparation. *Dis Colon Rectum, 47*(8), 1397-1402. doi:10.1007/s10350-004-0592-1

Hounsome, J., Lee, A., Greenhalgh, J., Lewis, S. R., Schofield-Robinson, O. J., Coldwell, C. H., & Smith, A. F. (2017). A systematic review of information format and timing before scheduled adult surgery for peri-operative anxiety. *Anaesthesia, 72*(10), 1265-1272. doi:10.1111/anae.14018

Huang, F., Yi, L., Xu, L., Wang, L. (2019). Evidence-based nursing versus routine nursing in preventing surgical incision infection. Int J Clin Exp Med, *12*(7), 8863-8870.

Huang, T. H., Hsieh, C. C., Kuo, L. M., Chang, C. C., Chen, C. H., Chi, C. C., & Liu, C. H. (2019). Malnutrition associated with an increased risk of postoperative complications following hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford), 21*(9), 1150-1155. doi:10.1016/j.hpb.2019.01.003

Hubner, M., Addor, V., Slieker, J., Griesser, A. C., Lecureux, E., Blanc, C., & Demartines, N. (2015). The impact of an enhanced recovery pathway on nursing workload: A retrospective cohort study. *Int J Surg, 24*(Pt A), 45-50. doi:10.1016/j.ijsu.2015.10.025

Jia, Z. Y., Yang, J., Tong, D. N., Peng, J. Y., Zhang, Z. W., Liu, W. J., . . . Qin, H. L. (2015). Screening of nutritional risk and nutritional support in general surgery patients: a survey from Shanghai, China. *Int Surg, 100*(5), 841-848. doi:10.9738/INTSURG-D-14-00245.1

Jung, B., Lannerstad, O., Pahlman, L., Arodell, M., Unosson, M., & Nilsson, E. (2007). Preoperative mechanical preparation of the colon: the patient's experience. *BMC Surg, 7*, 5. doi:10.1186/1471-2482-7-5

Kabata, P., Jastrzebski, T., Kakol, M., Krol, K., Bobowicz, M., Kosowska, A., & Jaskiewicz, J. (2015). Preoperative nutritional support in cancer patients with no clinical signs of malnutrition--prospective randomized controlled trial. *Support Care Cancer, 23*(2), 365-370. doi:10.1007/s00520-014-2363-4

Kehlet, H. (1988). The modifying effect of anesthetic technique on the metabolic and endocrine responses to anesthesia and surgery. *Acta Anaesthesiol Belg, 39*(3), 143-146. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3057785

Kehlet, H. (1989). The stress response to surgery: release mechanisms and the modifying effect of pain relief. *Acta Chir Scand Suppl, 550*, 22-28. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2652970

Kennedy L. Preoperative nursing management. In Hinkle JL, Cheever KH, editors. Brunner & Suddarth's textbook of medical-surgical nursing 14th edition. China: Wolters Kluwer; 2018. p. 1220-1246.

Khamiso, R., Momin, S., & Panjwani, N. (2019). Involvement of Preoperative Nurse: A Strategy for Optimization of Risk Factors Before Hospitalization for Elective Orthopedic Surgeries at a Tertiary Care Hospital in Karachi, Pakistan. *i-Manager's Journal on Nursing*, *9*(1), 39.

Koehn, M. L., & Lehman, K. (2008). Nurses' perceptions of evidence-based nursing practice. *J Adv Nurs, 62*(2), 209-215. doi:10.1111/j.1365-2648.2007.04589.x

Lambert, J., Hayes, L., Keegan, T., Subar, D., & Gaffney, C. (2020). The Impact of Prehabilitation on Patient Outcomes in Hepatobiliary, Colorectal, and Upper Gastrointestinal Cancer Surgery: A PRISMA-Accordant Meta-Analysis. *Ann Surg*. doi:10.1097/SLA.0000000000004527

Levy, N., Grocott, M. P. W., & Carli, F. (2019). Patient optimisation before surgery: a clear and present challenge in peri-operative care. *Anaesthesia, 74 Suppl 1*, 3-6. doi:10.1111/anae.14502

Mahajna, A., Krausz, M., Rosin, D., Shabtai, M., Hershko, D., Ayalon, A., & Zmora, O. (2005). Bowel preparation is associated with spillage of bowel

contents in colorectal surgery. *Dis Colon Rectum, 48*(8), 1626-1631. doi:10.1007/s10350-005-0073-1

Majid, S., Foo, S., Luyt, B., Zhang, X., Theng, Y. L., Chang, Y. K., & Mokhtar, I. A. (2011). Adopting evidence-based practice in clinical decision making: nurses' perceptions, knowledge, and barriers. *J Med Libr Assoc, 99*(3), 229-236. doi:10.3163/1536-5050.99.3.010

Mayir, B., Erdoğan, O. (2009). Elektif kolorektal cerrahi öncesi mekanik bağırsak temizliği uygulanmalı mı? *Colon & Rectum, 61*(2), 102-105.

Melloul, E., Lassen, K., Roulin, D., Grass, F., Perinel, J., Adham, M., . . . Demartines, N. (2020). Guidelines for Perioperative Care for Pancreatoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Recommendations 2019. *World J Surg, 44*(7), 2056-2084. doi:10.1007/s00268-020-05462-w

Mendes, D. I. A., Ferrito, C., & Goncalves, M. I. R. (2018). Nursing Interventions in the Enhanced Recovery After Surgery(R): Scoping Review. *Rev Bras Enferm, 71*(suppl 6), 2824-2832. doi:10.1590/0034-7167-2018-0436

Migaly, J., Bafford, A. C., Francone, T. D., Gaertner, W. B., Eskicioglu, C., Bordeianou, L., . . . Rectal, S. (2019). The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Use of Bowel Preparation in Elective Colon and Rectal Surgery. *Dis Colon Rectum, 62*(1), 3-8. doi:10.1097/DCR.0000000000001238

Nichols, R. L., Smith, J. W., Garcia, R. Y., Waterman, R. S., & Holmes, J. W. (1997). Current practices of preoperative bowel preparation among North American colorectal surgeons. *Clin Infect Dis, 24*(4), 609-619. doi:10.1093/clind/24.4.609

Noba, L., Rodgers, S., Chandler, C., Balfour, A., Hariharan, D., & Yip, V. S. (2020). Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Reduces Hospital Costs and Improve Clinical Outcomes in Liver Surgery: a Systematic Review and Meta-Analysis. *J Gastrointest Surg, 24*(4), 918-932. doi:10.1007/s11605-019-04499-0

Oppedal, K., Moller, A. M., Pedersen, B., & Tonnesen, H. (2012). Preoperative alcohol cessation prior to elective surgery. *Cochrane Database Syst Rev*(7), CD008343. doi:10.1002/14651858.CD008343.pub2

Pasero, C., & Belden, J. (2006). Evidence-based perianesthesia care: accelerated postoperative recovery programs. *J Perianesth Nurs, 21*(3), 168-176. doi:10.1016/j.jopan.2006.03.010

Pedziwiatr, M., Mavrikis, J., Witowski, J., Adamos, A., Major, P., Nowakowski, M., & Budzynski, A. (2018). Current status of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol in gastrointestinal surgery. *Med Oncol, 35*(6), 95. doi:10.1007/s12032-018-1153-0

Ronco, M., Iona, L., Fabbro, C., Bulfone, G., & Palese, A. (2012). Patient education outcomes in surgery: a systematic review from 2004 to 2010. *Int J Evid Based Healthc, 10*(4), 309-323. doi:10.1111/j.1744-1609.2012.00286.x

Schmid, M., Sood, A., Campbell, L., Kapoor, V., Dalela, D., Klett, D. E., . . . Trinh, Q. D. (2015). Impact of smoking on perioperative outcomes after major surgery. *Am J Surg, 210*(2), 221-229 e226. doi:10.1016/j.amjsurg.2014.12.045

Schneider, S. M., Veyres, P., Pivot, X., Soummer, A. M., Jambou, P., Filippi, J., . . . Hebuterne, X. (2004). Malnutrition is an independent factor associated with nosocomial infections. *Br J Nutr, 92*(1), 105-111. doi:10.1079/BJN20041152

Silver, J. K. (2015). Cancer prehabilitation and its role in improving health outcomes and reducing health care costs. *Semin Oncol Nurs, 31*(1), 13-30. doi:10.1016/j.soncn.2014.11.003

Slim, K., & Kartheuser, A. (2018). Mechanical Bowel Preparation Before Colorectal Surgery in Enhanced Recovery Programs: Discrepancy Between the American and European Guidelines. *Dis Colon Rectum, 61*(2), e13-e14. doi:10.1097/DCR.0000000000000992

Smith A, Kisiel M, Radford M, editors. Oxford handbook of surgical nursing. China: Oxford University Press; 2016. p. 61-101, 197.

Smith, M. D., McCall, J., Plank, L., Herbison, G. P., Soop, M., & Nygren, J. (2014). Preoperative carbohydrate treatment for enhancing recovery after elective surgery. *Cochrane Database Syst Rev*(8), CD009161. doi:10.1002/14651858.CD009161.pub2

Stergiopoulou, A., Birbas, K., Katostaras, T., & Mantas, J. (2007). The effect of interactive multimedia on preoperative knowledge and postoperative recovery of patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Methods Inf Med, 46*(4), 406-409. doi:10.1160/me0406

van Bokhorst-de van der Schueren, M. A., Guaitoli, P. R., Jansma, E. P., & de Vet, H. C. (2014). Nutrition screening tools: does one size fit all? A systematic review of screening tools for the hospital setting. *Clin Nutr, 33*(1), 39-58. doi:10.1016/j.clnu.2013.04.008

Vanni, F., Foglia, E., Pennestri, F., Ferrario, L., & Banfi, G. (2020). Introducing enhanced recovery after surgery in a high-volume orthopaedic hospital: a health technology assessment. *BMC Health Serv Res, 20*(1), 773. doi:10.1186/s12913-020-05634-3

Varadhan, K. K., Lobo, D. N., & Ljungqvist, O. (2010). Enhanced recovery after surgery: the future of improving surgical care. *Crit Care Clin, 26*(3), 527-547, x. doi:10.1016/j.ccc.2010.04.003

Waitzberg, D. L., Saito, H., Plank, L. D., Jamieson, G. G., Jagannath, P., Hwang, T. L., . . . Bihari, D. (2006). Postsurgical infections are reduced with specialized nutrition support. *World J Surg, 30*(8), 1592-1604. doi:10.1007/s00268-005-0657-x

Walker, K. J., & Smith, A. F. (2009). Premedication for anxiety in adult day surgery. *Cochrane Database Syst Rev*(4), CD002192. doi:10.1002/14651858.CD002192.pub2

Wallis, M., & Autar, R. (2001). Deep vein thrombosis: clinical nursing management. *Nurs Stand, 15*(18), 47-54; quiz 56-47. doi:10.7748/ns2001.01.15.18.47.c2969

White, R. H., Zhou, H., & Romano, P. S. (2003). Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost, 90*(3), 446-455. doi:10.1160/TH03-03-0152

Wilson, C. J., Mitchelson, A. J., Tzeng, T. H., El-Othmani, M. M., Saleh, J., Vasdev, S., . . . Saleh, K. J. (2016). Caring for the surgically anxious patient: a review of the interventions and a guide to optimizing surgical outcomes. *Am J Surg, 212*(1), 151-159. doi:10.1016/j.amjsurg.2015.03.023

Wright, S., Wiechula, R., & McLiesh, P. (2016). The effectiveness of prehabilitation for adults having elective surgery: a systematic review protocol. *JBI Database System Rev Implement Rep, 14*(2), 78-92. doi:10.11124/jbisrir-2016-2460

Yang, C. L., Tan, Y. H., Jiang, X. X., Meng, F. Y., Wu, Y. L., Chen, Q. L., . . . Wang, L. X. (2012). Pre-operative education and counselling are associated with reduced anxiety symptoms following carotid endarterectomy: a randomized and open-label study. *Eur J Cardiovasc Nurs, 11*(3), 284-288. doi:10.1177/1474515111435608.

# Bölüm 24

## ERKEN ORTODONTİK TEDAVİ

*Tuğba HALİLOĞLU ÖZKAN*[1]

1 PhD DDS, Üsküdar Üniversitesi, Sağlık Meslek Yüksekokulu, Ağız ve Diş Sağlığı Bölümü, İstanbul - dttuuba@gmail.com

## Giriş

Erken ortodontik tedavi (EOT), uzun yıllardır ortodonti alanındaki tartışmalı konulardan biri olmuştur. EOT, dentisyonun süt veya karışık dişlenme aşamalarında başlamaktadır. Aslında erken müdahalenin amacı iskeletsel veya dişsel mevcut durumdaki anomalinin ileriki dönemde gerçekleşmesi muhtemel bir tedavisinin kompleksisitesini azaltmak olmalıdır. Her ne kadar ortodontik tedavi zamanlaması için "altın standart" olarak adölesan büyüme atağı sırasında, geç karma veya erken kalıcı dişlenme dönemi işaret edilse de, daimi dişlenme tamamlanmadan ortodontik tedaviye başlamak konusunda klinisyenler arasında halen fikir ayrılıkları mevcuttur. Birinci görüş olarak, bazı klinisyenler 2.molar ve tüm premolar dişlerin sürmesi tamamlanmadan tedaviye başlanmaması gerektiğini, büyümenin çoğu tamamlandığında ve tedavinin 2-3 yıl süreceği büyük bir kesinlikle tahmin edileceği zaman ortodontik tedaviye başlamanın daha kolay olduğunu, böylece büyüme modelinde ortaya çıkabilecek beklenmeyen değişikliklerin kompanse edilmesi gerekliliğinin ortadan kalkacağını savunmaktadırlar[1]. Bazı klinisyenler de erken tedaviyi oldukça mantıklı bularak, büyüme dönemindeki çocukta anomalinin henüz oluşmaktayken kısmi ya da tam olarak düzeltilebilme şansı olabildiğini savunmaktadırlar. Bu görüşü savunanların diğer bir dayanağı da erken tedavinin kısa sürmesi, hasta ve hasta yakınıyla minimal kooperasyon gerektirmesi ve anomalinin daha da kötüleşmesini önlemesidir.

Amerikan Ortodontistler Birliği (AAO) şunu önermektedir: çocuklar 7 yaşına kadar ortodontik muayene yaptırmalıdır –bunun için 2 çok önemli neden vardır: Birincisi, bir uzmanın çocukta bir maloklüzyon gelişme ihtimalini bu yaşta dahi görebilmesidir. İkincisi de birçok durumun erken dönemde çocuğun kendi doğal büyüme süreciyle daha kolay çözülebilir olmasıdır. EOT, süt ve karışık dişlenme döneminde başlayan ve daimi dişlerin sürmesinden önce dişsel ve iskeletsel gelişimi iyileştirmek amacıyla yapılan tedavilerdir[2]. Erken/koruyucu ortodontik tedavi bir yıl (en fazla 18 ay) ile sınırlandırılmalıdır.

Biyolojideki eğilim gelişmek ve normalliğe doğru büyümektir. Aslında bu şu anlama gelir: Bu erken düzeltme, normal gelişim için uygun bir ortam sağlar. Biyolojik açıdan, iskeletsel veya dişsel anomaliler ortaya çıkar çıkmaz düzeltilmelidir. EOT'yi savunan araştırıcılar 12 yaş dişlerinin sürmesini beklemenin ağız solunumu, atipik yutkunma ve diğer anormal oral alışkanlıklara bağlı olarak gelişen fonksiyonel matriks ve iskeletsel büyüme bozukluklarının değiştirilme veya ortadan kaldırılma potansiyelinin kaybedilmesi ve dentoalveoler gelişimin yönlendirilememesi gibi birçok dezavantajı olduğunu belirtmişlerdir[1]. Belirli vakaların tedavisine genç yaşta başlamak avantajlı olabilirken, daha ileri yaşta çocuğu tedavi etmenin daha avantajlı olacağı pek çok örnek de vardır. Bu nedenle, yaşa

ve maloklüzyon tipine göre hasta seçimi, tedaviye başlamadan önce dikkate alınması gereken önemli bir faktördür[3].

**Tanımlar ve Terminoloji**

EOT, birçok araştırmacı tarafından farklı şekillerde tanımlansa da, American Association of Orthodontists' Council of Orthodontic Education gelişmekte olan dentofasiyal kompleksteki potansiyel düzensizlikleri ve malpozisyonları tanımak, durdurmak ve ortadan kaldırmak için süt ve karışık dişlenme döneminde uygulanan tedaviler olarak tanımlamıştır[4].

**-Faz I tedavi:** EOT diğer adıyla Faz I tedavi olarak bilinmektedir. Bu tedaviler sayesinde diş sürmesine rehberlik edilmiş olur ve gelecekte daha da kötüleşme ihtimali olan kapanış bozukluklarına erken dönemde müdahale edilmiş olur. Bu amaçla daha çok hareketli apareylerden yararlanabileceği gibi sabit mekanikler de kullanılabilir. Genel olarak ortodontik tedavinin bu ilk aşaması, çocuğun dişlerinin işlevini ve görünümünü iyileştirmek için tasarlanır. Faz I tedavisi hem dentofasiyal ortopedi (kötü alışkanlıkları, kas dengesizliklerini ve maloklüzyonları düzelten) hem de ortodontik diş hareketinin ilkelerini içerir.

**-Faz II tedavi:** Daimi dentisyon döneminde ortodontik problemi düzeltmek amacıyla kapsamlı bir yaklaşımla yapılan tedavilerdir ve diğer adıyla 'kapsamlı ortodontik tedavi' olarak bilinmektedir[5].

**Erken Tedavinin Hedefleri**

Erken tedavinin yukarıda belirtilen sonuçları ancak hastalar için özel tedavi hedefleri belirlenirse başarılı bir şekilde elde edilir. Uygun diş estetiği, sağlıklı kondillerle ideal bir fonksiyonel oklüzyon, stabilite, periodontal sağlık ve açık hava yolu gerekli hedeflerdir. Ek olarak ve en önemlisi, hedefler ve tedavi planları hastanın genel yüz estetiğini de hesaba katmalıdır.

Erken tedavide şunlar amaçlanmaktadır:

- Süren dişlere rehberlik etmek suretiyle hem karışık hem daimi dişlenme esnasında doğru oklüzyonun sağlanması (koruyucu rehberliğinde oklüzyon)

-Vertikal ya da anteroposterior iskeletsel sapmaları düzeltmek ya da azaltmak

-Transversal bozuklukları düzeltmek

-Çocuğun psikososyal durumunu iyileştirmek

-Şiddetli protrüzyona bağlı olarak oluşabilecek dental hasarın overjetin azaltılmasıyla yoluyla minimize edilmesi (travma ve periodontal problemler gibi)

-Anormal kas aktivitesi ve kötü alışkanlığa bağlı olarak ortaya çıkan durumların modifiye edilmesi

-Faz II tedavinin süresinin ve şiddetinin azaltılması[2]

**Erken Tedavinin Avantaj ve Dezavantajları**

Seçilmiş vakalarda EOT yapılmasının pek çok faydası vardır. En önemli fayda, besleyici olmayan emme alışkanlıkları veya yüz ve dento-alveolar yapıların normal büyümesini ve gelişimini etkileyen fonksiyonel mandibular kaymalar gibi yıkıcı çevresel faktörlerin ortadan kaldırılması olacaktır. Tedavi edilmezse, fonksiyonel sorunlar hasta olgunlaştıkça iskeletsel sorunlar haline gelir. Ergenlik yıllarında iskeletsel sorunları ele almak için kullanılan sabit tedavi mekanikleri genellikle doğası gereği çok daha zahmetlidir ve istenen tedavi sonucunu elde etmek daha uzun sürer. Diğer faydalar arasında istenmeyen diş hareketinin önlenmesi veya bir süt molar dişinin erken kaybı gibi lokal dento-alveolar bir problem durumunda devrilmiş bir daimi molar dişin pozisyonunun düzeltilmesi yer alır. Tedavi edilmediği takdirde premolar dişler için mevcut ark alanı yetersiz hale gelir. EOT'ye ikinci molar sürmeden önce başlanması, ergenlik çağında daha komplike olan ortodontik tedavi ihtiyacını ortadan kaldırır. Bazı durumlarda, aşırı protrüze üst kesici dişlerin EOT'si, hastanın kendine güvenini artıracak ve bu dişlerin travma riskini azaltacaktır[6]. Bu genç hastalar, protrüze üst kesici dişlerinin çoğu zaman farkındadır. Dolayısıyla bu durumun düzeltilmesi, hastanın psikolojik durumu üzerinde de olumlu sonuçlar doğuracaktır. Eldeki veriler şiddetli maloklüzyon riski taşıyan bireylerin karışık dişlenme döneminde fark edilebilineceğini, ve bu yaş grubunda maloklüzyon şiddetinin azaltılabileceğini göstermiştir. (%25-30 civarında)[7].

EOT'nin hastanın büyüme potansiyelinin tam olarak kullanılabilmesi, çekimlere ve ortognatik cerrahiye daha az ihtiyaç duyulması, iatrojenik yan etki riskinin daha az olması, daha iyi hasta uyumu ve daha iyi stabil sonuçlar gibi avantajları bulunmaktadır[2]. Ancak, EOT yapmanın, bir hastanın daha sonra yapılması gerekebilecek kapsamlı ortodontik tedavi gereksinimlerine uyma kapasitesini azaltabileceğini hesaba katmak da oldukça önemlidir. Hastayı gelecekteki ortodontik tedavi için "bıkma" seviyesine getirecek gereksiz yere uzun süreli EOT'yi önlemek için tedavi hedefleri ve zaman çerçevesi net bir şekilde belirlenmelidir. Bazı durumlarda hasta duygusal olarak erken tedaviye hazır olmayabilir ve daha sonraki yaşlarda ortodontik tedaviden daha fazla fayda görebilir. Bu, genellikle ebeveynin tedaviye başlamaya hazır olduğu, ancak çocuğun kötü alışkanlıkları olduğu ve tedaviye uyum göstermediği durumlarda görülür. Bu noktada ebeveyne EOT'nin sonuçlarının ileride devam edeceğine dair hiçbir garanti olmadığını vurgulamak önemlidir; ayrıca ortodontik tedavinin birden çok aşamada sağlanacağına, dolayısıyla tamamlanmasının daha uzun süreceğine ve tek aşamadan daha pahalı olacağına dair bilgi de verilmelidir.

**Erken Koruyucu Tedavi**

Maloklüzyonun "ayırıcı tanısını" yapabilmek için, sadece dento-alveolar ilişkilerle sınırlı olmayan, aynı zamanda yüz görünümü, alışkanlıklar ve aile öyküsünü de içeren kapsamlı bir ortodontik muayene yapılması şarttır. Örneğin, retrüze üst kesici dişlerin neden olduğu anterior çapraz kapanışı olan bir vaka, pozitif bir aile öyküsü olan gerçek mandibular prognatizmin neden olduğu anterior çapraz kapanış vakasına göre erken tedaviden daha fazla fayda sağlayacaktır. Dolayısıyla EOT'nin gerçek manada etkin olabilmesi için en başta doğru bir teşhis oldukça önemldir.

**1. Dişsel çapraşıklığın erken tedavisi**

Dişsel çapraşıklığın tedavisinde doğru tedavi zamanlamasını belirlemek için klinisyenler normal ark ve diş gelişimi hakkında bilgi sahibi olmalıdır. Örneğin, bir çocukta ***süt dişlenmede*** çapraşıklık mevcutsa daimi dişlerde de çapraşıklık görüleceği hemen hemen kesindir. ***Karma dişlenmede*** döneminde görülen çapraşıklık ise ya kalıtımsal olarak meydana gelmiş olan diş-ark boyu uyumsuzluğuna, ya da süt dişlerinin erken kaybı ya da zararlı alışkanlıklar gibi fonksiyona bağlı olarak sonradan gelişen çapraşıklık olmak üzere iki türlü görülür.

Belirli klinik durumların fizyolojik olduğu klinisyen tarafından farkedilebilmelidir. Süt dişlenmeden daimi dişlenmeye geçişte mandibular kesici dişlerde sonrasında kendiliğinden düzelen bir minör çapraşıklık görülmesi normaldir. Devam eden büyüme ve gelişimle ark genişliği kaninler bölgesinde artar ve bu yaklaşık 2 mm lik yer kazancı sağlar. Maksillada mandibulaya göre daha fazla yer kazanılır. Daimi kesicilerin yerleşirken anteriora eğimlenmesi sayesinde de 1-2 mm yer kazancı sağlanır. Alt çenede de kaninler distallerindeki maymun diastemasına doğru sürer ve keserlerin dizilmesi için 1 mm lik yer sağlarlar. Alt çenede görülen geçici çapraşıklığın tam aksine üst çenede ortahatta bir diastema görülür. Bu durum ebeveynler için endişe verici olsa da, çoğu zaman bir müdahaleye gerek kalmaksızın maksiller lateral ve kanin dişlerin sürmesiyle 2 mm'ye kadar olan diastema kendiliğinden düzelir. Daha geniş diastemalar için kanin dişlerin sürmesi beklenerek boşluk bir miktar azaldıktan sonra ortodontik müdahale yapılması daha mantıklıdır. Klinisyenler anterior çapraşıklığı Leeway yer rezervinden yararlanarak da çözebilirler. Üst çenede her bir tarafta 1.5 mm, alt çenede ise 2.5 mm olan Leeway yer rezervi, normalde posterior dişlerin mesializasyonu ile kapanacakken, ortodontik olarak yapılacak müdahaleyle, bir TPA ya da lingual ark yardımıyla dişlerin kendi yerinde kalması sağlanabilir[8].

***Karışık dişlenme*** döneminde kalıtımsal kökenli ***4 mm'ye kadar olan*** ark-diş boyutu uyumsuzluklarının tedavisi için mevcut çürüklerin tedavi edilerek diş boyutlarının korunması, Leeway yer rezervinin kullanılması,

ön bölgede stripping yapılması, ya da molar dişlerin distalizasyonu seçenekleri değerlendirilmelidir. Bu dönemde ayrıca eğer varsa parmak emme, uzun sure yalancı emzik ve biberon emme ve dudak ısırma gibi kötü alışkanlıklar giderilir, alışkınlık kırıcı apareyler yapılır. Burun solunumunu etkileyen nazal obstrüksiyon etkenlerinin eliminasyonu yapılır. Yine bu dönemde ***4 mm'den daha fazla*** çapraşıklıklarda gerekli röntgen ve model analizleri yapılarak yavaş ya da hızlı çene genişletmesi yapılabilir. Genişletme yapıldığında geç karışık dişlenme döneminin tercih edilmesinin, takiben sabit mekaniklerle tedaviye devam edilmesi gibi bir avantajı bulunmaktadır. Zaten süt dişlenmede yapılan ekspansiyonun, erken ya da geç karışık dişlenme döneminde yapılan genişletmeye göre daha stabil olduğuna dair herhangi bir bilimsel kanıt da yoktur. ***7 mm ve üzeri*** şiddetli çapraşıklığın olduğu vakalarda ise ya çekim kararı daimi dişlenme dönemine bırakılır ya da seri çekim planlaması yapılabilir. Böylece daimi 2. premolar ve kanin dişlerin yerinde sürmesi sağlanmış olur. Geri kalan daimi dişlerin sürmesini yönlendirmek amacıyla da sabit apareylerin yerleştirilmesiyle iyi bir hizalama sağlanacaktır. İdeal olarak seri çekim erken karışık dişlenme döneminde başlamalı ve sabit apareylerin yerleştirilmesi de erken daimi dişlenmeye kadar ertelenmelidir[6].

***Karışık dişlenme*** döneminde süt dişlerinin erken çürümesine ve hatta erken çekimine bağlı yer kaybı yaşandığında, molar dişler henüz öne yürümediyse mevcut yerin korunmasını sağlamak amacıyla lingual ark ya da transpalatal arklar gibi yer tutucular yapılabilir. Yer kaybı yaşanmış ise, kayıp yeri yeniden kazanmak amacıyla distalizasyon vidaları ve springler kullanılabilir. Genişletme gereken vakalarda genişletme yapılabilir. Zararlı alışkanlıklara bağlı olarak alt keserlerin linguale eğilmesi durumunda da çapraşıklık görülecektir. Bu durumda da Lip Bumper ya da Frankel apareyi yapılabilir.

**2. Sınıf III maloklüzyonların erken tedavisi**

Sınıf III iskeletsel patern, yetersiz ve/veya posteriorda pozisyonlanmış bir maksilla, hacimli ve/veya prognatik bir mandibula, ya da sagittal olarak normal pozisyonda fakat vertikal olarak yetersiz olan maksilla ve mandibulanın bir kombinasyonu sonucu açığa çıkar. Radyolojik tanı materyallerinin gelişmesi sonucunda Sınıf III anomalilerin sadece alt çeneden kaynaklandığı fikri, üst çeneden de kaynaklanabileceği düşüncesiyle yer değiştirmiştir. Yapılan araştırmalar, bu anomalinin %9.1-45.2 oranında alt çene ileriliğinden, %19.5-37.5 oranında üst çene geriliğinden veya %1.5-30 oranında ise her iki durumun kombinasyonundan olduğunu göstermiştir[9].

Burada önemli nokta Sınıf III maloklüzyonunun erken teşhis ve muhtemel tedavilerinin ne olduğunun bilinmesi ihtiyacıdır. Sınıf III maloklüzyonların teşhisinde şunlara dikkat edilmelidir; çocukta kronik bir üst

solunum yolu tıkanıklığı olup olmadığı öğrenilmelidir. Yüksek- alçak yastık kullanımı sorgulanmalıdır. Alçak yastıkta yatan çocukta mandibulada retrüzyon görülürken, yüksek yastıkta yatan çocukta mandibulada protruzyon gözlemlenecektir. Ayrıca kalıtım, kötü alışkanlıklar, süt dişlerindeki primer kontaktlar, endokrinel bozukluklar, sendromlar, ağızdan nefes alma kassal dengesizlik gibi sebepler prognatik bir mandibula oluşumuna neden olabilir.

Sınıf III maloklüzyonların tedavi zamanlaması her daim tartışmalı bir konu olmuştur. Ekstraoral ankıraj ve fonksiyonel apareyler büyüme dönemindeki Sınıf II maloklüzyonu olan hastalarda oldukça işe yararken ve araştırıcılar bu konuyla oldukça ilgilenmişken, aynı ilgi Sınıf III maloklüzyonlarda koruyucu tedavi için gösterilmemiştir[10]. Günümüzde sınıf III anomalilerin tedavi seçenekleri, anomalinin meydana geldiği çeneye ve bireyin içinde bulunduğu büyüme dönemine göre farklılıklar göstermektedir.

Sınıf III anomalinin erken tedavisi 2 dönemde incelenebilir;

***Süt ve erken karışık dişlenme*** birinci dönem olup, eğer varsa premature kontaktlar möllenerek hastanın önde kapatması önlenmiş olur. Eğer hastada heredite faktörü görüldüyse hastaya chincup (çenelik) tedavisi uygulanabilir. Hastada yalancı prognati mevcutsa ve anterior crossbite oluşmuş ise bir anterior bite plane yardımıyla üst keser dişlerin takip ettiği eğim değiştirilerek vaka tedavi edilir. Yine bu dönemde Frankel III, ters yönlü bionatör, aktivator gibi fonksiyonel apareyler yapılabilir. Oldukça etkili olduğunu düşünülen yüz maskesi (protraksiyon headgear) ise yine bu dönemde kullanılabilir. Bazı araştırıcılar, genişletmenin maksillanın anteroposterior hareketini kolaylaştıracağını savunsalar da, bu tez henüz doğrulanmamıştır ve sadece bu sebeple genişletme yapılması tavsiye edilmemektedir[9]. Tipik yüz maskesi uygulama protokolü günde 14 saat öne ve aşağı yönde 12 ons'luk kuvvet uygulanmasıdır. Bu kuvvete cevaben maksilla ve maksiller dişler öne ve aşağı hareket eder, mandibula geriye ve aşağıya doğru rotasyona uğrar ve mandibular kesiciler retrokline olur. Bu değişiklikler Sınıf III maloklüzyonun 3 iskeletsel komponentinde de iyileşme sağlar. Bu etkilerin istenmediği yegane Sınıf III paterni aşırı vertikal büyümesi olan hastalardır.

***Geç karışık dişlenme*** dönemi ikinci dönem olup, büyüme gelişim döneminde olan bir çocuk için ideal tedavi, genişletme olsun ya da olmasın, çevre suturların henüz kapanmamış olması avantajından dolayı yüz maskesi tedavisi olacaktır[8]. Bu şekilde bir büyüme modifikasyonu, henüz mature olmamış suturlara basınç uygulanması sonucunda oluşan kemik formasyonu sayesinde gerçekleşir. Suturda ne kadar rijit bir interdijitasyon var ise, sonuç iskeletselden ziyade bir o kadar dişsel olacaktır. Bu dönemde eğer heredite faktörü var ise vaka takip edilebilir ya da tedaviye direk

başlanabilir. Alt üst sabit tedavi ve Sınıf III mekanik ile tedavi yürütülür. Çenelik, yüz maskesi, Sınıf III elastik gibi yardımcı mekaniklerden de bu dönemde faydalanılabilir.

Son yıllarda ise Sınıf III maloklüzyon tedavisinde daha çok kombine ortodonti-cerrahi tedavi yaklaşımına odaklanılmıştır. Günümüzde bir çok ortodontist Sınıf III hastaların tedavisini aktif büyüme bitene kadar geciktirmektedir. Birçok klinisyen gelişmekte olan mandibular prognatizm altında genetik potansiyel olduğunu düşünür ve EOT'nin faydalı olmayacağını düşünür.

**3. Transversal anomalilerin erken tedavisi**

Transversal bozukluklar dental pratikte oldukça sık gözlenir ve stabil sonuçlara ulaşabilmek için ayırıcı tanının çok iyi bir şekilde yapılması oldukça önemlidir. Transversal anomaliler, bazal kemik ve/veya alveoler arkları ya çok geniş ya da çok dar olan hastalardan oluşur. Sorun bir veya her iki çenede görülebilir ve simetrik ya da asimetrik olabilir.

Ortodontist transversal anomalilerin gelişiminde başlıca etyolojik faktörler olarak; dilin alçak konumda olduğu ağız solunumu, atipik yutkunma, bir veya daha fazla parmağın emilmesi veya alt ve üst çenelerin transvers iskeletsel boyutları arasında genetik sebeplerle oluşmuş bir uyumsuzluk, daha ciddi vakalarda asimetrik kafa kaidesi, tek taraflı nazal obstrüksiyon gibi durumlardan şüphelenmelidir. Bu tür anomalilerin tedavisinde ağız yapılarını bozabilecek zararlı alışkanlıklar, hatalı postür, atipik yutkunma ve ağız solunumu gibi fonksiyonel matriksi etkileyen problemleri içeren etyolojik faktörlerin ortadan kaldırılması hedeflenmelidir.

Tek taraflı ya da iki taraflı çapraz kapanışlar dişsel/iskeletsel sebeplerle ya da ikisinin kombinasyonu sonucunda ortaya çıkar. Bu bozuklukların tedavisi dental ya da palatal ekspansiyonla yapılabilir[8]. Transversal bozukluklar 'gördüğün anda düzelt' mantığıyla mümkün olduğunca erken düzeltilmelidir. Tedbirsizce uygulanan ve hiçbir girişim yapılmamasını öngören "bekle ve gör" yaklaşımı, normal büyümenin olumsuz etkilenmesi, alt çenede asimetri, bazı olgularda temporomandibular eklem sorunları ve kompensatuar dentoalveolar değişikliklere yol açabilir. Erişkin dönemde yalnızca dental düzeltme sağlanırken, adölesanlarda palatal ekspansiyonla iskeletsel çapraz kapanışın düzeltilmesi maksillaya komşu suturların açılması ile mümkün olabilmektedir. Bu prosedür, suturların ossifikasyonundan önce uygulanmalıdır. Palatal sutur kapandıktan sonra, suturun açılması cerrahi girişimle mümkün olmaktadır. Bireysel varyasyonlar olmakla birlikte, midpalatal suturun ossifikasyonu postpubertal dönemde tam kapanmamakla beraber oldukça tamamlanmış durumdadır[11]. Halbuki, büyüme atılım hızının pike ulaşmasından önce, iskeletsel maturasyonunun erken dönemlerinde sutur neredeyse hiç kaynaşmamıştır. Bu sebeple

palatal ekspansiyona pubertal dönemden hemen önce başlamak dokuların biyolojisi ile de oldukça uyumludur. Bununla beraber, hastaya ait diğer durumlar da palatal ekspansiyonun zamanlaması üzerinde etkili olacaktır. Lateral fonksiyonel kayma gösteren bir hasta erken ortopedik düzeltme gerektirecektir. Böyle durumlarda mandibula interküspasyon sağlamak amacıyla dar maksilla ile lateral yönde bir kapanış sağlayacaktır. Kondiller de duruma uyum sağlamak için asimetrik pozisyonlanacak ve bir tarafta kondil başı fossadan dışarı çıkarak alt ortahattı etkilenen tarafa kaymış olarak gösterecektir. Bu durum her ne kadar tek taraflı bir çapraz kapanış varmış görüntüsü oluştursa da, aslında darlık iki taraflıdır ve tedavide bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavi edilmeden bırakıldığında, mandibula ve dahi glenoid fossa da asimetrik büyüyecektir[12]. Müdahale doğru zamanda yapıldığında, palatal darlık sebebiyle meydana gelen süt kaninler bölgesindeki erken temas genişletme sayesinde elimine olacaktır[8]. Bazen kanin dişlere erken dönemde yapılacak sadece selektif mölleme ile dahi alt çene kayması önlenebilir. Daha sonraki bir dönemde genişletme yapılsa dahi, asimetri kalıcı olacaktır.

***Süt dişlenme*** döneminde genişletme vidalı apareyler kullanılarak yapılırken, ***karışık dişlenme*** döneminde bir hızlı çene genişletme apareyi, quadheliks veya transpalatal ark kullanarak yapılabilir. Vidalı hareketli apareyler karışık dişlenme döneminde fazla tercih edilmezler çünkü molar torku ve rotasyonunu düzeltemezler. Adölesan dönemden önce yapılan genişletmelerde hangi tür vidalı aparey yapılırsa yapılsın, genişletmenin slow ya da semi rapid protokol üzerinden yürütülmesi gerekmektedir. Hızlı üst çene genişletme protokolü süt ve erken karışık dişlenme dönemde sutural bölgede yaralanma veya kanama yapılabileceği için bu dönemde tercih edilmemektedir. Ortodontist, hastanın yaşı, büyüme dönemi ve dişlerinin durumunu göz önünde bulundurarak bir genişletme apareyi ve protokolü seçmelidir.

### 4. Anterior open bite (AOB) erken tedavisi

AOB, üst ve alt diş arklarının vertikal ilişkisinde, karşıt diş segmentleri arasında temas eksikliği ile karakterize edilen bir sapma olarak düşünülmelidir. AOB, relapsın en fazla görüldüğü maloklüzyon olması sebebiyle tedavi edilmesi en zor olan maloklüzyondur. AOB iskelet, dişsel, solunumsal, nörolojik ve alışkanlığa bağlı olmak üzere birçok faktörlü bir etiyolojiye sahiptir. Kökeni iskelet veya dişsel olmasına göre sınıflandırılabilir. Dental openbite, maksilla veya mandibulanın (veya her ikisinin) morfolojisi ve pozisyonunu içeren AOB'lerden ayırt edilmelidir. Dental AOBler ya kendi kendine düzelir ya da miyofonksiyonel tedaviye ve mekanoterapiye kolayca yanıt verir. Kraniofasiyal malformasyonlarla ilişkili AOBleri tedavi etmek çok daha zordur ve nüks etme eğilimindedir. AOB'nin tedavisi hastanın yaşına ve büyüme gelişim döneminin hangi

aşamasında olduğuna göre, kısaca farklı dental ve iskeletsel gelişim dönemlerine göre değişiklik gösterir[13].

AOB nin süt veya karışık dişlenme dönemindeki erken tedavisi, cerrahinin uygulanabilir bir seçenek haline geldiği kalıcı dişlenme döneminde tedavi ihtiyacını azaltmak için savunulmuştur. Literatürde open bite'ın erken tedavisi ile ilgili bir dizi tedavi yaklaşımı bulunabilir. Bu tedavi modaliteleri, temel olarak fonksiyonel apareyler, sabit tedavi mekanikleri ve bite plate'leri içerir.

***Süt dişlenme*** dönemindeki çocuklarda iskeletsel uyumsuzluk nadiren görülmekle beraber, bu dönemde parmak emme, emzik, biberon kullanımı gibi alışkanlıklar sıkça görülür. Bu alışkanlıklar kalıcı dişler sürmeden bırakılırsa AOB kendiliğinden kapanır. Bu sebeple de ortodontik aparey tedavisi önerilmez. Bu çocuklarda ilk aşamada sadece konuşarak ve alışkanlığın kötü etkilerinden bahsederek çocuk vazgeçirilmeye çalışılmalıdır. Alışkanlığı yapmadığı durumlarda çocuk ödüllendirilebilir. Ancak ödüllendirme işe yaramayacak olursa emilen parmağa bir bant takılarak hem çocuğa bir hatırlatma sağlanmış olur, hem de parmak emmeden aldığı keyfin azaltılmasına çalışılır. Eğer bu yöntem de işe yaramayacak olursa, çocuğun dirseğine elastik bir bandaj takılarak kolunu bükmesi engellenebilir. Ancak bu uygulama sadece uykudayken ve en fazla da 6-8 hafta sürecek şekilde yapılmalıdır. Bu noktada çocuğa bunun bir ceza olmadığı hatırlatılmalıdır. Tüm bu uygulamalardan sonuç alınamazsa hareketli ya da sabit bir alışkanlık kırıcı bir aparey yapılmalıdır. Bu aparey klasik bir Hawley plağına eklenmiş ön bölgede parmağın dişlere girmesini engelleyen kafes içeren bir dizaynda olmalıdır. İstenirse posterior bölgede bite blok eklenebilir ve eğer arkta daralma varsa apareye bir vida da eklenebilir. Ancak bu apareylerin kullanımı çok iyi bir hasta kooperasyonu gerektirir. Uyum sorunu yaşanan hastalarda sabit apareylerden de faydalanılabilir. Quad-heliks veya W-ark apareyi gibi genişletme de sağlayabilecek sabit apareyler kullanılabilir. Ancak kooperasyon sıkıntısı olan bir çocuk sabit bir apareyi de deforme edebilir ya da sökebilir. Sabit ya da hareketli tüm alışkanlık kırıcı apareylerin alışkanlık kırıldıktan sonra yaklaşık 6 ay ağızda kalması uygundur. AOB, iskeletsel uyumsuzluk gösteren bir çocukta mevcutsa, kendiliğinden düzelmesi mümkün değildir. Ancak süt dişlenme döneminde bu bozukluğun büyüme modifikasyonu ile tedavisinin yapılması önerilmez çünkü tedavi bırakıldığı anda durum eski haline döner.

***Erken karışık dişlenme*** döneminde AOB ise genellikle iskeletsel yüz oranları uyumlu çocuklarda zararlı alışkanlıklara bağlı olarak gelişir ve tedavi basamakları aynı süt dişlenme dönemindeki çocuklarda olduğu gibidir. Bu yaş döneminde çocuğu alışkanlığı bırakmak için ikna etmek daha kolaydır. Yine de aparey yapılması gereken durumlarda, çocukların %50'sinde bu apareyler takıldıktan hemen sonra, %40'ında ise birkaç haf-

ta içinde alışkanlık terk edilir. AOB de zaman içinde kendiliğinden düzelir. Yine bu dönemde ağız solunumu yapan ve dudak disfonksiyonu olan çocuklarda miyofonksiyonel tedavi uygulanabilir. Hastadan apareyi kullandığı zamanlarda üst ve alt dudağı arasında bozuk para benzeri gereç tutarak dudak kapama egzersizi yapması istenir. Böylece anormal perioral kas aktivitesinin düzeltilmesi amaçlanır.

***Geç karışık dişlenme*** döneminde ise, AOB zararlı alışkanlıklara bağlı olarak oluşmaz, dolayısıyla alışkanlık bırakılsa da maloklüzyonun kendiliğinden düzelmesi beklenmez. Uygulanan tedaviler de zararlı alışkanlıkları elimine etmeye yönelik olmaz. 1960-1970'li yıllarda ortodonti dünyasında oldukça yaygınlaşmış bir görüş, yutkunurken gerçekleşen dil itiminin AOB'ye neden olduğuydu. Ancak sonraki dönemlerde bu görüş, dil itiminin esasen AOB'ye karşı gelişen bir adaptasyon olduğu görüşüyle yer değiştirmiştir. Bu sebeple bu dönemde AOB tedavisi için alışkanlık modifikasyonu yapılmasının bir faydası olmayacaktır. Dil eğer büyükse veya bir şekilde önde konumlanıyorsa ameliyatla küçültülebilir. Bu dönemde uzun yüz, artmış alt ön yüz yüksekliği, kısa ramus boyu, alt ve üst posterior dentoalveoler yapılarda artmış vertikal büyüme, maksiller ve mandibuler posterior dişlerin sürme miktarında artma, maksiller anterior rotasyon, mandibuler posterior rotasyon gibi AOB'nin karakteristik özellikleri daha da belirgin hale gelir ve buna yönelik olarak büyüme modifikasyonu tedavileri yapılır[8].

Vertikal büyüme paterni gösteren hastalarda, her iki çenede de posterior bölgede hem dental hem iskeletsel büyümenin önüne geçilmeye çalışılır. Ayrıca mandibulaya anterior rotasyon yaptırarak alt ön yüz yüksekliğinin azaltılması hedeflenir. Maksiller posterior bölgenin hem dental hem iskeletsel büyümesini kontrol altında tutmak için günde en az 14 saat olacak şekilde, posterior dişler üzerindeki splinte uygulanan bir high pull headgear kullanılabilir. Ancak sadece maksiller büyümenin durdurulması AOB tedavisi için yeterli olmamaktadır. Bu esnada mandibular posterior dişlerin aşırı erüpsiyonunu da engellemek amacıyla istirahat boyutunu aşan bite bloklu apareylerden yararlanılmalıdır. Bu apareyler sayesinde maksillanın da vertikal büyümesi durdurulmuş olur. Aparey dizaynında yapılacak değişimlerle mandibulanın sagital konumunda da iyileştirme yapılabilir. Bu tedavi yöntemi artmış vertikal büyümesi olan ve mandibulanın posterior rotasyonuna bağlı olarak Sınıf II ilişkiye sahip preadölesan dönemdeki çocuklarda en etkili büyüme modifikasyonu yöntemidir.

Bu dönemde AOB tedavisi amacıyla yapılan büyüme modifikasyonu tedavisinin sabit tedavi dönemi ve hatta retansiyonu aşamasında da vertikal büyümenin kontrolü amacıyla posterior bite blok gibi apareylerle devamının geleceği akılda bulundurulmalıdır[14].

Özetle, ortodontist AOB tedavisinde prepubertal dönemde zararlı alış-

kanlıkların önlenmesi, konuşma, yutkunma, solunum ve dil gibi fonksiyonların düzenlenmesi gibi yaklaşımlar sergilerken (habit breaker, solunum yolunun açılması için işbirliği, myofonksiyonel tedavi egzersizleri, dil paravanaları, vestibül plaklar, maksiller ekspansiyon apareyleri, posterior bite bloklar ile) pubertal dönemde fonksiyonel ve ortopedik tedavi (posterior bite bloklar ve/veya oksipital headgear, kombine headgear, vertikal çenelik ya da bunların kombinasyonu) ile büyümenin yönlendirilmesi üzerine bir yaklaşımda bulunmalıdır.

Tedavi dönemi oldukça zor ve uzun olan bu maloklüzyonun tedavisinin diğer maloklüzyonlar kadar başarılı sonuçlar vermeme ihtimalinin olduğu bilinmelidir. Özellikle hem AOB hem Sınıf III maloklüzyona sahip bireylerde tedavi prensipleri birbiriyle çakıştığı için büyük oranda ortognatik cerrahiye gereksinim duyulmaktadır. AOB tedavisinin stabilitesi konusunda ise halen literatürde yeterince kanıt yoktur ve randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

**5. Sınıf II maloklüzyonların erken tedavisi**

Sınıf II maloklüzyon, maksiller protrüzyon, mandibular retraksiyon veya her iki durumun kombinasyonunun neden olabileceği bir iskeletsel uyuşmazlıktır. Tedavi üç farklı anda gerçekleştirilebilir: Birincisi preadolesan aşamada (erken tedavi), büyüme modelinde erken bir modifikasyon sağlamak için headgear veya fonksiyonel apareyler kullanılacağı zaman; ikincisi ortodontistin dentoalveolar ve iskelet değişiklikleri oluşturmak için probleme müdahale edeceği maksimum pubertal büyüme atağı sırasında; ve son olarak yetişkinlik döneminde büyümenin bitmesine bağlı olarak maksiller premolarların çekimi ile ya da daha ciddi vakalarda ortognatik cerrahi uygulayarak yapılan 3 dönem şeklindedir. İki aşamalı tedavinin üstünlüğü henüz bilimsel platformalarda kanıtlanmamış ve literatürdeki birçok araştırmacının tartıştığı argümanlara rağmen, günümüzde ortodontistler arasında erken Sınıf II tedavi üzerine güçlü bir eğilim olduğu görülebilmektedir[15].

Araştırmalar göstermiştir ki, Sınıf II tedavilerin erken dönem tedavisi tam bir düzelme sağlamamakla beraber ikinci bir fazda gerekecek tedavi için bir miktar iyileşme sağlamaktadır[16,17]. Erken tedavinin faz II tedaviye bir üstünlüğü olup olmadığı konusunda akla 3 soru gelmektedir: Bu değişim sadece dentoalveolar mıdır yoksa yüzde de değişim olmakta mıdır? Eğer yüzde değişim oluyorsa bu değişim kalıcı mıdır yoksa sadece geçici bir değişim midir? Eğer kalıcı bir değişim varsa, bu değişim sadece maksilla, sadece mandibula ya da ikisinde birden midir?

Maloklüzyonun erken dönemde tedavi edilmesi için gerekli sebepler ebeveynlere anlatılmalı, ancak bunun iyi bir tedaviye ulaşmak için tek yol olmadığı da vurgulanmalıdır. Johnston[18], ‘şimdi ya da sonra tedavi et’

kararının tamamen mandibulanın kilitlenmesi ile ilgili bir karar olduğunu belirtmiştir. Tedaviye erken başlamak için sebepler net olduktan ve hasta kayıtları iyi bir şekilde değerlendirildikten sonra zamanlama kararı tamamen ortodontistin hasta ve ebeveynlerle konsülte ederek vereceği bir karar olmalıdır. Bu noktada da hastaya EOT'yi takiben yi tüm dişler sürdükten sonra yine de ikinci faz bir tedavi gerekebileceğinin ve bu sebeple de ekstra bir maliyet çıkabileceğinin bilgisi verilmelidir. Bununla birlikte ebeveynlere çocuğun yüzünde bir değişim sağlamanın EOT ile mümkün olabileceği bilgisi verildiğinde çoğu ebeveyn durumu anlayarak tedaviye onay vermektedir.

Çocuklarda Sınıf II anormallikler çoğunlukla kilitlenmiş mandibular büyüme ile oluşur. Gugino 3 çeşit kilitlenme tanımlamıştır: fonksiyonel, mekanik ve psikolojik. Overjet, maksillanın transversal yetersizliği ve maksiller molarların distopalatinal rotasyonu mandibulayı retropozisyonlanmaya zorlayan mekanik kısıtlama örnekleridir. Burada asıl önemli nokta mandibular büyümenin serbestleştirilmesi için bu kısıtlamaların en kısa zamanda çözülmesidir. Burada da bu maloklüzyon için erken tedavinin iki avantajından bahsedilebilir. İlki, kraniyofasiyal kompleks dokularının genç bireylerde tedaviye daha iyi cevap vermesidir. İkincisi genç bireylerin yaşlılardan daha iyi koopere olabilmesidir. Sınıf II anormalliklerin erken tedavisinin faydaları oldukça fazladır; yine en önemli sebeplerden biri maksiller keser dişlerin travma riskinden korunmasıyken,[19] maloklüzyonunun kötüleşmesinin önlenmesi ve çocuğun daha iyi psikolojik ve sosyal entegrasyonun sağlanması gibi faydaları da mevcuttur. Sınıf II maloklüzyonun erken dönemde düzeltilmesinin orofasiyal fonksiyonları iyileştirdiği de ayrıca rapor edilmiştir[20].

### 5.1. Sınıf II div 1 maloklüzyonların erken tedavisi

Bu tip maloklüzyon toplumda oldukça yaygındır. Sınıf II div 1 maloklüzyonun tedavisinde EOT gerektiren özellikle 2 durum vardır: Bunlardan birincisi artmış overjet ve derin kapanışa bağlı olarak alt keser dişlerin üst yumuşak dokulara verebileceği ya da protrüze üst keserlerin pozisyonlarına bağlı olarak uğrayabilecekleri travma riskidir. Problemin şiddeti bireyden bireye değişmekle beraber, 7 mm'den daha fazla overjetin olduğu vakalarda üst keserlere travma gelme riskinin anlamlı düzeyde arttığı bildirilmiştir ki bu durum da EOT'yi gerekli kılmaktadır[21]. Sınıf II maloklüzyonun daha moderate durumda olduğu ve overjetin 6 mm'den daha az olduğu durumlarda iskeletsel düzeltmeye ihtiyaç duyulmadan tedavi daimi dişlerin sürmesine kadar ertelenebilir. EOT gerektiren ikinci durum ise çocukla dişlerinin görüntüsünden dolayı dalga geçilmesi durumudur. Görünebilir oldukları için, fasiyal anomaliler kişide diğer anomalilerden daha fazla etki oluşturur. Dişler en çok dalga geçilen durumlar sıralamasında boy, kilo ve saçtan sonra 4. sırada yer alır. Artmış overjet, artmış overbite ve çapraşık-

lık dalga geçmeye neden olduğundan ortodontik tedaviye olan isteğin artmasına sebep olmaktadır. Böyle bir durumda maloklüzyon erken dönemde tedavi edilmelidir çünkü çocuk için son derece önemli ve değerlidir.

Yapılan araştırmalarda, daha çok Angle Sınıf II, Bölüm 1 maloklüzyonlu olguların, tedavilerine ne zaman başlanacağı ve hangi tedavi şeklinin uygulanacağı konusu üzerinde durulmuştur. Sorun maksiller gelişim fazlalığından kaynaklanmışsa; maksillanın gelişiminin frenlenmesi veya az da olsa distalizasyonunun gerçekleştirilmesi amacıyla ağız dışı kuvvet yardımı ile ortopedik tedavi uygulanmaktadır. Sorun mandibular gelişim yetersizliğinden kaynaklanıyorsa; bu kez ortopedik tedavi büyüme gelişim dönemi içinde alt çenenin öne alınmasını sağlayan fonksiyonel apareylerin kullanımını gerektirmektedir. Hem maksiller gelişim fazlalığından hem de mandibular gelişim yetersizliğinden kaynaklanan bir problem varsa fonksiyonel aparey + headgear kombinasyonu ile tedavi gerçekleştirilebilir. Fakat Sınıf II div 1 maloklüzyonlarda tedaviye başlama zamanı hakkında çeşitli görüşler öne sürülmüştür. Bazı araştırıcılar tedaviye erken başlanması (erken karışık dişlenme dönemi) gerektiğini savunmaktadırlar. Bazıları ise Sınıf II div 1 maIoklüzyonun aktif tedavisine birey fasiyal büyüme atılımının tepe noktasındayken başlanması gerektiğini savunurlar. Yukarıda bahsedilenler göz önüne alındığında bugünkü yaygın görüş fonksiyonel tedavilerin bireyin büyüme atılımı içerisinde olduğu dönemde yapılması şeklindedir[22].

### 5.2. Sınıf II div 2 maloklüzyonların erken tedavisi

Sınıf II div 2 maloklüzyonların tedavi zamanı ile ilgili ise 2 farklı yaklaşım vardır: Birinci yaklaşım ***8-11*** yaşları arasında tedaviye başlamaktır. Bu dönemde yapılan tedaviler molar distalizasyonu yapılması, kapanışın açılması, dolayısıyla overjetin arttırılması ve bu şekilde mandibulanın kilitli kalan pozisyondan kurtulmasıdır. Bu dönem ***12-15*** yaşlarında yapılan tedavi ile devam edilerek sonuçlanır. İkinci yaklaşım ise puberte öncesi dönemde tedavi uygulamadan pubertal gelişim atağı döneminin beklenmesidir. Angle sınıf II div 2 maloklüzyonun büyüme gelişim dönemindeki tedavisinde ilk once keserler protrüze edilmekte böylece durum sınıf II div 1'e dönüştürülmektedir. Daha sonra rutin sınıf II div 1 tedavisi yapılmaktadır. Keser protrüzyonu için labiolingual zemberekli veya tek yönlü vida içeren ön ısırma düzlemli apareyler ve sınıf II tedavisinde de fonksiyonel apareyler, ağız dışı apareyler, sınıf II elastikler kullanılmaktadır[23].

Angle'a göre Sınıf II anomalilerde tedavinin erken yaşta gerçekleştirilmesiyle fonksiyonel matriks düzelecektir ve bundan sonra iskeletsel dokular doğru olarak büyümelerine devam edecektir. Yani herhangi bir maloklüzyon oluşmayacaktır. İkinci grup araştırıcılar ise erken tedaviden sonra büyüme ve gelişimin devam etmesiyle maloklüzyonun tekrar ortaya çıkabileceğini ve bunun hasta açısından uzun süren bir tedaviyle sonuç-

lanacağını ve bıkkınlık yaratacağını savunmuşlardır. Dolayısıyla bunlar da tedavinin büyüme ve gelişim sonlanmasına yakın tamamlanmasını ve pekiştirme döneminin bitişiyle büyüme ve gelişim bitişinin aynı döneme rastlamasıyla hastanın stabil bir oklüzyon kazanacağını savunmuşlarıdr.

**Sonuç**

EOT, belirli durumlarda oldukça etkilidir ve yapılması da tercih edilmelidir. EOT maloklüzyonların şiddetinin azaltılmasında, hastanın görüntüsünün iyileştirilmesinde, zararlı alışkanlıkların elimine edilmesinde, normal diş sürmesinin sağlanmasında ve büyüme paterninin iyileştirilmesinde oldukça faydalı bulunmuştur. Bu tedaviler ideal uzun vadeli sonuçların sağlanmasına yardımcı olmak açısından çok faydalı olabilir. Tedavinin zamanlaması ve belirlenmiş hedeflerin gerçekçi olması alınan sonuçta hayati bir rol oynamaktadır. Ayrıca erken tedavinin ortodontik prosedürleri geç dönem tedaviye göre daha az kompleks ve daha az maliyetlidir.

Bununla birlikte, EOT'nin pek çok durumda endike olmadığına dair literatürde oldukça fazla kanıt bulunmaktadır ve bazı durumlarda tedavinin diş gelişiminin ilerleyen zamanlarına kadar ertelenmesi tavsiye edilebilir. Bunula birlikte çeşitli çalışmalar göstermiştir ki; karma dentisyon dönemindeki iyi planlanan koruyucu tedavi, 2.faz tedavi ihtiyacını belirgin oranda azaltmaktadır. Tüm bu avantaj ve dazavantajları birarada değerlendirildiğinde, karşıt fikirler olmasına da rağmen günümüze kadar ortodontide EOT klinisyenler arasında her zaman tercih sebebi olmuştur ve bundan sonra da olmaya devam edecektir.

## KAYNAKLAR


1. Patti A, Perrier D'arc G (2003), Les Traitements Orthodontiques, Paris
2. Prabhakar, R. Ramachandhra, et al. Prevalence of malocclusion and need for early orthodontic treatment in children. *J of Clin and Diag Res*, 2014, 8.5: ZC60. doi:10.7860/JCDR/2014/8604.4394
3. Jacobson A. Psychology and early orthodontic treatment. Am J Orthod. 1979 Nov;76(5):511-29. doi: 10.1016/0002-9416(79)90256-2.
4. Management of the Developing Dentition and Occlusion in Pediatric Dentistry. Pediatr Dent. 2017 Sep 15;39(6):334-347.
5. Musich D, Busch MJ. Early orthodontic treatment: current clinical perspectives. Alpha Omegan. 2007;100(1):17-24. doi: 10.1016/j.aodf.2006.07.003
6. Amanmuradov A, Angle Sınıf 3 düzensizliğin nedenleri ve alınması gereken koruyucu ve durdurucu önlemler, Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bitirme Tezi, İzmir 2012
7. King GJ, Brudvik P. Effectiveness of interceptive orthodontic treatment in reducing malocclusions. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2010 Jan;137(1):18-25. doi: 10.1016/j.ajodo.2008.02.023
8. Kluemper GT, Beeman CS, Hicks EP. Early orthodontic treatment: what are the imperatives? J Am Dent Assoc. 2000 May;131(5):613-20. doi: 10.14219/jada.archive.2000.0235
9. Tuncer B, Sınıf 3 maloklüzynlarda uygulanan tedavi sistemleri. Cumhuriyet Dental Journal. 2008, Vol 11, No 1
10. Campbell PM. The dilemma of Class III treatment. Early or late? Angle Orthod. 1983 Jul;53(3):175-91. doi: 10.1043/0003-3219(1983)053
11. Kilpeläinen PV, Phillips C, Tulloch JF. Anterior tooth position and motivation for early treatment. Angle Orthod. 1993 Fall;63(3):171-4. doi: 10.1043/0003-3219(1993)063
12. Janson M, Hasund A. Functional problems in orthodontic patients out of retention. Eur J Orthod. 1981;3(3):173-9. doi: 10.1093/ejo/3.3.173
13. Cozza P, Mucedero M, Baccetti T, Franchi L. Early orthodontic treatment of skeletal open-bite malocclusion: a systematic review. Angle Orthod. 2005 Sep;75(5):707-13. doi: 10.1043/0003-3219
14. Kaya B, Arman A. Açık Kapanış Maloklüzyonların Tedavisi. Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi: 2006,Cilt: 9 Sayı:1
15. Miguel JA, Cunha DL, Calheiros Ade A, Koo D. Rationale for referring class II patients for early orthodontic treatment. J Appl Oral Sci. 2005 Sep;13(3):312-7.

16. Tulloch JF, Phillips C, Proffit WR. Benefit of early Class II treatment: progress report of a two-phase randomized clinical trial. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 1998 Jan;113(1):62-72, quiz 73-4. doi: 10.1016/S0889-5406

17. Tulloch JF, Phillips C, Proffit WR. Benefit of early Class II treatment: progress report of a two-phase randomized clinical trial. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 1998 Jan;113(1):62-72, quiz 73-4. doi: 10.1016/S0889-5406

18. Johnston LE Jr. Functional appliances: a mortgage on mandibular position. Aust Orthod J 1996;14(3):154-7.

19. O'Mullane DM. Some factors predisposing to injuries of permanent incisors in school children. Br Dent J. 1973 Apr 17;134(8):328-32..

20. Janson M, Hasund A. Functional problems in orthodontic patients out of retention. Eur J Orthod. 1981;3(3):173-9. doi: 10.1093/ejo/3.3.173

21. Nielsen I L. Is Early Treatment With Functional Appliances Worth the Effort? A Discussion of the Pros and Cons of Early Interceptive Treatment, Iran J Ortho. 2017 ; 12(1):e6410.

22. Doruk C, Göyenç Y. Geç Dönem Angle Sinif II, Bölüm 1 Malokluzyonlu Bireylerde Fonksiyonel Tedavinin Degerlendirilmesi. Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi: 1999,Cilt; 2 Sayı:2

23. Karahan NS.,Sınıf II Bölüm 2 Malokluzyonların Erken Dönem Tedavisinin Dentofasiyal Yapılara Etkisinin İncelenmesi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Samsun 2005

# Bölüm 25

## DİŞ HEKİMLİĞİNDE BEYAZLATMA

*Hakan Yasin GÖNDER*[1]
*Muhammet FİDAN*[2]

1 Dr. Öğr. Üyesi Hakan Yasin GÖNDER, Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi
2 [2] Arş. Gör. Muhammet FİDAN, Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi

## GİRİŞ

Günümüzde estetik kaygıların artmasıyla hastalarda diş renklenmeleri şikayetiyle diş hekimine başvurma sıklığı artmaktadır. Beyazlatma tedavisi diğer restoratif tedavilere göre daha konservatif bir yaklaşımdır. Diş beyazlatmada farklı mekanizmalara sahip pek çok beyazlatma tekniği vardır. Beyazlatma tedavisinde başarı ve süreyi öngörebilmek, beyazlatmanın hangi teknikle uygulanacağını belirleyebilmek için renklenmenin temelini anlamak çok önemlidir (Özduman & Çelik, 2017). Diş beyazlatma tedavileri ulaşılabilir hale geldikçe birçok hasta estetik talepler ile bu tedaviye ihtiyaç duymaktadır.

## 1.BEYAZLATMANIN TARİHÇESİ

Diş hekimliğinde beyazlatmanın tarihçesi, etkili bir diş beyazlatma yöntemine ulaşmak için yapılan birçok çalışmadan oluşmaktadır. Devital diş beyazlatmada Dwinelle 1848'de klorid kullanımıyla başlanmıştır. 1864'te Truman, devital dişler için daha etkili bir madde olan kalsiyum hidroklorit ve asetik asit çözeltisi içindeki klorürü kullanmıştır. Ticari türevi daha sonra, sulu bir sodyum hipoklorit çözeltisi olan Labarraque'ın solusyonu olarak bilinmektedir (Alqahtani, 2014). Vital dişlerdeki beyazlatma ise Latimer tarafından oksalik asit kullanılarak 1868 yılında yapılmıştır. Harlan'ın 1884 yılında yaptığı çalışmada peroksitlerle ilgili ilk rapor yayımlanmış ve kullandığı bu materyali hidrojen dioksit olarak tanımlamıştır (Özdemir, 2020). On dokuzuncu yüzyılın sonlarında, diğer birçok ağartma ajanları devital dişlerde; potasyum siyanürü, oksalik asit, sülfürik asit, alüminyum klorür, sodyum hipofosfat, pirozon, hidrojen dioksit (hidrojen peroksit veya perhidrol) ve sodyum peroksit kullanılmıştır. Tüm bu ajanlar, indirgeyici bir ajan olan sülfürik asit dışında, dişin organik kısmına etki eden doğrudan veya dolaylı oksitleyiciler olarak kabul edildi. Daha sonra, en etkili doğrudan oksitleyicilerin pirozon, superoksol ve sodyum dioksit olduğu, dolaylı oksitleyicinin ise klor türevi olduğu anlaşıldı. Aslında, Superoxol piyasaya sürüldüğünde, yüksek güvenlikli olması nedeniyle çoğu diş hekimi tarafından kullanılan kimyasal ajandı. 1911'de, konsantre hidrojen peroksitin bir ısıtma cihazı veya bir ışık kaynağı ile kullanılması diş kliniklerinde kabul edilebilir bir yöntem olarak kabul edildi (Alqahtani, 2014). Pyrozone, 1950'lerin sonlarında ve 1960'ların başlarında devital dişler için etkili bir şekilde kullanılmaya devam etti (Alqahtani, 2014). Ayrıca, 1960'ların sonlarında, bir ortodontist olan Dr. Bill Klusmier hastalarına tezgah üstü ''reçetesiz / over the counter'' oral antiseptik Gly-Oxide (Marion Merrell Dow, Kansas City, MO, ABD), geceleri özel bir ağız kaşığı ile verilen %10 karbamid peroksit içeren. Dr. Klusmier, bu tedavinin sadece dişeti sağlığını iyileştirmekle kalmayıp aynı zamanda dişleri de beyazlattığını bulmuştur (Haywood ve diğerleri, 1990). Daha sonra, Proxigel (%10 karbamid peroksit, su, gliserin ve karbopol karışımı)

pazarlandı ve karbamid peroksitin yavaş salınması nedeniyle ortodontik hastalar için Gly-Oxide'in yerini aldı. Ek olarak, Kuzey Carolina Üniversitesi, Proxigel'in klinik etkinliğini klinik olarak onayladı (Alqahtani, 2014). 1961 de spasser walking bleach yöntemini, 1968 de Steward termokatalitik yöntemi devital dişlerde kullanmıştır (Toksoy Topçu ve ark., 2016). 1970 yılında ilk kez Cohen, %35 HP içeren beyazlatma ajanını tetrasiklin nedeniyle renklenmiş dişlerin tedavisinde kullanmıştır. 1970'lerin sonlarında Nutting, güvenlik amacıyla Pyrozone yerine Superoxol kullanmaya başladı ve daha sonra sinerjistik bir etki elde etmek için bunu sodyum perborat ile birleştirdi (Alqahtani, 2014). 1987 yılında ilk kez Feinman, %30'luk HP ve ışığı birlikte kullanmıştır (Özdemir, 2020). 1989'da ise Haywood ve Hayman %10'luk KP içeren beyazlatma ajanını üretmiş ve kişiye özel kaşık uygulaması ile gece koruyuculu vital beyazlatma tekniğini geliştirmiştir. Haywood ve Heymann, ''Nightguard vital ağartma '' adlı makalelerinde bir evde beyazlatma tekniğini ve bir evde beyazlatma ürünü olan "White and Brite" (Omni International, Albertson, NY, ABD) tanımladılar (Haywood & Heymann, 1989). Daha sonraki zamanlarda birçok başka ağartma ürünleri ve teknikleri tanıtıldı (Alqahtani, 2014). 1989'da Croll mikroabrzayon tekniğini vital dişlerde kullanmıştır (Toksoy Topçu ve ark., 2016). Daha düşük konsantrasyonlarda hidrojen peroksit veya karbamid peroksit içeren tezgah üstü (OTC) beyazlatma materyalleri ilk olarak 1990'larda Amerika Birleşik Devletleri'nde piyasaya sürüldü ve evde kullanım için doğrudan tüketicilere satılmıştır (Alqahtani, 2014).

## 2. DİŞ RENKLENMELERİ

### 2.1. Dış kaynaklı renklenmeler

Dış kaynaklı renklenmeler genellikle kromatojenik maddelerin diş yüzeyinde birikmesinden kaynaklanır. Kötü ağız hijyeni, kromatojenik yiyecek ve içeceklerin tüketilmesi, tütün ürünlerinin kullanımı (Alqahtani, 2014) ve ilaç kullanımı (klorheksidin, demir içerikli ilaçlar, kon-amoksilav), eski restorayonlar, nasmyth zarı kalıntıları ve gingival kanama nedeniyle dış renk değişiklikleri meydana gelebilir (Sengez & Dörter, 2020). Bu renklenmeler esas olarak pelikıl tabasında lokalizedir, ya şekerler ve amino asitler arasındaki reaksiyonla oluşturulur ya da pelikıldaki eksojen kromoforların tutulmasından oluşur (Alqahtani, 2014). Şekerler ve amino asitler arasındaki reaksiyon, "Maillard reaksiyonu" veya "enzimatik olmayan esmerleşme reaksiyonu" olarak adlandırılır (Hemmler ve ark., 2018). Şekerler ile amino asitler arasındaki kimyasal yeniden düzenlemeleri ve reaksiyonları içerir. Kromatojenik gıdanın neden olduğu lekelerin kimyasal analizi, bu reaksiyona bağlı furfural ve furfuraldehit türevlerinin varlığını gösterir. Ek olarak, zar içindeki eksojen kromoforların tutulması, tükürük proteinleri kalsiyum köprüler yoluyla mine yüzeyine seçici olarak bağlandığında meydana gelir; sonuç olarak bir zar oluşacaktır. Boyamanın

erken aşamasında, kromojenler, hidrojen köprüleri aracılığıyla zar ile etkileşime girer (Alqahtani, 2014). En çok renklenme fırçanın zor ulaştığı interproksimal bölgelerde gözlenir (Sengez & Dörter, 2020). Dışsal diş renklenmelerinin çoğu rutin profilaktik prosedürlerle giderilebilir (Alqahtani, 2014). Hastalar çoğunlukla mekanik diş fırçalama ve diş macunları ile kısmen giderilebilir (Gönder & Aykor, 2020). Çeşitli tekniklerle uygulanabilecek diş beyazlatma teknikleri dış kaynaklı renklenmelerde uygulanabilir (Kayalıdere & Dörter, 2020).

### 2.2. İç kaynaklı renklenmeler

İçsel diş rengi mine ve dentinden ışığın saçılması ve emilim özellikleri ile ilişkilidir. Bu tür bir renk değişikliği, diş gelişimi sırasında veya diş sürmesi sonrasında dişin yapısal kompozisyonunda veya diş dokularının kalınlığında bir değişiklik oluştuğunda meydana gelir (Kayalıdere & Dörter, 2020). İç kaynaklı renklenmeler diş gelişimi sırasında ya da diş sürmesi sonrasında oluşabilir. Bu renklenmeler dişin daha derin tabakalarında oluşan renklenmeler ya da mine defektleri nedeniyle görülebilir. Tedavisi dış kaynaklı renklenmelere göre daha zordur (Sengez & Dörter, 2020). İçsel renklenmeler lokal veya sistemik nedenlerle oluşabilir. İçsel renklenmeler; genetik bozukluklar, ilaç kullanımı, aşırı miktarda flor, yüksek ateşle seyreden çocukluk hastalıkları, travmalar, endodontik tedavi sırasında yapılan hatalar ve endodontik tedavide kullanılan ilaçlar bulunmaktadır. Bu renklenmeler, minede veya dentinde lokalize olup, dişin bir bölümünü veya tamamını etkileyebilir (Yaman & Tepe, 2020).

## 2.BEYAZLATMA MEKANİZMASI

Farklı nedenlerle diş yüzeyinde meydana gelen renklenmelerde, çeşitli kimyasal ajanların uygulanmasıyla dişin organik pigmentlerinin oksidasyonu sonucu diş renginin açılmasına beyazlatma tedavisi olarak tanımlanır (Özdemir, 2020). Beyazlatmanın mekanizması çoğu zaman tedavisi kadar merak edilmektedir (Toksoy Topçu ve ark., 2016). Diş renginin algısının değişmesine neden olan beyazlatma mekanizması üç farklı kategoriye ayrılabilir: birincisi, beyazlatıcı maddenin diş yapısına hareketi; ikincisi, beyazlatıcı maddenin leke molekülleri ile etkileşimi; ve üçüncüsü, diş yapısı yüzeyinin ışığı farklı şekilde yansıtacak şekilde değiştirilmesidir. Bu olaylar dizisinin sonucu, beyazlatma sonrası dişin son renk değişikliği olacaktır. İdeal olarak, beyazlatma prosedürleri beyazlatmayı optimize edecek ve aynı zamanda diş yapısında eşzamanlı hasarı en aza indirecektir. Ek olarak, araştırmalarda hidrojen peroksitin dentin ve minenin içerisindeki bileşenleri ile etkileşim potansiyeline sahip olduğu belirtilmiştir (Kwon & Wertz, 2015). Beyazlatma, renklenmenin fiziksel olarak çıkarılmasıyla veya diş rengini açmak için kimyasal bir reaksiyonla gerçekleştirilebilir. Geleneksel olarak, diş beyazlatma mekanizması, esas olarak hidrojen peroksit ile diş yapısı içindeki organik kromoforların etkileşimine dayanan "kromofor

teorisi" ile temsil edilmektedir. Organik kromoforlar, elektron açısından zengin alanları olan aromatik bileşikler veya şelatlar gibi biyoinorganik metalik komplekslerden oluşan renkli moleküllerdir. Reaktif oksijen türleri leke molekülleri ile karşılaştığında, ikincisinin zincirlerini daha basit yapılara dönüştürürler veya lekenin görünümünü azaltacak şekilde optik özelliklerini değiştirirler. Bu reaksiyonlar aynı zamanda orijinal leke molekülünden hem daha polar hem de moleküler ağırlıkta daha düşük ürünler verecektir. Bu özelliklerin her ikisi de ürünlerin sulu bir ortamda çıkarılmasını kolaylaştıracaktır. Beyazlatıcı ajanın leke molekülleri ile nasıl etkileşime girdiği henüz belirlenmemiş olsa da, kimyasal oksidasyonun rol oynadığı düşünülmektedir. Kromojenler kimyasal yapılarında konjuge çift bağlara sahip büyük organik bileşikler ve metal içeren bileşikler olmak üzere iki kategoriye ayrılır (Kwon & Wertz, 2015). Kromofor moleküllerinin ışığa bağlı olarak çeşitli renk yansımaları vermesi ile diş lekeleri karşımıza çıkar. Kromofor molekülleri kimyasal olarak bir veya birden fazla karbon-karbon ikili bağına sahip oldukları için renkli olarak görünürler. Tekil ve eşleşmemiş elektronlara sahip olan peroksit radikalleri elektronik bir yük taşımayan molekül parçalarıdırlar. Aşırı derecede reaktif olan radikallerin ikili bağlara yüksek derecede afiniteleri vardır. Peroksit radikalleri kromoforun ikili bağlarına saldırırlar ve bu karbon-karbon ikili bağlarını yok ederler. İkili bağlar tekil bağlar haline dönüşürler ya da tamamen parçalanırlar. Sonuç olarak meydana gelen moleküller renksizdirler ve dişlerin daha beyaz görünmelerini sağlarlar. Diş beyazlatma tedavilerinde kullanılan beyazlatıcı ajanlar bu ikili bağları yok ederek beyazlatma mekanizmasını meydana getirirler (Toksoy Topçu ve ark., 2016).

Hidrojen peroksit ile ağartma mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Ofis içi ve evde beyazlatma materyalleri, aktif bileşen olarak hidrojen peroksit eşdeğeri %3 ile %40 arasında değişen konsantrasyonlarda hidrojen peroksit veya onun öncüsü olan karbamid peroksit içerir (Kashima-Tanaka ve ark., 2003). Hidrojen peroksit, esas olarak mine proteinleri ile dolu olan interprismatik boşluklara girerek mineye nüfuz eder (Kwon & Wertz, 2015). Hidrojen peroksit, hidroksil radikalleri ($HO^{\bullet}$), perhidroksil radikalleri ($HOO^{\bullet}$), perhidroksil anyonlar (HOO–) ve süperoksit anyonlar ($OO^{\bullet}$–) gibi kararsız serbest radikaller oluşturmak için dişe yayıldığında ayrışan bir oksitleyici ajandır. Hidrojen peroksit ile ağartma genellikle perhidroksil anyon ($HO_2^-$) yoluyla gerçekleşir. Diğer koşullar, sırasıyla $H^{\bullet}$ + $^{\bullet}OOH$ ve $2^{\bullet}OH$ (hidroksil radikali) vermek üzere hidrojen peroksit içinde bir O–H bağının veya O–O bağının homolitik bölünmesiyle serbest radikal oluşumuna yol açabilir (Alqahtani, 2014). Işık veya lazerlerle başlatılan fotokimyasal reaksiyonlar altında, hidrojen peroksitten hidroksil radikallerinin oluşumunun arttığı gösterilmiştir (Kashima-Tanaka ve ark., 2003). beyazlatma işlemi büyük renkli pigmentlerin duyma noktasına kadar devam eder. Doyma noktasından sonra beyazlatma işlemine devam edilmesi

durumunda karbon içeren proteinlerin karbon desteği kırılır ve mine kaybında artış olur. İki seans arsında gözle görülür bir farkın olmaması doyma noktasına ulaşıldığını gösterir. Bu noktadan sonra tedavinin devam etmesi durumunda madde kaybı oluşur matlaşma ve artmış porozite nedeniyle beyazlatmayla kazandığımız sonucu geri çevirir. Optimal beyazlatma maksimum beyazlığı sağlar (Çakır, 2019).

## 3.BEYAZLATMADA KULLANILAN AJANLAR

Beyazlatma tedavisinde kullanılan ajanlar;(Tablo 1)

**Hidrojen peroksit** ($H_2O_2$) renksiz bir sıvıdır, sudan biraz daha viskozdur ve molar kütlesi 34,01 g / mol'dür. Düşük moleküler ağırlığı nedeniyle, dentine nüfuz edebilir, burada oksijeni serbest bırakır ve böylece dentin tübülleri içindeki organik ve inorganik bileşiklerin çift bağlarını koparır (Kwon & Wertz, 2015). Hidrojen peroksit hem ev tipi hem ofis tipi beyazlatma ürünlerinin içinde bulunmaktadır. Ev tipi beyazlatma ürünleri %3, %7,5, %9,5, %14 hidrojen peroksit içerirken, ofis tipi beyazlatma ürünleri %35, %37, %38 ve %40 hidrojen peroksit içermektedirler (Gönder & Aykor, 2020). Reaktif oksijen molekülleri ve hidrojen peroksit anyonları üreten güçlü bir oksitleyici ajan görevi görür. Hidrojen peroksit, vücudun normal işlevi sırasında doğal olarak üretilir, kontrol edilir, kullanılır ve yok edilir. Aslında insan vücudu, glutatyon redoks döngüsü, katalaz, askorbat, süperoksit dismutaz, prostaglandin E1, glutatyon peroksidaz, E vitamini ve plazma peroksidazı kullanarak oksidatif strese karşı kendini koruyabilir (Kwon & Wertz, 2015).

**Karbamid peroksit** ($CH_6N_2O_3$), su ile temas ettiğinde oksijen açığa çıkaran beyaz kristalli bir katı materyaldir. Beyazlatma için kullanılan konsantrasyonlar %10 ile %35 arasında değişmektedir. %10 karbamid peroksit çözeltisi, %3,35 hidrojen peroksit ve %6,65 üreye ayrılır (Kwon & Wertz, 2015). Oluşan hidrojen peroksit iyonize olarak su ve oksijene ayrışır. Açığa çıkan oksijen molekülleri de beyazlatmayı sağlar. Üre de karbondioksit ve amonyağa parçalanır. Amonyak kuvvetli bir bazdır ve ortamın ph'sını yükselterek başarılı bir beyazlatma işlemi meydana gelmesini sağlar (Gönder & Aykor, 2020). Ayrıca üre, diş beyazlatmanın etkinliğini etkileyebilecek proteolitik özelliklere sahiptir (Kwon & Wertz, 2015). Böylece asidik ortama kıyasla daha fazla bir beyazlatma sağlanmış olur (Gönder & Aykor, 2020). Karbamid peroksit ürünleri genellikle karbopol veya gliserin içerir. Karbopol, hidrojen peroksit salınımını yavaşlatır ve bu nedenle daha uzun bir süre boyunca etkilidir (Kwon & Wertz, 2015).

**Sodyum perborat** ($NaBO_3$), toz halinde bulunan beyaz, kokusuz, suda çözünebilen bir kimyasal bileşiktir. 1907'den beri özellikle yıkama tozlarında ve diğer deterjanlarda oksitleyici ve beyazlatıcı olarak kullanılmaktadır (Kwon & Wertz, 2015). Kuru olduğunda stabil olmasına rağmen

(Kwon & Wertz, 2015) suda çözündüğünde sodyum metaborat ve HP'e parçalanır (Gönder & Aykor, 2020). Monohidrat, trihidrat ve tetrahidrat formları bulunmaktadır ve bulunduğu form maddenin açığa çıkardığı serbest oksijen miktarını etkilemektedir. Hidrojen peroksit içermeyen beyazlatma ürünlerinde aktif bileşen olarak sodyum perborat kullanılır (Gönder & Aykor, 2020). Sodyum perborat, oksijen içeriği bakımından farklılık gösteren ve dolayısıyla farklı beyazlatma etkinliğine sahip çeşitli formlarda (monohidrat, trihidrat ve tetrahidrat) bulunmaktadır. Sodyum perborat ve damıtılmış su (2 g / 1 mL) karışımı, % 16,3 hidrojen peroksitinkine eşdeğer bir etkinin olduğu belirtilmiştir (Kwon & Wertz, 2015). Sodyum perborat distile su ya da %3-30 arasında değişen konsantrasyonlarda hidrojen peroksit ile karıştırılarak beyazlatma işleminde kullanılmaktadır (Gönder & Aykor, 2020).

**Klor dioksit** ($ClO_2$), güçlü ve faydalı bir oksitleyici ajandır ve su arıtmada ve beyazlatmada yaygın olarak kullanılır (Kwon & Wertz, 2015). Güvenlik endişelerine rağmen, in vitro bir çalışma, %0,07 klor dioksitin dişleri %35 hidrojen peroksitten daha hızlı bir oranda etkili bir şekilde beyazlattığını göstermiştir (Ablal ve ark., 2013).

| Beyazlatıcı ajan | Kimyasal formül | Molar kütle | Yüzde aralığı | Aksiyon modu | Serbest radikal |
|---|---|---|---|---|---|
| Hidrojen peroksit | $H_2O_2$ | 34.01 g / mol | 5–40 | Oksidasyon | $\cdot OH$, $\cdot OOH^-$, $O\cdot_2^-$ |
| Karbamid peroksit | $CH_6N_2O_3$ | 94.07 g / mol | 10–35 | Oksidasyon | $\cdot OH$, $\cdot OOH^-$, $O\cdot_2^-$ |
| Sodyum perborat | $NaBO_3$ | 99,82 g / mol | NA | Oksidasyon | $\cdot OH$, $\cdot OOH^-$, $O\cdot_2^-$ |
| Klor dioksit | $ClO_2$ | 67,45 g / mol | 0.07 | Oksidasyon | $ClO_2$ |

**Tablo 1:** *Beyazlatma tedavilerinde kullanılan ajanlar (Kwon & Wertz, 2015)*

## 4.BEYAZLATMA AJANLARININ İÇERİKLERİ

Mevcut beyazlatma ajanları hem aktif hem de inaktif bileşenler içerir. Aktif bileşenler, hidrojen peroksit veya karbamid peroksit bileşiklerini içerir. Bununla birlikte, kıvam arttırıcı maddeler, taşıyıcı, yüzey aktif madde ve pigment dağıtıcı, koruyucu ve tatlandırıcı gibi bileşenler yer alabilir (Alqahtani, 2014).

**Üre:** İnsan vücudunda doğal olarak bulunur ve tükürük bezleri tarafından üretilir. Tükürükte ve dişeti oluğu sıvısında bulunur. Üre, hidrojen peroksiti stabilize eder ve solüsyon pH'sını arttırır. Antikaryojenik etkisi vardır. Ayrıca tükürük oluşumunu stimule eder ve yara iyileşmesi üzerine

olumlu etkileri vardır. Tüm bu özellikleri nedeniyle, beyazlatma ajanlarının içine üre ilave edilmektedir (Gönder & Aykor, 2020).

**Kıvam arttırıcı/Kalınlaştırıcı ajanlar:** Karbopol (karboksipolimetilen), ağartma malzemelerinde en yaygın olarak kullanılan kıvam arttırıcı ajandır. Konsantrasyonu genellikle %0,5 ile %1,5 arasındadır. Bu yüksek moleküler ağırlıklı poliakrilik asit polimer, iki ana avantaj sunar. Birincisi, beyazlatıcı malzemelerin viskozitesini arttırır. İkincisi, beyazlatma malzemesinin aktif oksijen salma süresini 4 kata kadar artırır (Alqahtani, 2014).

**Taşıyıcılar:** Gliserin ve propilen glikol, ticari ağartma maddelerinde en yaygın olarak kullanılan taşıyıcılardır (Alqahtani, 2014). Gliserin diş dokularına tutunmayı kolaylaştırır. (Toksoy Topçu ve ark., 2016). Taşıyıcılar nemi koruyabilir ve diğer bileşenlerin çözülmesine yardımcı olabilir (Alqahtani, 2014).

**Yüzey aktif madde ve pigment dağıtıcılar:** Yüzey aktif madde veya pigment dağıtıcı içeren jeller, bunları içermeyenlere göre daha etkili olabilir. Yüzey aktif madde, aktif ağartıcı terkip maddesinin yayılmasına izin veren bir yüzey ıslatma ajanı görevi görür. Ayrıca bir pigment dağıtıcı, pigmentleri süspansiyon halinde tutar (Alqahtani, 2014).

**Koruyucular:** Metil, propilparaben ve sodyum benzoat, koruyucu maddeler olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Ağartma maddelerinde bakteri üremesini engelleme özelliğine sahiptirler. Ek olarak, bu ajanlar demir, bakır ve magnezyum gibi geçiş metallerini serbest bırakarak hidrojen peroksitin parçalanmasını hızlandırabilir (Alqahtani, 2014). Beyazlatma ajanların içerisine hassasiyetin giderilmesi için potasyum nitrat, florür gibi maddeler eklenir. (Toksoy Topçu ve ark., 2016).

**Yüzey nemlendiriciler:** Beyazlatma ürünlerine eklenen yüzey nemlendiricileri, hidrojen peroksitin diş yüzeyine penetrasyonunu kolaylaştırarak ürünün beyazlatıcı etkisini arttırırlar (Gönder & Aykor, 2020).

**Tatlandırıcı/ Aroma veren maddeler:** Ağartma ürünlerinin tadı ve tüketicinin kabulünü iyileştirmek için kullanılan maddelerdir. Örnekler arasında nane, nane, keklik üzümü, anason ve sakarin gibi ürünler bulunur (Alqahtani, 2014).

## 5. DİŞ BEYAZLATMA TEKNİKLERİ

### 5.1. Vital diş beyazlatma yöntemleri

Vital diş beyazlatması, diş hekimliğinde yaygın bir beyazlatma prosedürüdür. Ofis tipi ya da ev tipi beyazlatma tekniklerinin kullanıldığı karbamid ve hidrojen peroksit içeren beyazlatma ajanları farklı tedavi süreleri sonrasında %100'e varan başarı oranlarına ulaşmıştır (Bernardon ve ark., 2015). Bu prosedürlerin genel olarak çeşitli endikasyonları ve kontraendikasyonları bulunmaktadır. Gıda alımına, yaşlılığa, florozise, tetrasikli-

ne bağlı olarak benzer nedenlerle oluşan renklenmeler endikasyon olarak kabul edilmektedir. Ancak hamilelerde, lezyonlu dişlerde, restorasyonları büyük olan ön dişlerde, estetik beklentisi yüksek olan hastalarda beyazlatma tedavisi önerilmemektedir. Eğer hastanın beyazlatma yapılması düşünülen dişinde çürük varsa, dişin çürüğü temizlenip, dolgu yapıldıktan sonra beyazlatma tedavisi uygulanıp, yaklaşık 2 hafta sonra ise hastanın restorasyonun yapılması önerilmektedir. Hassasiyeti olan hastalarda beyazlatma öncesi hassasiyet giderici ajanlar uygulanıp dişler beyazlatma tedavisine hazır hale getirilmelidir (Şeker & Sarı, 2019). Farklı beyazlatma ajanların etkinliğinin ev ve ofis beyazlatma tekniği ile uygulanmasıyla hastaların memnuniyetini sağlamada gereken tedavi süresini değerlendiren bir çalışmada; A2 ile A3.5 arasında bir başlangıç diş rengine sahip tüm hastalar, 4-6 beyazlatma seansından sonra A1-B1 rengine ulaşmış ve hastalar memnun kalmıştır. Bu çalışmada ofis ve evde beyazlatma tekniklerinde kullanılan beyazlatma ajanlarının hastanın istediği renginin oluştuğu gözlemlenmiştir. Katılımcıların A2'den A3.5'e kadar diş rengine sahip memnuniyetini sağlamak için tedavi süresi, evde veya ofiste beyazlatma tekniklerinde kullanılan beyazlatma ajanına bakılmaksızın 4-6 hafta arasında değiştiği bildirilmiştir (Bernardon ve ark., 2015).

Vital dişlerin beyazlatılmasında üç temel yaklaşım vardır: ofis tipi beyazlatma, ev tipi beyazlatma ve tezgah üstü (OTC) ürünlerle beyazlatma (Alqahtani, 2014).

#### 5.1.1. Ofis tipi beyazlatma

Ofis tipi beyazlatma tekniğinde yaklaşık olarak %35-40 oranında hidrojen peroksit genellikle bir ışık kaynağı ile kullanılmaktadır (Féliz-Matos ve ark., 2015). Bununla birlikte, genel endikasyonlara rağmen süre, işlemlerin sayısı ve kullanım yöntemleri her zaman üretici firmaların talimatlarına göre uygun olmalı ve jelin konsantrasyonuna bağlı olarak değişir (Tablo 2)(Kayalıdere & Dörter, 2020).

**Ofis tipi beyazlatmanın avantajları**

Aparey gerektirmemesi

Kısa zamanda iyi sonuç vermesi

Yan etkisinin az olması

Tek dişe uygulanabilmesi

Hasta kooperasyonuna ihtiyaç duyulmaması

**Ofis tipi beyazlatmanın dezavantajları**

Yüksek konsantrasyonlarda ajan kullanılması

Dişetinde irritasyona neden olması

Bazı vakalarda aşırı hassasiyet başlatabilmesi

Bazı jellerin aktivasyonu için pahalı yardımcı cihazlara ihtiyaç duyulması

Seans süresinin önceden bilinmemesi (Yılmaz Atalı ve ark., 2020)

| Ticari adı/Üretici Firma | Konsantrasyon | Kullanım şekli | Işık Aktivasyonu |
|---|---|---|---|
| Whiteness HP %35/ FGM, Joinville, SC, Brazil | %35 Hidrojen Peroksit | Her seansta 3x15 dk'lık uygulama | - |
| Opalescence Boost PF %40/ Ultradent, Inc., South Jordan, ABD | %40 Hidrojen Peroksit | Her seansta 2-3x20 dk'lık uygulama | - |
| Opalescence PF Quick/ Ultradent, Inc., South Jordan, ABD | %45 Karbamid Peroksit | Her seansta 30 dk'lık uygulama | - |
| Beyond Max/ Beyond Technology Corp., Stafford, TX, USA | %35 Hidrojen Peroksit | Her seansta 3x10 dk'lık uygulama | Gerekli |
| Philips Zoom/ Philips Zoom White Speed, Philips Oral Healthcare, Los Angeles, CA, USA | %25 Hidrojen Peroksit | Her seansta 3X15 dk'lık uygulama | Gerekli |
| Pola Office+ SDI, Victoria, Australia | %37,5 Hidrojen Peroksit | Her seansta 3-4x8 dk'lık uygulama | - |

**Tablo 2:***Piyasada bulunan ofis tipi beyazlatma ürünleri (Kayalıdere & Dörter, 2020)*

#### 5.1.1.1. Power bleaching

Yüksek konsantrasyonlu beyazlatma ajanları ile hekim tarafından yapılan bu tedavide, başlangıç rengi kaydedilir. Yüksek konsantrasyonlu $H_2O_2$'nin irritasyonundan korunmak amacıyla gingival dokuların ve çevre oral dokuların dikkatlice korunması gerekmektedir. Bunun için kalın bir rubber dam veya ışıkla polimerize olabilen dişeti bariyerleri kullanılabilir. Daha sonra hekim, üreticinin talimatlarına uygun şekilde ve sürede beyazlatma ajanını uygular. Uygulama sonrasında ajan dikkatlice diş yüzeyinden uzaklaştırılır (Özduman ZC & Çelik, 2017).

#### 5.1.1.2. Işık aktivasyonlu beyazlatma ajanları

Ağartıcı jelin etkinleştirilmesi veya beyazlatıcı jelin hızlandırılması için kullanılan ışık kaynakları olarak diyot lazerler (830 ve 980 nm dalga boyuna sahip), metal halid ışığı (Philips Zoom vb), halojen lambalar, plazma ark lambası, Xe-halojen ışığı gibi farklı türleri vardır. Işıktaki enerji hidrojen peroksidi aktive ederek dekompanzasyona uğratır. Bu tepkimeyle hidroksil iyonu, peroksidil iyonu, oksijen iyonu, hidrojen iyonu ve su meydana gelir. Peroksidil iyonu ise, bu tepkimedeki en güçlü serbest radikaldir. Işık kullanımı ise bu tepkimede ekspoz zamanını etkilemeden peroksidil konsantrasyonunu arttırmaktadır (Şeker & Sarı, 2019). Düşük seviyeli lazer veya diyot lazer olarak tanımlandırılan lazerlerin etki mekanizmaları genellikle alüminyum, galyum ve indiyum ile ilişkili katı bir arsenat yarı iletken olarak foksiyon görür ve elektrik enerjisi lazer enerjisine dönüştürülür. Diyotların dalga boyu, sert dokular tarafından emildikleri ve ısı üretmedikleri sebebiyle doku tarafından iyi emilir, ayrıca lambanın boyutu ayarlanabilir ve düşük maliyet ile elde edilebilir. Bazı peroksitler kimya-

sal olarak aktive edildiklerinde daha hızlı yayılır (Torres ve ark., 2013). Ferrarazi ve ark., LED lambaların beyazlatma ajanını etkinleştirmek için etkili, güvenli ve ucuz olduğu sonucuna varırken (Ferrarazi ve ark., 2003), bir sıcaklık artışı çalışmasında Klaric, Zoom2 lambanın LED-405 lambaya kıyasla pulpada daha büyük sıcaklık artışları ürettiğini belirtti (Klaric ve ark., 2015). Dominguez ve ark., LED lambaların etkili olduğunu ve pulpada 5.5 dereceden (santigrat) fazla sıcaklık artışı üretmediğini belirtmişlerdir (Domínguezve ark., 2011). Baroudi ve Hassan, yaptıkları derlemenin sonucuna göre vital dişlerin ofis tipi beyazlatma tedavisinde, beyazlatma jelinin sürecini hızlandırmak ve daha iyi sonuçlar elde etmek amacıyla ışık aktivatör kaynaklarının kullanılmasıyla iyileşme göstermediğini belirtmiştir (Baroudi & Hassan, 2014). Hibrit LED/ lazer ile aktive edilen %6 hidojen peroksit ve %15 hidrojen peroksit ofis tipi beyazlatma uygulanmasının 6 aylık takibini sunan bir klinik araştırmada 2019'da yayınlanmış, 6 ay sonunda yapılan objektif renk ölçümlerinde her iki grupta da diş rengi açılmasının gerilediği, ancak %15 hidojen peroksitin renk stabilitesinin daha iyi olduğu gösterilmiştir (Ferraz ve ark., 2019).

Literatürde beyazlatma lazer LED'lerin daha elverişli olduğu, hidrojen peroksit molekülünü verimli bir şekilde uyaran yüksek enerjili fotonlarla mavi bir ışık yayarak termal yan etki oluşturmadığı avantaj olarak belirtilirken en büyük dezavantajının ise yüksek maliyet olduğu bildirilmiştir (Féliz-Matos ve ark., 2015). 2019 yılında yapılan bir sistematik derleme ve meta-analiz çalışması, ışık aktivasyonlu ve aktivasyonsuz beyazlatma ajanı uygulamasının, diş rengi değişiminde ve diş hassasiyeti insidansında bir fark olmadığını göstermiştir. Bu çalışmada LED/lazer ışık kaynağı kullanılmış ve araştırmacılar buldukları sonucun hibrid ışığın analjezik, anti-inflamatuar etkisi ile açıklamışlardır. Daha iyi bir estetik sonuç elde etmek için ışık kaynağı kullanımının zorunlu olmadığı sonucuna varmışlardır (SoutoMaior ve ark., 2019). Yine yapılan bir sistematik derleme bir meta analiz çalışmasında ışık türüne bakılmaksızın ışık kaynağı kullanımının düşük ve yüksek konsantrasyonlu jellerin beyazlatma etkinliğini arttırmadığı belirtilmiştir (Maran ve ark., 2019). Birçok çalışmada görülebilir ışığın hidrojen peroksitin etkinliğini arttırmadığı belirtilmiştir. Aksine yapılan bir in vitro çalışmada farklı dalga boylarındaki ışığın hidrojen peroksit ile uygulanan beyazlatmaya etkisini değerlendirmiş ve 256 nm dalga boyuna sahip ışığın 10 dk süre uygulandığında hematoporphyrin boyalı kağıtta en başarılı uygulama olduğu sonucuna varılmıştır (Luong ve ark., 2019).

Son yıllarda üreti firmalar, ışık kaynaklarının artık ofis içi diş beyazlatma tekniği için bir gelişme göstermediğine dair güçlü kanıtlar gösteren çeşitli çalışmalara dayanarak endikasyonları ve konsantrasyonları yeniden tanımlama ve yeniden tasarlama zorluğuyla karşı karşıya kalmaktadır (Féliz-Matos et al., 2015).

**Ofis tipi beyazlatma tekniğinin klinik uygulama basamakları**

Öncelikle hastaya yapılacak beyazlatma tedavisi hakkında bilgilendirme yapılmalı gerekirse onam formu alınmalıdır. Hastanın beklentileri hasta-hekim arasında görüş birliği ile sağlanmalıdır. Hastanın dişlerindeki varsa restorasyonların beyazlamayacağı hastaya anlatılmalı ve tedavi sonrası olası yan etkiler hastaya anlatılmalıdır. Hastanın genel sağlık durumu, ilaç kullanımı bakımından sorgulanmalı ve genel ağız içi klinik ve radyolojik muayenesi yapılarak dişlerin durumu değerlendirilmelidir. Sonrasında bir renk skalası yardımıyla mevcut diş rengi belirlenir ve dişlerin fotoğrafı çekilerek belirlenen renk kayıt altına alınmalıdır. Çünkü, fotoğrafın açısı, ortam ışığı, hastanın pozisyonu, flaş kullanılıp kullanılmamasına göre rengin belirlenmesinde sonuç etkilenebilir (Erdilek ve ark., 2020). Yüksek konsantrasyonlu beyazlatma ajanını uygulamadan önce yumuşak dokuların korunması gerekebilir (Şeker & Sarı, 2019). Bu amaçla yanak, dudak ekartörleri, ağız açıcılar, dil koruyucu, rulo pamuk, tükürük emici vb. kullanılabilir. Diş etlerinin zarar görmemesi için dişetlerine pasif olarak tutunan rezin materyali uygulanır. Uygulanacak olan diş eti koruyucusu 4-8 mm genişlikte, 1,5-2 mm kalınlıkta, dişin kole kısmına 0,5 mm taşacak şekilde yerleştirilir, hava boşluğu olmamalıdır. İnterdental papiller alanlar tamamen örtülenmelidir. Daha sonra ışık ile polimerize edilir (Erdilek ve ark., 2020). Ayrıca, rubber dam kullanılacaksa öncesinde beyazlatma yapılacak dişlerde komşu kenarlarda bulunan dişeti dokusuna kalın bir vazelin tabakası uygulanmalıdır. Vazelinin hidrofobik yapısı nedeniyle, beyazlatıcı jelin, dişeti dokusuyla temas etmesi önlenecektir (Loguercio ve ark., 2016). Beyazlatma ajan üretici firmanın talimatları doğrultusunda uygulanmalıdır. Dişlerin üzerine 0,5-1 mm kalınlık olacak şekilde sürülür ve üretici firmanın önerilerine göre beklenir. Bu sırada beyazlatıcı ajanın etkinliğini korumak için hassasça ovuşturulabilir. Profesyonel beyazlatma sistemlerinde ışık ile aktivasyon bulunmamakla birlikte bazı ofis tipi beyazlatmalarda üretici firmalar ışık ile aktivasyonu önerebilir. Beyazlatma işlemi tamamlanınca tercihen cerrahi aspirator ile beyazlatıcı ajan diş yüzeyinden uzaklaştırılır. Bu işlem sırasında beyazlatıcı ajanın çevre dokulara temas etmemesi için gazlı bez kullanılabilir. Beyazlatıcı ajan yüzeyden tamamen temizlenir ve sonrasında dişler yıkanır. Diş eti koruyucusu, bir el aletleri yardımıyla hafifçe çıkarılır. Ek olarak tercihen hassasiyet giderici bir ajan dişler üzerine uygulanabilir (Erdilek ve ark., 2020). Glutaraldehit ve HEMA içerikli hassasiyet giderici ajanların beyazlatma işlemine bağlı dişlerde oluşan hassasiyetin azaltılmasında etkili olduğu rapor edilmiştir (Mehta ve ark., 2013). Son olarak dişlerin rengi tekrar belirlenir ve tekrar fotoğraf alınır ve kaydedilir. Hastaya yapması ve yapmaması gerekenleri içeren bir bilgilendirme formu verilmelidir. Beyazlatma işlemi sonrası dişlerde hassasiyet meydana gelmemesi için seanslar arasında bir hafta olmalıdır. Bazen renklenmenin sebebine bağlı olarak tek seansta tatmin

edici sonuç elde edilebilir. Hastalar 1 hafta ve 1 ay sonunda ve bundan sonraki dönemlerde yılda en az bir kez diş hekimi ziyareti yapmalıdır. Bu randevularda, çevre dokuların kontrolü ve klinik ölçüm yapılır (Erdilek ve ark., 2020). Ek olarak beyazlatma sonrasında estetik açıdan sorun olan restorasyonların da değiştirilmesi önerilmektedir. Diş dokusunun rehidrate olması ve gerekli renk stabilitesine ulaşılması, beyazlatma işleminin tamamlanmasından yaklaşık 7-15 gün sonra ortaya çıkmaktadır (Briso ve ark. 2016). Bu sebeple yeni yapılacak olan restorasyonlar bu süreç dikkate alınarak yapılmalıdır (Erdilek ve ark., 2020).

Split-mouth kullanılarak yapılan bir klinik çalışmada %10 karbamid peroksit ile ev tipi beyazlatma ve %38 hidojen peroksit ile ofis tipi beyazlatma tekniklerinin 9 ay sonrasında renk kalıcılığı niteliklerini spektrofotometre kullanılarak araştırılmış ve her iki yöntemle de dişteki beyazlatmada anlamlı bir geri dönüş olmadığı görülmüştür (Giachetti ve ark., 2010). %6 hidojen peroksit ve %35 hidojen peroksit ile ofis tipi 2 uygulamanın hidojen peroksit konsantrasyonuna bağlı olarak farklı beyazlatma başarısı sağlanmıştır ve 9 ay sonraki objektif renk ölçümlerinde her iki grupta da renk değerlerinde anlamlı bir gerileme olduğu bildirilmiştir. Hastalar beyazlatma işleminden memnun kalmış ve bu, dokuz aylık süreçte estetik algı üzerinde olumlu bir etki ve olumlu bir psikososyal etki yaratmıştır (Fernández ve ark., 2017).

**Beyazlatma tedavisinde sırasında kullanılabilecek hassasiyet giderici ajanlar**

Dentin bonding ajanları, dentin hassasiyet giderici ajanları, hassasiyet giderici diş macunları, hassasiyet giderici patlar (flor, potasyum nitrat, amorf kalsiyum nitrat kombinasyonları) da ayrıca kullanılabilir (Yılmaz Atalı ve ark., 2020).

### 5.1.2. Ev tipi beyazlatma

Ev tipi beyazlatmalarda kullanılan beyazlatma ajanları ofis tipi beyazlatmada kullanılan beyazlatma ajanlara göre daha düşük konsantrasyonlardadır. Bu amaçla kullanılan beyazlatma ajanları sıklıkla karbamid peroksit (%10, %15, %16, %20, %22) ya da hidrojen peroksit (%3, %7,5, %9,5, %14) içerir. Ev tipi beyazlatmaları başlangıçtaki diş rengine bağlı olarak ve üretici firmaların talimatları doğrultusunda kullanılması önerilmektedir. Günlük kullanım süresi beyazlatma ajanının konsantrasyonuna göre değişiklik gösterebilmektedir (Gönder & Aykor, 2020). Tedavi planlaması sırasında açığa çıkmış kök yüzeyi varsa renk değişikliği oluşturmadığı göz önünde bulundurulmalıdır. İşlem süresince dişlerin optimum rengine ulaşması ve maksimum beyazlatma etkinliği kullanılan jelin konsanstrasyonu ve temas süresine bağlıdır (Barutçigil, 2020). Ev tipi beyazlatma tekniğinin florozis veya idiopatik mine hipoplazileri sonucu oluşmuş diş renk-

lenmelerinin tedavisinde etkinliği renklenmenin derecesine bağlı olarak değişir. Genellikle ev tipi beyazlatmanın minede kahverengi renklenmelerini giderdiği, ancak beyaz lezyonlarda çok başarılı olmadığı bildirilmiştir (Bodden & Haywood, 2003). Minedeki beyaz lezyonların yüzeysel (0,5 mm'den daha derin olmayan) olması durumunda ev tipi beyazlatma beyaz noktaları, onları kaldırmaya gerek kalmadan kamufle edebilir. Ancak daha derin beyaz lezyonlarda ev tipi beyazlatma tedavisi beyaz bölgeleri daha da belirgin hale getirir, bu gibi durumlarda rezin infiltrasyon tedavisi gibi diğer tedavi metotları önerilmektedir (Barutçigil, 2020).

**Ev tipi beyazlatmanın avantajları:** Elde edilen beyazlamanın uzun süreli korunabilir olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında, hasta için daha düşük maliyetli olması ve diş hekiminin hasta için ayırdığı sürenin nispeten az olması tercih edilmesinin sebeplerindendir (Barutçigil, 2020).

**Ev tipi beyazlatmanın, dezavantajları:** Ancak, ev tipi beyazlatma tekniğinin en büyük dezavantajı, optimum sonuç alabilmek için hasta uyumunun azami olması gereğidir. Bilindiği üzere diş hekimi günlük olarak tedavi sürecini takip edemez. Ev tipi beyazlatmanın, ofis tipi beyazlatma ile karşılaştırıldığında bir diğer dezavantajı ise tedavi süresinin uzun olmasıdır. Ancak tek bir seansta gerçekleştirilen ofis tip beyazlatma işleminin de kendine özgü avantajlar ve dezavantajları göz önüne bulundurulmalıdır (Barutçigil, 2020).

Beyazlatma sistemlerin sınıflaması genellikle kullanılan ajanın tipi, konsantrasyonu, uygulama şekli ya da uygulama sıklığı gibi farklı şekillerde yapılmasına rağmen, temel olarak beyazlatma sistemleri ofis tipi (diş hekimi kontrolünde) ve evde uygulanan yöntemler olarak 2 temel gruba ayrılabilir (Barutçigil, 2020).

#### 5.1.2.1. Diş Hekimi Kontrolünde Yapılan Plakla Beyazlatma Yöntemleri

**a. Hızlı başlatıcılı plakla beyazlatma**

Diş hekimi kontrolünde olan ofis tipi beyazlatma işlemini takiben özel yapılmış bir plak ile evde uygulanan bu yöntemde, ofis beyazlatma işlemi hızlı bir başlangıç beyazlatma etkisi sağlarken, hasta tarafından %10-20'lik karbamid peroksit ile istenilen beyazlama elde edilinceye kadar uygulamaya devam edilir. Hızlı olarak başlatılan tekniğin amacı, ofis tipi beyazlatma ile hızlı bir beyzalatma elde etmek ve tek başına uygulanan ofis tipi beyazlatmaya göre daha estetik bir sonuca ulaşmak için evde uygulanan aşamada da renk stabilitesini arttırmaktır (Barutçigil, 2020). Ancak, klinik kanıtlar bu varsayımı desteklememektedir. Yapılan iki klinik çalışma, kombine ofis ve ev tipi beyazlatma tekniğinin sonuçlarının sadece evde kullanılan teknikle elde edilen sonuçlara benzer olduğunu bildirmiştir (Matis, 2002). Bu nedenle, bu tekniğin ofiste uygulanan adımı tedavi

sonucunu geliştirmez ve gereksiz sayılabilir. Bununla birlikte, beyazlatma etkisi anında görülebildiğinden, bu teknik bazı hastaları motive edebilir (Barutçigil, 2020).

**b. Bekleme salonu beyazlatması**

Diş hekimi kontrolünde uygulanan ve bekleme salonu beyazlatması olarak tanımlananan bu yöntemde, hastaya özel olarak hazırlanmış beyazlatma plağı ile yüksek konsantrasyonda olan genellikle %35'lik karbamid peroksit içeren bir ajan kullanılmaktadır. Hasta 30 dakika - 1 saat aralığında bir sürede diş hekimi kliniğinde beklerken bu plağı takarak tedavi gerçekleştirilir (Barutçigil, 2020).

**c. Ev tipi plakla beyazlatma**

Evde veya diş hekimi gözetiminde beyazlatma, temelde düşük konsantrasyonda bir beyazlatma ajanının (%3.5-6.5 hidrojen peroksite denk gelen %10-20 karbamid peroksit) kullanımını içerir. Genellikle % 10 karbamid peroksitin günde 8 saat ve %15–20 karbamid peroksitin günde 3-4 saat kullanılması önerilmektedir (Alqahtani, 2014). Beyazlatma tedavisinin süreci hastanın alışkanlıklarına, yaşam tarzına ve tercihlerine göre şekillendirilebilir. Dişlerin rengine bağlı olarak 2 ila 6 hafta boyunca 30 dakika ila 2 saat arasında bir periyotta günde iki kez ya da tüm gece boyunca, plak ile birlikte jelin kullanması tavsiye edilir (Barutçigil, 2020) ve özel yapım bir taşıyıcı (gece koruyucu) yardımıyla dişlere uygulanır (Alqahtani, 2014). Ayrıca, her hasta için 2-6 haftalık süreç ideal ve yeterli olmayabilir. Günümüzde, yaşlanma ile veya kromojenik diyetle renk değiştiren dişler için optimum tedavi süresi, özellikle tedavi gece boyunca yapılırsa, 2 ila 4 haftadır, ama diş rengi grimsiyse veya dentinde bir tetrasiklin lekelenmesi varsa dişler bu sürelerde beyazlatma tedavisine cevap vermez (Barutçigil, 2020).

Beyazlatma plakları çeşitli kalınlıklarda olabilir. Diş sayısı ve diş sıkma alışkanlıklarına göre kalınlığı seçilir (Yılmaz Atalı ve ark., 2020).

**Rijit plak (0,5 mm)**

Tek diş için / Daha iyi örtüleme / Stabiliteye daha hassas / Daha irrite edici

**Yumuşak plak (0,9 mm)**

Tüm ark için / Örtülemesi daha iyi / Daha az irrite edici / Kullanımı daha kolay (Yılmaz Atalı ve ark., 2020).

Bununla birlikte, toplam tedavi süresini azaltmak için her iki çenede tedaviye aynı anda başlamak, interokluzal mesafenin miktarı sebebiyle, varsa TME bozukluğu semptomlarını şiddetlendirebilir. Bu sebeple tedaviye tek çene ile genellikle üst çene ile başlamak tavsiye edilir. %10'luk

karbamid peroksitin gece boyunca kullanılmasının, gün içerisinde birkaç saat kullanılmasına göre daha etkilidir ve daha uzun ömürlü bir tedavi elde edilebilir (Barutçigil, 2020). Ev tipi beyazlatma için ADA tarafından onaylanan karbamid peroksit konsantrasyonu %10'dur. Güncel klinik çalışmalar %10'luk karbamid peroksitin daha yüksek konsantrasyonlara göre hassasiyeti düşüren en etkili konsantrasyon olduğunu ortaya koymuştur. Son yıllarda yaygın olarak kullanılan düşük konsantrasyonlu ürünlerin yanında, %36'ya varan konsantrasyonlarda karbamid peroksit ve %6, %7,5, %9,5, %14 veya %15'e kadar yükselen konsantrasyonlarda hidrojen peroksit içeren ürünler sunulmuştur (Li, 2011).

Daha yüksek konsantrasyonda daha viskoz ürünlerle, daha düşük konsantrasyonda daha az viskoz ürünlere göre daha hızlı bir beyazlatma etkisi elde edilebildiği bununla birlikte diş hassasiyeti görülme riskinin arttığı göz önünde bulundurulmalıdır (Barutçigil, 2020). Ayrıca, yüksek konsantrasyonlarda karbamid peroksit kullanarak daha hızlı beyazlatma etkinliği sağlanmasına rağmen elde edilen sonuçların benzer oldukları gösterilmiştir (Matis ve ark., 2000).

**Ev tipi beyazlatma tekniğinin plak kullanılarak uygulama aşamaları**

İlk olarak hastanın anamnezi alınmalı ve hastanın klinik muayenesi yapılmalıdır. Dişlerde oluşan renk değişiminin sebebi belirlenmelidir. Standart aydınlatma altında bir renk skalası yardımıyla dişlerin rengi belirlenir ve ağız içi fotoğraflar alınmalıdır. Fotoğrafların alınması dişlerin rengini tedavi sonrası karşılaştırmalarda belgelemek ve hastanın kayıtlarına dahil etmek için son derece önemli bir aşamadır. Daha sonra hastaya tüm ilgili açıklamalar, seçenekler, sınırlamalar ve tedavi prognozu mutlaka açıklanmalı ve süreçle ilgili hastadan imzalı onam formu alınmalıdır. Porselen ve rezin esaslı kompozitler dahil mevcut anterior estetik restorasyonların, yüzeysel dış lekelerin giderilmesi dışında beyazlatma tedavisine cevap vermeyecekleri ve bu restorasyonların kabul edilebilir estetik bir sonuç elde etmek için beyazlatma tedavisi tamamlandıktan sonra değiştirilmesi gerekebileceği konusunda hasta bilgilendirilmelidir. Beyazlatma tedavisine karar verildikten sonra tedaviye başlamadan en az 7-10 gün önce bir oral hijyen tedavisi uygulayarak diş üzerindeki plakların uzaklaştırılması sağlanmalıdır. Hastaya uygulanacak beyazlatma ajanı ve beyazlatma tedavi prosedürüne karar verilir. Hastaya ait plağın hazırlanmasında uygun bir ölçü maddesi (genellikle aljinat) ile üst ve alt çenelerin ölçüleri alınmaktadır. Ölçü almadan önce ölçü içerisinde oluşabilecek hataları önlemek amacıyla ağızdaki tüm retansiyon bölgeleri geçici olarak kapatılır. Ardından tüm dişleri ve 1-2 cm yumuşak çevre dokuları içine alan net bir ölçü alınır ve alınan ölçüden bir alçı model hazırlanır. Alçı model okluzal düzlem yer paralel olacak şekilde trimlenir ve model üzerinde alçıdan kaynaklı hata-

lar ve keskin kenarlar düzenlenir. Opsiyonel olarak, model üzerinden beyazlatma jeli için rezervuar hazırlanabilir. Rezervuar hazırlamada akrilik, block-out rezin, akıcı kompozit gibi materyaller kullanılabilir. Genellikle tercih edilen block-out rezinin, ince bir tabaka (≅0,5 mm) şeklinde model üzerinde dişlerin labial yüzlerine yerleştirilmesi ve sonrasında polimerize edilmesiyle hazırlanan rezervuar, tüm labial yüzeyi kapsamamalıdır, gingival kontur ve proximal embraşurlardan 1'er mm uzakta, sınırları belirgin şekilde hazırlanmalıdır. Beyazlatma jelini muhafaza edebilmek için plak içerisinde rezervuar oluşturmak tartışmalı bir konudur. Rezervuarın varlığının beyazlatma sonucunu etkilemediği belirtilmiş olmasına rağmen, rezervuar, jel için bir alan sağlar ve böylece jelin tedavi süresince aşırı akışına ve taşmasına engel olur. Sonrasında alçı model bir vakum şekillendiricinin platformuna, yumuşak ve ince bir plak ile birlikte yerleştirilir. Isınmış plak vakum şekillendirici yardımıyla model üzerine adapte olur. Soğumasının ardından modelden ayrılan plağın fazlalıkları atnalı şeklinde kesilir ve dişeti ve yumuşak doku kenarları şekillendirilir. Dişeti formu 3 değişik şekilde hazırlanabilir (Barutçigil, 2020);

■ Düz kalıp: Plağın kenarları dişeti üzerine 2-3 mm uzayacak şekilde düz ve yumuşak bir hat olarak hazırlanır. Plağın bu şekilde hazırlaması kolaydır ve deformasyona karşı daha dayanıklı olması sağlanır. Ancak jelin taşması kolay, taşan jelin temizlenmesi zordur.

■ Scalloped (Deniz kabuğu şekli) kalıp: Labial ve lingual taraftan da dişeti sınırını takip edecek şekilde plak kenarları hazırlanabilir. Bu şekilde jelin dişeti üzerine taşma riski azaltılır ancak, plak deformasyona daha açık hale gelir.

■ Kombine kalıp: Plağın labial taraf dişeti kenarları scalloped şeklinde, lingual taraf kenarı ise düz şekilde hazırlanabilir. Bu şekilde hem jelin taşma riski hem de plağın deformasyon olasılığı azaltılmış olur (Barutçigil, 2020).

Plak uyumu, hastayı rahatsız edip etmemesi, plağın retansiyonu hekim tarafından hasta ağzında kontrol edilmelidir. Plak kenarları çok uzunsa veya dişeti içerisinde gömülü kalıyorsa düzeltilmelidir. Kenar şekillendirmeleri yapılıp, pürüzsüz hale getirildikten sonra plak, muhafaza kutusu ile teslim edilir (Barutçigil, 2020). Ardından hastaya taşıyıcıyı nasıl kullanacağı ve beyazlatma ajanını nasıl uygulayacağı konusunda bilgi verilir (Gönder & Aykor, 2020).

**Hasta Talimatları**

Hastaya beyazlatma jelini plak içerisine nasıl uygulayacağı, plağı nasıl ağzına yerleştireceği ve jel fazlalıklarını nasıl temizleyeceği anlatılmalıdır ve bu işlem örnek olarak yapılır. Dişlerin boyutuna göre miktarı değiştirmekle birlikte, rezervuarlar içerisine 2 ya da 3 damla beyazlatma jeli

damlatılır ve taşmamasına özen gösterilerek ağza yerleştirilir. Taşan jel, plak ağza yerleştirildikten sonra bir pamuk çubuk yardımıyla uzaklaştırılır. Tedavi planlamasına göre uygulama süresi bu sürede plağın ağızda tutması gerektiği belirtilir. Hastaya uygulama süresinin sonunda sonra plağı çıkarmasını, dişlerini su ile bolca çalkalaması ve fırça ile hafifçe temizlenmesi; plağı ise sonraki kullanım için yine bol su ve fırça ile yıkayıp temizledikten sonra ve kutusunda muhafaza etmesi gerektiği söylenir. Mümkünse ilk seansın klinik ortamında yapılması faydalı olacaktır. Bu şekilde hasta uygulama aşamalarını daha iyi kavrayacaktır. Ayrıca hasta gönderilemeden önce tedavi süresince karşılaşılabileceği yan etkiler halinde bilgi verilmelidir. Hastalar sıklıkla ev tipi beyazlatma sırasında ve sonrasında potansiyel olarak renklenmeye sebep olabilecek diyetten uzak durmaları gerekip gerekmediğini sorarlar (Barutçigil, 2020). Beyazlatma plakları ağızdayken yiyecek ve içecek tüketimi yapılmamalıdır. Bununla birlikte beyazlatma tedavisi sürecinde renkli ve asidik yiyecek ya da içeceklerden de uzak durulmalıdır (Yılmaz Atalı ve ark. 2020). Tedavinin ilk aşamasından 1-2 hafta sonra hasta tekrar çağırılmalıdır. Beyazlatma işleminin ilerleyişi kontrol edilir ve hastanın herhangi bir yan etkiye maruz kalıp kalmadığı belirlenir. Değerlendirme aşamasında, üst çenedeki beyazlık hasta için tatmin edici bir seviyede ise alt çene beyazlatmaya geçilebilir. Önceki seansta hazırlanmış olan alt plak ve yeterli miktardaki jel verilerek, hastanın motivasyonu arttırılarak bu aşama sonlandırılır. Beyazlatma işlemi optimum beyazlatma elde edilince ya da hasta sonuçtan memnun kalınca sonlandırılmalıdır. İşlem sonucu, başlangıç aşamasında alınan fotoğraflarla ve alt ve üst çene dişlerinin rengi birbiri ile karşılaştırılmalıdır. Her iki çenede yapılan tedavi arasında renk farkı olmamalıdır. Ortaya çıkan sonuçtan hasta memnun ise tedavi bitirilebilir (Barutçigil, 2020).

Literatürde Cortes ve ark., beyazlatma süreci tamamlandıktan sonra tüketilen kahve ve kırmızı şarabın mine üzerinde lekelenmelere sebep olabileceğini bildirilmişlerdir (Cortes ve ark., 2013). Matis ve ark., çay, şarap ve koyu meyvelerin beyazlatma işlemi sırasında beyazlatma üzerindeki etkilerini değerlendirerek "beyaz" bir diyetin gerekli olup olmadığını değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak bu ve bunun gibi diğer çalışmalarda, beyazlatma tedavisi sırasında renklenmeye sebep olabilecek ürünler içeren bir diyetten uzak durulmasına ihtiyaç olmadığı, "beyaz olmayan" bir diyetin beyazlatma tedavisinin etkinliğinde bir azalma ile anlamlı bir şekilde ilişkili olmadığı ve çok miktarda kahve/çay tüketenlerde beyazlatma ile diyet arasında zayıf bir pozitif ilişki olduğu sonucuna varılmıştır (Matis ve ark., 2015). Yapılan bir çalışmada, %10'luk karbamid peroksit ile 6 hafta boyunca beyazlatma tedavisi uygulanan hastaların 10 yıl sonunda %43'ünde kabul edilebilir bir renk dayanımı tespit edilmiştir (Ritter ve ark., 2002). Tüketilen besinlerin beyazlatma sonrası renk stabilitesini üzerine etkisini araştıran bir çalışma; %10 ve %16 karbamid peroksit kullanarak günde 2

saat ve 3 hafta süre ile ev tipi beyazlatma yapılan hastalarda 6 ay sonra renk ölçümleri yapmış ve dişlerde renklenmelere neden olabilecek yiyecek ve içeceklerin açılan rengin stabilitesini olumsuz etkilemediğini göstermiştir (Meireles ve ark., 2008). Yapılan klinik çalışmaların sonucunda ev tipi beyazlatma işleminin bireylerin yaklaşık %91'inde başarılı sonuçlar verdiği bildirilmiştir. Ofis tipi beyazlatma işlemi ile benzer endikasyonları bulunmaktadır ancak maliyetinin daha düşük olması ve yumuşak doku yaralanması ve duyarlılık gibi yan etkilerin daha az görülmesi nedeniyle daha avantajlı bir beyazlatma yöntemidir. En büyük dezavantajı ise hasta uyumu gerektirmesi ve diş hekiminin kontrolünün azalmasıdır (Gönder & Aykor, 2020).

#### 5.1.2.2. Tezgah üstü ürünler (Hekim kontrolü olmadan)

Tezgah üstü ürünlerin (OTC) popülaritesi son yıllarda artmıştır (Alqahtani, 2014). Diş hekimine danışılmadan ve kontrolü olmaksızın hastanın market ve eczanelerden satın alarak kullandığı ürünler kullanılarak yapılan beyazlatma teknikleridir (Yılmaz Atalı ve ark., 2020). Bu ürünler, düşük konsantrasyonda bir beyazlatma madde ajanından oluşur ve diş eti koruyucuları, şeritler veya boyayla sürülen ürün formatları aracılığıyla dişlere kendi kendine uygulanır. Beyazlatıcı diş macunları, ağız kaşıkları, beyazlatma şeritleri ve diş macunları olarak da mevcutturlar. 2 haftaya kadar günde iki kez uygulanmalıdır. OTC ürünleri, dental pazarda en hızlı büyüyen sektör olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, bu ağartma maddelerinin güvenliği oldukça şüpheli olabilir (Alqahtani, 2014). Hekim gözetimi olmadan hastaların kullanımına sunulan beyazlatma ürünleri: diş fırça ve macunları, gargaralar, diş ipleri, paint-on sistemler ve beyazlatma bantlarıdır (Kargı ve ark., 2020).

**a. Beyazlatıcı diş macunları**

Diş beyazlatma özelliklerine sahip olduğu iddia edilen diş macunları, OTC ürünlerinin %50'sinden fazlasını temsil eder ve nadiren karbamid veya hidrojen peroksit veya herhangi bir tür beyazlatıcı madde içerir. Leke çıkarma yetenekleri, yüzeysel dış lekeleri çıkaran, formülasyonlarındaki büyük miktarda aşındırıcı ile ilgilidir. Diş beyazlatıcı diş macunlarının aktif bileşenleri, biyolojik filmin organik moleküllerini parçalayan enzimleri içerir. Ek olarak, alümina, dikalsiyum fosfat dihidrat ve silika gibi aşındırıcılar da leke çıkarmayı desteklemek için formülasyonda mevcuttur. Bununla birlikte, diş macunu aşındırıcılığının, alttaki mine ve dentinin aşırı aşınmasını önlemek için hafifletilmesi gerekir. Genel olarak, beyazlatıcı diş macunları ile beyazlatmayan diş macunları karşılaştırıldığında sonuçlar, kullanımlarının dışsal diş lekelerini giderebileceğini ve / veya önleyebileceğini göstermiştir (Demarco ve ark., 2009).

Beyazlatıcı diş macunları dışsal diş lekelerini önleyebilse de, elde

edilen beyazlatma etkisi klinik olarak önemli görünmemektedir. Üç OTC ağartma ürününün (%1 hidrojen peroksit diş macunu, %18 karbamid peroksit boya jeli ve %5 karbamid peroksit kaşık sistemi) etkililiğini ve güvenliğini karşılaştıran bir çalışma, kaşık sistemi ile tedavi edilen grubun en büyük rengi deneyimlediğini göstermiştir. Gelişme. 14 günlük kullanımdan sonra, boya jeli ve diş macunu grupları, taban çizgisine göre önemli renk iyileştirmeleri sağlamadı. Ayrıca taşıyıcı ve diş macunu gruplarında diş hassasiyeti ve ağız içi tahriş en sık karşılaşılan güvenlik bulgularıydı (Gerlach ve ark., 2004).

Başka bir çalışma, boya jeli (%18 karbamid peroksit), bir beyazlatma şeridi (%6 hidrojen peroksit) ve beyazlatıcı bir diş macununun etkililiğini ve güvenliğini değerlendirdi. Yazarlar ayrıca, beyazlatıcı diş macunu ile tedavi edilen grup için başlangıç değerine kıyasla renk iyileştirmesinde önemli bir farklılık olmadığını gözlemlediler (Gerlach & Barker, 2003).

**b. Ağız Gargaraları**

Son zamanlarda piyasada beyazlatıcı ağız gargaraları ortaya çıktı ve üreticiler lekeleri önleyebilecekleri ve plak oluşumuyla mücadele edebileceklerinin reklamını yaptılar. Genel olarak, düşük bir hidrojen peroksit konsantrasyonu (%1.5) mevcuttur ve sodyum heksametafosfat, diş yüzeyini yeni lekelerden korumak için formülasyona dahil edilebilir. Bir çalışma, 1 hafta boyunca günde iki kez kullanılan beyazlatıcı ağız gargarasının (%2 hidrojen peroksit) ve beyazlatıcı şeritlerin (%10 hidrojen peroksit) etkinliğini ve güvenliğini değerlendirdi. Sonuçlar, her iki ürünün de iyi tolere edilmesine rağmen, beyazlatıcı şeritlerle tedavi edilen grubun, beyazlatıcı ağız gargarası grubuna göre önemli ölçüde daha fazla diş renginde iyileşme yaşadığını gösterdi (Gerlach & Barker, 2005). Bununla birlikte, peroksit içeren kendi kendine uygulanan beyazlatma ürünlerine, ağız tahrişine ve diş aşırı duyarlılığına neden olma potansiyeline sahip olduklarından dikkatli olmak gerekir (Demarco ve ark., 2009).

**c. Beyazlatıcı diş ipi ve diş fırçaları**

Son zamanlarda, ağız bakımı ürünleri üreticileri, beyazlatma özellikleri olduğu iddia edilen başka yöntemler geliştirdiler. Beyazlatıcı diş ipi, interproksimal ve sub-gingival alanlarda leke azaltmayı desteklemek için piyasaya sürülmüştür. Leke çıkarma özellikleri, interdental bölgede uygulama sırasında yüzeysel bir yüzey aşınmasını teşvik eden bileşimde silika varlığı ile ilişkilidir (Demarco ve ark., 2009).

Evde ağız hijyeni rutininde kullanılmanın yanı sıra, beyazlatma etkisini korumak veya beyazlatma tedavilerinden sonra dış lekeleri önlemek için manuel veya elektrikli diş fırçaları da kullanılabilir. Klinik bir çalışma, %15 karbamid peroksit ile evde beyazlatma tedavisinden sonra iki diş fırçasının (elektrikli veya manuel) beyazlatılmış dişlerin rengini koruma

kabiliyetini karşılaştırdı. 6 ay sonra, ağartma sonrası sonuçlar, elektrikli diş fırçası grubunun, beyazlatma etkisini, manuel diş fırçası grubuna göre daha iyi koruma yeteneği gösterdiğini gösterdi (Kugel ve ark., 2004).

**d. Sakızlar**

Sodyum heksametafosfatlı (% 4.0 - 7.5) sakız, dışsal diş lekesi oluşumunu önlediği iddia edilen evde kullanım için bir OTC ürünü olarak piyasaya sürüldü. Bir çalışma, heksametafosfat içeren bir sakızın, sakız içermeyen bir işleme kıyasla leke oluşumunu azalttığını gösterdi ( Porciani ve ark., 2006).

**e. Paint-on jeller**

Paint-on jelleri veya vernikler, diş yüzeyine bir aplikatör ile uygulanabilen ve mineye yapışan hidrojen veya karbamid peroksit kullanılan beyazlatma ürünleridir (Demarco ve ark., 2009). Bir çalışmada paint-on jel (%18 karbamid peroksit), beyazlatma şeridi (%6 hidrojen peroksit) ve bir plasebonun (florürlü diş macunu) etkinliğini karşılaştırdı. Şerit sisteminin paint-on jelden veya plasebodan önemli ölçüde daha fazla beyazlatma oluşturduğu bulunmuş ve paint-on jel ve plasebo grupları arasında önemli bir fark bulunmamıştır (Lo ve ark., 2007). Paint-on jellerin düşük beyazlatma etkisinin beyazlatma ajanının mine yüzeyi ile azalan temas süresine bağlı olabileceği belirtilmiştir. Başka bir çalışmada, bir kontrol grubu (yapay tükürük) ile dört paint-on jelinin (%10 karbamid peroksit, %19 sodyum perkarbonat, üre peroksit ve % 8,7 hidrojen peroksit) etkinliğini *in vitro olarak* karşılaştırmıştır. Vita Shade Guide sonuçları, hidrojen peroksit (5,50 ± 2,15) veya sodyum perkarbonat (5,60 ± 1,84) ile tedavi edilen grupların en büyük renk değişimini gösterdiği belirtilirken, karbamid peroksit (3,8 ± 1,8) ve üre (4,37 ± 1,89) uygulanan gruplarda önemli ölçüde renk açılması olmadığı bildirilmiştir (Kishta-Derani ve ark., 2007). Bununla birlikte, bu çalışmanın sonuçları kapsamında ağız ortamında paint-on beyazlatma ajanının seyreltme ve sürtme etkilerinin daha büyük ölçüde ortaya çıkabileceği de belirtilmiştir.

**f. Işıkla aktifleştirilen jel içeren OTC kaşıklar**

Son zamanlarda eczanelerde veya internette, bireyin kendisi tarafından alınan genellikle bir taşıyıcıdan oluşan yeni bir ürün tanıtılmıştır ve sonraki süreçte uygulanan jel kompakt bir LED ünitesi tarafından aktive edilebilmiştir. Üreticiler, beyazlatma etkisinin, bir taşıyıcı ile ev tipi beyazlatmaya benzer olduğunu iddia etmektedir, ancak bu, aktif bileşenin ne olduğunu açıklamamaktadır. Ek olarak, beyazlatma sürecini arttırmak veya hızlandırmak için ışık aktivasyonunun gerekli olmadığı da dikkat çekilmektedir. Ayrıca, adaptasyon sorunları olan bir taşıyıcı yumuşak dokularda hasara, oklüzal sorunlara ve / veya tedaviye zayıf bağlantılara neden olabilir (Demarcove ark., 2009).

**g. Beyazlatma şeritleri**

Bu ürünler taşıyıcı kullanımından kaçınmak amacıyla oluşturulmuştur. Beyazlatma ajanları içeren yapışkan şeritler ön dişlere yapıştırılır ve aktif bileşeni nispeten kısa sürelerde (5 - 60 dakika), günde bir veya iki kez serbest bırakırlar. Aktif bileşen, düşük konsantrasyonlarda (%5-14) hidrojen peroksittir (Demarco ve ark., 2009). Çalışmalar, beyazlatma şeritlerinin 28 gün kullanıldığında beyazlatma etkisinin 14 güne göre arttığını ve beyazlatma etkisinin 2 yıl korunabileceğini göstermiştir (Gerlach & Barker, 2004). Bir sistematik derlemede, beyazlatma şeritleri ile ADA tarafından önerilen beyazlatma protokolünün bir taşıyıcı %10 karbamid peroksit jeli ile karşılaştırıldığında, benzer bir ağartma etkinliği gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, diş hassasiyeti, taşıyıcılar kullanıldığında gözlemlenenden daha anlamlı bulunmuştur. Hidrojen peroksitlerin daha yüksek konsantrasyonlarına (%14) sahip şeritlerin,% 6 hidrojen peroksit içeren şeritlere kıyasla hem beyazlatma etkisini hem de yan etkileri artırdığı görülmüştür (Hasson ve ark., 2006). Yazarlar, OTC ürünlerinin etkinliği ve güvenliği hakkında bağımsız, uzun süreli klinik araştırmalara duyulan ihtiyacı vurgulamıştır. Yapılan bir literatür taramasında dayanarak, aşağıdaki sonuçlar çıkarılabilir: Beyazlatıcı diş macunları, beyazlatıcı diş ipi ve pro-beyazlatıcı diş fırçaları yüzeysel leke çıkarma maddeleridir ve kendi başlarına ağartma maddeleri olmadığı belirtilmiştir. Paint-on jeller ve ağız gargaraları daha düşük seviyelerde ağartma maddelerine sahiptir ve mevcut az sayıdaki klinik denemede gözlemlendiği gibi, klinik olarak anlamlı görünmeyen bir beyazlatma etkisi yaratabilir. Aynı çalışmada, beyazlatma şeritleri bir taşıyıcıda %10 karbamid peroksite benzer bir beyazlatma etkisi yaratıyor gibi görünmektedir, ancak incelenen klinik çalışmalar genellikle kısa vadeli değerlendirmelere dayanmaktadır ve üreticilerin mali yardımı ile olduğunu belirtimişlerdir. Ayrıca OTC ağartma ürünlerinin etkililiğini ve yan etkilerini değerlendirmek için bağımsız, uzun vadeli klinik araştırmalar yapılmalıdır (Demarco ve ark., 2009).

**5.2. Devital diş beyazlatma teknikleri**

Tedavi sırasında kullanılan restoratif materyaller ve simanlar sonucu meydana gelen renk değişimleri olabilir (Gönder & Aykor, 2020). Pulpal dokunun yaralanması ve endodontik tedavi sonrası renkleşmeler meydana gelebilir. Kök kanal dolgu materyali, kök kanal medikasyon ajanı ve pulpal doku artıkları bu tip renkleşmelerin nedenlerindendir. Tetrasiklinin medikasyon amacıyla kullanıldığı vakalarda, sodyum hipokloritle MTAD'ın etkileşmesi sonucu kırmızı-kahverengi renkleşmeler meydana gelir. Kanal içinde bu ürünün kalma süresine bağlı olarak renkleşme artar. Metalik iyonlarla yapılan lekeler ağartma işlemi ile çıkarılması güçtür (Özduman & Çelik, 2017). Renk uyumunun sağlanabilmesi amacıyla kron ile restore edilmektedir. Ancak devital beyazlatma işlemi çok daha konservatif bir

yöntemdir (Gönder & Aykor, 2020). Bu nedenle, ağartma işlemlerine başlamadan önce oda duvarlarını temizleme amacıyla frez kullanılarak renkleşmiş dentin uzaklaştırılabilir (Şeker & Sarı, 2019). Devital beyazlatmada kullanılan ajanlar: hidrojen peroksit, karbamid peroksit ve sodyum perborat'tır (Özduman & Çelik, 2017). Devital beyazlatma için farklı yöntemler uygulanmaktadır (Gönder & Aykor, 2020). Termokatalitik yöntem ile beyazlatma, ısı ve ışık kullanarak beyazlatma ajanın etkinliğini artırmaya dayanmaktadır. Genellikle %30-35'lik hidrojen peroksit gibi okside edici kimyasal ajan pulpa odasına yerleştirildikten sonra elektrikli ısı cihazları gibi ısı veren bir cihazla ışık ya da her ikisi birden uygulanır (Yaman & Tepe, 2020). Bu şekilde ısı ve ışık uygulaması ile hidrojen peroksitin beyazlatma etkisini artıran bir reaksiyon oluştuğu gözlenmiştir (Howell, 1980). Ancak bu yöntemin kök rezorpsiyonuna neden olduğu düşünülmekte ve önerilmemektedir (Gönder & Aykor, 2020). Walking-bleach yöntemi, hekim kontrolünde olan ve diğer tekniklerde olduğu gibi, başlangıç rengi değerlendirilmeli, fotoğraflanmalı ve kaydedilmelidir (Özduman & Çelik, 2017). Walking-bleach tekniğinde sodyum perborat, karbamid peroksit veya hidrojen peroksit kullanılabilir (Yaman and Tepe 2020). Walking-bleach tekniğinde, ilk olarak tüm pulpal boşluğun görülebilmesi için konservatif bir giriş kavitesi açılır. Kök kanal dolgu materyali periodontal bir sond ile kontrol edilerek klinik krona göre subgingival 2-3 mm kısalır (Yaman & Tepe, 2020). Kök kanalı dolgusu üzeri 2 mm kalınlığında polikarboksilat siman, cam iyonomer siman, rezin modifiye cam iyonomer siman gibi tıkayıcı bir bariyer kullanılarak (Özduman & Çelik, 2017) eyer şeklinde kapatılır (Yılmaz Atalı ve ark., 2020). Tıkayıcı bariyer gingival marjin hizasının insizalinde kalmamalıdır (Özduman & Çelik, 2017). Kavite temizlendikten sonra beyazlatma ajanı tüm koronal duvara temas edecek şekilde yerleştirilir. Beyazlatma ajanı üzerine pamuk pelet veya pelet haline getirilmiş teflon bant konulduktan sonra geçici dolgu materyali ile kavite kapatılır (Yaman ve Tepe 2020). Beyazlatma ajanı haftada bir değiştirilmelidir (Gönder & Aykor, 2020). Hasta tekrar çağırıldığında beyazlatma yeterliyse daimi dolgusu yapılabilir. Ancak beyazlatma yeterli değilse, beyazlatma ajanı tekrar kavite içine konulup geçici restorasyon tekrarlanır (Özduman & Çelik, 2017). Dişte beyazlama sağlandığında pulpa odası yıkanır ve steril salin solüsyonu ile toz kalsiyum hidroksit karıştırılarak hazırlanan pat yerleştirilir. Bu şekilde kök rezorpsiyonunun önlenmesi amaçlanmaktadır (Gönder & Aykor, 2020). Kalsiyum hidroksit ayrıca tamponlama kapasitesiyle kavitedeki düşük pH'yı arttırmaktadır (Yaman &Tepe 2020). Ardından geçici dolgu maddesi ile kapatılır. İki haftanın sonunda geçici dolgu maddesi uzaklaştırılır. Kalsiyum hidroksitin uzaklaştırılması amacıyla pulpa odası yıkanarak kurutulur ve dişin daimi restorasyonu yapılır (Gönder & Aykor, 2020). Beyazlatma ajanının dentin tübüllerine penetrasyonunu arttırmak için giriş kavitesinin asitlenmesi de önerilmiştir ancak; bu uygulamanın yüksek konsantrasyonlu beyazlat-

ma ajanı kullanımında sonuca katkı sağlamadığı belirtilmiştir (Casey ve ark., 1989). Yapılan bir çalışmaya göre %37'lik karbamid peroksit, dentin içerisine en iyi penetrasyonu gösterirken, %20'lik hidrojen peroksit veya %27'lik karbamid peroksit ile karıştırılmış sodyum perborat dentin içine derinlemesine nüfuz etmemektedir (Carrasco, Fröner, Corona, & Pécora, 2003). Ek olarak ikinci veya üçüncü seanslardan sonra dahi sonuç vermemiş vakalarda veya metalik renkleşmelerin olduğu vakalarda, uygulanabilecek bir yöntem de dentin tübüllerinden beyazlatıcı ajanın penetrasyonu arttırmak amacıyla çok ince bir tabaka renklenmiş dentinin çelik rond ile uzaklaştırılmasıdır (Özduman & Çelik, 2017). Yapılan bir çalışmada, renklenme gösteren devital dişte %35 hidojen peroksit ve %37 karbamid peroksit kullanılarak yapılan beyazlatma işlemlerinin sonrasında hastanın kendini psikososyal ve estetik açıdan nasıl algıladığı araştırılmıştır. Ağız Sağlığı Etki Profili (OHIP-14 ) ve dental estetiğin psikososyal etkisi anketlerindeki veriler bu hususlarda beyazlatma sonrası anlamlı bir yükselme olduğunu, kişinin dişlerinin estetiğini daha iyi algıladığını ve bunun da psikolojisini olumlu etkilediğini göstermiştir (Fernández ve ark., 2017) Devital power beyazlatma tekniği, hidrojen peroksit jel (%30-35) pulpa odasına yerleştirilir ışık ya da ısı ile aktive edilir ve sıcaklık genellikle beş dakika boyunca 50 ila 60°C arasında muhafaza edildikten sonra diş 5 dakika daha soğumaya bırakılır. Daha sonra jel çıkarılır, diş kurutulur ve daha sonraki tedaviye ihtiyaç olup olmadığını değerlendirmek için diş 2 hafta sonra gözden geçirilene kadar ziyaretler arasında walking beyazlatma tekniği kullanılır (Alqahtani, 2014). İç / dış beyazlatma tekniği (Inside-Outside), devital dişlerin internal beyazlatma tekniğinin ev tipi beyazlatma tekniğiyle kombinasyonudur. Ölçüsü alınan hastanın plakları hazırlanır ve devital beyazlatma istenen dişin giriş kavitesi genellikle rezin modifiye cam iyonomer ile korunup açık bırakılır. Daha sonra ev tipi beyazlatma prosedürleri uygulanır. Bu teknikte beyazlatma ajanı plağın içine düzgün doldurulmazsa etkinliği azalabilir. Uyumlu olmayan plak ile hastada temporomandibüler eklem sorunları, okluzal problemler, hatta ortodontik diş hareketleri meydana gelebilir. İç /dış beyazlatma tekniği, beyazlatılması zor dişlerin tedavisinde kullanılabilir (Yaman & Tepe, 2020).

**Devital beyazlatma uygulamasında dikkat edilmesi gereken hususlar:**

Kanal dolgu materyalinin üzerinin servikalde iyice örtülmesi

Çok kuvvetli beyazlatıcı ajanların kullanılmaması (örneğin %30 hidrojen peroksit)

Isı kullanımından kaçınılması

Koronal restorasyonun en iyi şekilde yapılması (Yılmaz Atalı ve ark. 2020).

## 6. MİKROABRAZYON ve MAKROABRAZYON YÖNTEMLERİ

Yüzeysel ve lokalize renkleşmelerin giderilmesinde mikro ve makro abrazyon yöntemleri kullanılmaktadır. Renklenen alan fiziksel olarak aşındırılır. Derin renkleşmeler ve defektlerde bu yöntemler yeterince başarılı olmamaktadır (Kargı ve ark., 2020).

**Mikroabrazyon**: İçsel ancak yüzeyel minede sınırlı renklenmelerin giderilmesinde etkili bir yöntemdir. Dişlerde genel bir beyazlatma ihtiyacındansa, belirgin sınırlı ve izole renk değişikliklerinin varlığında tercih edilmektedir. En sık endikasyonu dental florozisten kaynaklı yüzeyel mine kusurlarıdır. Florozisin şiddetine bağlı olarak mine yüzeyinde, beyaz opak alanlardan, pörözitelerin eşlik ettiği sarıdan koyu kahverengiye değişen renklenmeler gözlenir. Mikroabrazyon tekniği genellikle hafif ve orta şiddetli florozis ilk tedavi seçeneği olarak önerilmektedir. Lokalize mine hipoplazisi, mine yüzeyine derinlemesine nüfuz etmeyen çukurcuk tipte amelogenezis imperfekta vakaları, ortodontik braketlerin sökülmesinin ardından oluşabilen yüzey düzensizlikleri, tedavi sırasında braket ve bantlara komşu alanlarda yetersiz oral hijyene bağlı olarak gelişen beyaz dekalsifikasyon alanları ve mineralizasyondaki bir bozukluktan kaynaklı hipomineralize alanlar, mikroabrazyon tekniğinin diğer endikasyonlarını oluşturmaktadır. Metod dışsal lekeler, dentin kaynaklı renklenmeler (tetrasiklin dentinal renklenmesi, dentinogenezis imperfekta), derin mine hipoplazisi ve hipokalsifikasyon defektleri ve işlem boyunca yumuşak dokuların asit temasından korunmasının mümkün olmadığı vakalarda kontraendikedir (Gönülol & Misilli, 2020).

**Mikroabrazyon yönteminin uygulanması:** Tedavi öncesinde mine renklenmeleri veya defektleri klinisyen tarafından detaylı bir muayene edilmelidir. Hastaya tedavi hakkında ve prognozu ile ilgili bilgilendirme yapılmalıdır.Renklenmenin 0.2-0,3 mm'den daha derin olduğu ve bu nedenle mikroabrazyonun yetersiz kaldığı durumlarda dişin kompozit rezinler materyalleri ile restore edilmesi gerekebileceği anlatılmalıdır (Yılmaz Atalı ve ark., 2020). Hem tıbbi-yasal önlem hem de hasta ve ebeveynlerin eğitimi için tedavi öncesi fotoğraflama her zaman tavsiye edilir. Lokal anestezi, yalnızca rubber dam yerleştirilmesini kolaylaştırmak için, gerekirse kullanılır. İzolasyon için rubber dam veya metakrilat esaslı rezin bariyerlerin kullanılarak sağlanabilir. Hasta, klinisyen ve yardımcısı için koruyucu gözlük zorunludur. Tedaviden daha hızlı bir sonuç almak için, mikroabrazyon patının uygulanmasından önce yavaş hızda ince grenli, uca doğru incelen bir elmas frez ile etkilenmiş mine yüzeylerinden 5-10 saniye boyunca aşındırma yapılabilir. Ancak bu basamak zorunlu değildir. Mine yüzeyine yaklaşık 1 mm kalınlığında mikroabrazyon patı uygulanır. Sıçramayı önlemek ve daha agresif bir uygulama için mikroabrazyon işlemine

uygun kıl fırçalı lastik frezler, standart yavaş hızda bir döner aletle kullanılır. Patın orta düzeyde basınçla 60 saniye boyunca dişe uygulanmasının ardından, dişler suyla durulanır ve sonuçlar gözlenir. Uygulama sayısı minedeki renklenmenin şiddetine göre değişir. Dişlerin görünümü rehidrate iken değerlendirilmelidir. Makroabrazyon prosedürü (frez ile aşındırma) kullanıldığında, kalan lekelerin uzaklaştırılmasında pat uygulaması 2 veya 3 uygulamaya kadar indirgenebilir. İşlem esnasında minedeki doku kaybını minimal düzeyde tutmak için periyodik olarak insizal yüzeyden ayna yardımıyla labiopalatinal görünüm kontrol edilmelidir. Eğer diş yüzeyi düzleşmeye başlar hatta konkav hale gelirse, renkleşmiş lezyon mikroabrazyonla tamamen uzaklaştırılamayacak kadar derin demektir (Gönülol & Misilli, 2020). Daha sonra tedavi uygulanan bölgeye flor içeren bir cila patı topikal florür uygulaması yapılır (Yılmaz Atalı ve ark., 2020).

Mine dokusuna uygulanan mikroabrazyon, dişin yapısal bütünlüğü bakımından kompozit veya porselen restorasyonlara kıyasla daha konservatif bir yöntemdir. İçsel renklenmelere neden olan mine kusurlarının çoğu mikroabrazyonla uzaklaştırılabilecek kadar yüzeyeldir. Klinisyenin defektin ne kadar derine nüfuz ettiğinden emin olmadığı durumlarda, başlangıçta mikroabrazyon denemek zaman dışında bir kayba neden olmaz. Beyaz opak lezyonların tamamen uzaklaştırılması gerekmez. Kalan beyaz çizgi veya lekeler diş tamamen kuruduğunda ortaya çıkabilse de, diş yüzeyleri vücut sıcaklığındaki tükürük ile doyurulduğunda bu tür kusurlar çoğunlukla kamufle olur. Mikroabrazyonlu dişlerin görünümü, yüzey nemli iken değerlendirilmelidir. Mikroabrazyon sonrası "mine glaze etkisi" olarak adlandırılan, abrazyon/erozyon kombinasyonunun oluşturduğu parlak ve camsı bir mine yüzeyi elde edilir. Minenin frezler ve disklerle mekanik strippingi de yüzeyel defektleri kaldırabilir ancak "mine glaze etkisi" oluşturmaz ve kontrolsüzdür. Bununla birlikte mikroabrazyon öncesi makroabrazyon uygulanması, tedavinin tamamlanmasında zaman kazandırır. Mine mikroabrazyonu kahverengi lekeleri ve beyaz opak alanları kaldırarak bir dereceye kadar dişin görünümünü iyileştirmekte ancak daha iyi bir estetik sonuç için çoğu zaman ek bir ağartma tedavisine ihtiyaç duyulmaktadır (Gönülol & Misilli, 2020).

**Makroabrazyon:** Dişler üzerindeki lokalize ve yüzeyel renklenmelerin giderilmesi için uygulanabilecek bir diğer konservatif yaklaşım da makroabrazyondur. Makroabrazyonda öncelikle 12 bıçaklı kompozit bitirme frezleri ya da ince grenli elmas bitirme frezleri kullanılır. Uygulama esnasında dişte geri dönüşü olmayan hasara yol açmamak için işlem hava-su soğutması altında, hafif basınçta yapılmalıdır. 30 bıçaklı bitirme frezleri ve ekstra ince grenli elmas bitirme frezlerinin kullanımının ardından cila lastikleri ile işlem gerçekleştirilir (Yılmaz Atalı ve ark., 2020).

## 7. BEYAZLATMA TEDAVİSİNİN YAN ETKİLERİ

Beyazlatma için kontraendikasyon oluşturan başlıca durumlar; aşırı bulantı refleksi olan hastalar, dismorfofobisi ve obsesif kompülsif ruhsal bozukluğu olan hastalar, kserostomili bireyler, çürük ve periapikal lezyonu olan hastalar, hamilelik, ekspoze dentin, çatlak ve dentin hassasiyeti varlığı, gülme hattında geniş restorasyona ve kurona sahip bireyler, diş eti çekilmelerine ve açığa çıkmış kök yüzeylerine sahip hastalar olarak örnek verilebilir. Beyazlatma ile ilgili endişeler ve olası yan etkiler nedeniyle literatürde beyazlatma tedavisinin diş hekimi kontrolünde uygulanması gerektiği belirtilmektedir. Bu sayede beyazlatma etkinliğinin artırılabileceği ve potansiyel risklerinin ise azaltılabileceği vurgulanmaktadır. Beyazlatma tedavisinde hedeflenen, olası yan etkilerin ortadan kaldırıldığı ve/veya en aza indirildiği, etkili ve uzun süreli bir beyazlatma sağlanmasıdır. Beyazlatma amacıyla kullanılan oksidan ajanların ve beyazlatma tedavisinin neden olabileceği başlıca riskler ve olası yan etkiler: Gingival irritasyonlar, hassasiyetler, diş sert dokularında değişim ve pulpa hasarı, restoratif materyaller üzerine etkiler, kompozit rezinlerin bağlanma dayanımı üzerine etkileri, rezorpsiyonlar, sistemik etkiler, alerjik ve toksik reaksiyonlar, ışık kaynaklarının olumsuz etkisi olarak özetlenebilir (Atalayın Özkaya & Türkün, 2020). Literatürde ışık kaynağı kullanımı sonucu beyazlatmanın yan etkisi olarak yüksek şiddette hassasiyet görülebileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (Ontiveros & Paravina, 2009)(Alomari & El Daraa, 2010). Literatürde bu konuda çok farklı sonuçlar veren çalışmalar mevcuttur. Güncel sistematik derleme ve literatür meta analizlerinde ofis tipi beyazlatmada ışık kullanımının beyazlatmanın etkinliğine ve diş hassasiyetine olan etkisi değerlendirilmiştir. Bu meta analizlerde, yüksek konsantrasyonlarda hidrojen peroksid kullanımında (%25-35) ışık aktivasyonunun beyazlatma etkinliğine bir katkı sağlamazken; diş hassasiyetini arttırdığı ve potansiyel pulpa irritasyonuna neden olabileceği bulunmuştur (He ve ark., 2012). Ek olarak, beyazlatma tedavilerinde görülebilen muhtemel yan etkilerinin derecesi beyazlatma ajanının tip, konsantrasyon, uygulama şekli ve diş üzerindeki uygulama süresi gibi faktörlere göre değişkenlik gösterebilir (Atalayın Özkaya & Türkün, 2020).

## KAYNAKÇA


1. Ablal, M. A., Adeyemi, A. A., & Jarad, F. D. (2013). The whitening effect of chlorine dioxide--an in vitro study. *Journal of dentistry,* 41 Suppl 5, e76–e81.
2. Alomari, Q., & El Daraa, E. (2010). A randomized clinical trial of in-office dental bleaching with or without light activation. *The journal of contemporary dental practice,* 11(1), E017–E24.
3. Alqahtani M. Q. (2014). Tooth-bleaching procedures and their controversial effects: A literature review. The Saudi dental journal, 26(2), 33–46.
4. Atalayın Özkaya, Ç., & Türkün, L. Beyazlatma tedavisinin kontraendikasyonları ve yan etkileri. Dörter C, editör. Diş Beyazlatma. 1. Baskı. Ankara: *Türkiye Klinikleri;* 2020. p.72- 77.
5. Baroudi, K., & Hassan, N. A. (2014). The effect of light-activation sources on tooth bleaching. *Nigerian medical journal : journal of the Nigeria Medical Association*, *55*(5), 363–368.
6. Barutçigil, Ç. Ev tipi diş beyazlatma. Dörter C, editör. Diş Beyazlatma. 1. Baskı. Ankara: *Türkiye Klinikleri;* 2020. p.30-42.
7. Bernardon, J. K., Ferrari, P., Baratieri, L. N., & Rauber, G. B. (2015). Comparison of treatment time versus patient satisfaction in at-home and in-office tooth bleaching therapy. *The Journal of prosthetic dentistry*, *114*(6), 826–830.
8. Bodden, M. K., & Haywood, V. B. (2003). Treatment of endemic fluorosis and tetracycline staining with macroabrasion and nightguard vital bleaching: a case report. *Quintessence international (Berlin, Germany : 1985)*, *34*(2), 87–91.
9. Briso A. L. F., Rahal V., Gallinari M. O, Soares D. G., de Souza Costa C. A. Complications from the use of peroxides. ın: perdigão, j, Ed. Tooth whitening:An evidence-based perspective: Springer; 2016. p.45-79.
10. Çakır, N. N. Diş hekimliğinde Beyazlatma. Yoldaş O, editör. Güncel Restoratif Çalışmaları (pp. 79–86). Ankara: *Akademisyen Kitabevi*; 2019. p.79-86.
11. Camps, J., de Franceschi, H., Idir, F., Roland, C., & About, I. (2007). Time-course diffusion of hydrogen peroxide through human dentin: clinical significance for young tooth internal bleaching. *Journal of endodontics*, *33*(4), 455–459.
12. Carrasco, L. D., Fröner, I. C., Corona, S. A., & Pécora, J. D. (2003). Effect of internal bleaching agents on dentinal permeability of non-vital teeth: quantitative assessment. *Dental traumatology : official publication of International Association for Dental Traumatology*, *19*(2), 85–89.

13. Casey, L. J., Schindler, W. G., Murata, S. M., & Burgess, J. O. (1989). The use of dentinal etching with endodontic bleaching procedures. *Journal of endodontics*, *15*(11), 535–538.

14. Côrtes, G., Pini, N. P., Lima, D. A., Liporoni, P. C., Munin, E., Ambrosano, G. M., Aguiar, F. H., & Lovadino, J. R. (2013). Influence of coffee and red wine on tooth color during and after bleaching. *Acta odontologica Scandinavica*, *71*(6), 1475–1480.

15. Demarco, F. F., Meireles, S. S., & Masotti, A. S. (2009). Over-the-counter whitening agents: a concise review. *Brazilian oral research*, *23 Suppl 1*, 64–70.

16. Domínguez, A., García, J. A., Costela, A., & Gómez, C. (2011). Influence of the light source and bleaching gel on the efficacy of the tooth whitening process. *Photomedicine and laser surgery*, *29*(1), 53–59.

17. Erdilek, A. D., Birgül, B. K., Güray Efes, Ü.B. Beyazlatma işleminde basamak basamak uygulama. Dörter C, editör. Diş Beyazlatma. 1. Baskı. Ankara: *Türkiye Klinikleri*; 2020. p.22- 29.

18. Féliz-Matos, L., Hernández, L. M., & Abreu, N. (2015). Dental Bleaching Techniques; Hydrogen-carbamide Peroxides and Light Sources for Activation, an Update. Mini Review Article. *The open dentistry journal*, *8*, 264–268.

19. Fernández, E., Bersezio, C., Bottner, J., Avalos, F., Godoy, I., Inda, D., Vildósola, P., Saad, J., Oliveira, O. B., Jr, & Martín, J. (2017). Longevity, Esthetic Perception, and Psychosocial Impact of Teeth Bleaching by Low (6%) Hydrogen Peroxide Concentration for In-office Treatment: A Randomized Clinical Trial. *Operative dentistry*, *42*(1), 41–52.

20. Ferrarazi M., Huck C., Machado M. (2003). A vital tooth bleaching technique with a compound light system led. *Journal of oral laser applications, 3*(3), 167-172.

21. Ferreira, R. C., Moreira, A. N., & Magalhães, C. S. (2019). Longevity, effectiveness, safety, and impact on quality of life of low-concentration hydrogen peroxides in-office bleaching: a randomized clinical trial. *Clinical oral investigations*, *23*(5), 2061–2070.

22. Kugel, G., Aboushala, A., Sharma, S., Ferreira, S., & Anderson, C. (2004). Maintenance of whitening with a power toothbrush after bleaching treatment. *Compendium of continuing education in dentistry (Jamesburg, N.J. : 1995)*, *25*(2), 119–132.

23. Gerlach, R.W., Tucker, H.L., Anastasia, M.K., Barker, M.L. (2005). Clinical trial comparing 2 hydrogen peroxide tooth whitening systems: strips vs pre-rinse. *Compendium of continuing education in dentistry, 26*(12), 874-878.

24. Gerlach, R. W., & Barker, M. L. (2003). Randomized clinical trial comparing overnight use of two self-directed peroxide tooth whiteners. *American journal of dentistry*, *16 Spec No*, 17B–21B.

25. Gerlach, R. W., Barker, M. L., & Tucker, H. L. (2004). Clinical response of three whitening products having different peroxide delivery: comparison of tray, paint-on gel, and dentifrice. *The journal of clinical dentistry*, *15*(4), 112–117.

26. Giachetti, L., Bertini, F., Bambi, C., Nieri, M., & Scaminaci Russo, D. (2010). A randomized clinical trial comparing at-home and in-office tooth whitening techniques: A nine-month follow-up. *Journal of the American Dental Association (1939)*, *141*(11), 1357–1364.

27. Gönder, H.Y., & Aykor, A. A. Beyazlatma materyalleri ve endikasyonları Dörter C, editör. Diş Beyazlatma. 1. Baskı. Ankara: *Türkiye Klinikleri;* 2020. p.8-14.

28. Gönülol, N., & Misilli, T. (2020). Ağır renkleşmelerde beyazlatma teknikleri (mikroabrazyon tekniği). Dörter C, editör. Diş Beyazlatma. 1. Baskı. Ankara: *Türkiye Klinikleri;* 2020. p.43-8.

29. Eachempati, P., Kumbargere Nagraj, S., Kiran Kumar Krishanappa, S., Gupta, P., & Yaylali, I. E. (2018). Home-based chemically-induced whitening (bleaching) of teeth in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*, *12*(12), CD006202.

30. Haywood, V. B., & Heymann, H. O. (1989). Nightguard vital bleaching. *Quintessence international (Berlin, Germany : 1985)*, *20*(3), 173–176.

31. He, L. B., Shao, M. Y., Tan, K., Xu, X., & Li, J. Y. (2012). The effects of light on bleaching and tooth sensitivity during in-office vital bleaching: a systematic review and meta-analysis. *Journal of dentistry*, *40*(8), 644–653.

32. Hemmler, D., Roullier-Gall, C., Marshall, J.W. *et al.* Insights into the chemistry of non-enzymatic browning reactions in different ribose-amino acid model systems. *Sci Rep* 8**,** 16879 (2018).

33. Howell, R. A. (1980). Bleaching discoloured root-filled teeth. *British dental journal*, *148*(6), 159–162.

34. Kargı, S., Sancak, E., & Özel, H. Renkleşmelerin kombine tedavi teknikleri. Dörter C, editör. Diş Beyazlatma. 1. Baskı. Ankara: *Türkiye klinikleri;* 2020. p.56-65.

35. Kashima-Tanaka, M., Tsujimoto, Y., Kawamoto, K., Senda, N., Ito, K., & Yamazaki, M. (2003). Generation of free radicals and/or active oxygen by light or laser irradiation of hydrogen peroxide or sodium hypochlorite. *Journal of endodontics*, *29*(2), 141–143.

36. Kayalıdere, E. E., & Dörter, C. Ofis tipi diş beyazlatma ın-office dental bleaching. ofis tipi diş beyazlatma. Dörter C, Editör. Diş Beyazlatma. 1. Baskı. Ankara: *Türkiye klinikleri;* 2020. p.15-21.

37. Kishta-Derani, M., Neiva, G., Yaman, P., & Dennison, J. (2007). In vitro evaluation of tooth-color change using four paint-on tooth whiteners. *Operative dentistry*, *32*(4), 394–398.

38. Klaric, E., Rakic, M., Sever, I., & Tarle, Z. (2015). Temperature rise during experimental light-activated bleaching. *Lasers in medical science*, *30*(2), 567–576.

39. Kwon, S. R., & Wertz, P. W. (2015). Review of the mechanism of tooth whitening. *Journal of esthetic and restorative dentistry*, *27*(5), 240–257.

40. Li Y. (2011). Safety controversies in tooth bleaching. *Dental clinics of North America*, *55*(2), 255–263.

41. Lo, E. C., Wong, A. H., & McGrath, C. (2007). A randomized controlled trial of home tooth-whitening products. *American journal of dentistry*, *20*(5), 315–318.

42. Loguercio A. D, martins L. m, da Silva L. m, Reis A. ın-office whitening. ın: perdigão, j, Ed. Tooth Whitening:An evidence-based perspective: Springer; 2016. p.145-67.

43. Luong, M. N., Otsuki, M., Shimada, Y., Ei, T. Z., Sumi, Y., & Tagami, J. (2019). Effect of lights with various wavelengths on bleaching by 30% hydrogen peroxide. *Lasers in medical science*, *34*(5), 901–906.

44. Maran, B. M., Ziegelmann, P. K., Burey, A., de Paris Matos, T., Loguercio, A. D., & Reis, A. (2019). Different light-activation systems associated with dental bleaching: a systematic review and a network meta-analysis. *Clinical oral investigations*, *23*(4), 1499–1512.

45. Matis, B. A., Mousa, H. N., Cochran, M. A., & Eckert, G. J. (2000). Clinical evaluation of bleaching agents of different concentrations. *Quintessence international (Berlin, Germany : 1985)*, *31*(5), 303–310.

46. Matis, B. A., Yousef, M., Cochran, M. A., & Eckert, G. J. (2002). Degradation of bleaching gels in vivo as a function of tray design and carbamide peroxide concentration. *Operative dentistry*, *27*(1), 12–18.

47. Matis, B. A., Wang, G., Matis, J. I., Cook, N. B., & Eckert, G. J. (2015). White diet: Is it necessary during tooth whitening? *Operative dentistry*, *40*(3), 235–240.

48. Mehta, D., Venkata, S., Naganath, M., LingaReddy, U., Ishihata, H., & Finger, W. J. (2013). Clinical trial of tooth desensitization prior to in-office bleaching. *European journal of oral sciences*, *121*(5), 477–481.

49. Meireles, S. S., Heckmann, S. S., Santos, I. S., Della Bona, A., & Demarco, F. F. (2008). A double blind randomized clinical trial of at-home tooth

bleaching using two carbamide peroxide concentrations: 6-month follow-up. *Journal of dentistry*, *36*(11), 878–884.

50. Ontiveros, J. C., & Paravina, R. D. (2009). Color change of vital teeth exposed to bleaching performed with and without supplementary light. *Journal of dentistry*, *37*(11), 840–847.

51. Özdemir, Z. M. Farklı beyazlatma uygulama sürelerinin diş rengi ve mineral değişimi üzerine etkisi. Uzmanlık tezi. Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Derya SÜRMELİOĞLU Gaziantep. 2020.

52. Özduman ZC, & Çelik, Ç. (2017). Diş renkleşmeleri ve beyazlatma tedavileri. *7tepeklinik*, *13*(1), 37–44.

53. Porciani, P. F., Grandini, S., Perra, C., & Grandini, R. (2006). Whitening effect by stain inhibition from a chewing gum with sodium hexametaphosphate in a controlled twelve-week single-blind trial. *The journal of clinical dentistry*, *17*(1), 14–16.

54. Ritter, A. V., Leonard, R. H., Jr, St Georges, A. J., Caplan, D. J., & Haywood, V. B. (2002). Safety and stability of nightguard vital bleaching: 9 to 12 years post-treatment. *Journal of esthetic and restorative dentistry : official publication of the American Academy of Esthetic Dentistry ... [et al.]*, *14*(5), 275–285.

55. Şeker, O., & Sarı, H. (2019). Colour And Bleaching In Aesthetic Dentistry. *Dental and medical journal - Review*, *1*(1), 1–20.

56. Sengez, G., & Dörter, C. Renkleşmeler ve beyazlatma mekanizması. Dörter C, editör. Diş Beyazlatma. 1. Baskı. Ankara: *Türkiye Klinikleri;* 2020. p.1-7.

57. SoutoMaior, J. R., de Moraes, S., Lemos, C., Vasconcelos, B., Montes, M., & Pellizzer, E. P. (2019). Effectiveness of Light Sources on In-Office Dental Bleaching: A Systematic Review and Meta-Analyses. *Operative dentistry*, *44*(3), E105–E117.

58. Toksoy Topçu, F., Alabaş, A., Aybala Oktay, E.. (2016). Vital dişlerde beyazlatma : Vital dişlerin ofis ve ev tipi beyazlatma tedavileri. *Gülhane tıp dergisi*, 58(3), 323–326.

59. Torres, C. R., Souza, C. S., Borges, A. B., Huhtala, M. F., & Caneppele, T. M. (2013). Influence of concentration and activation on hydrogen peroxide diffusion through dental tissues in vitro. *The scientific world journal*, 193241.

60. Yaman, B., & Tepe, H. (2020). Nonvital dişlerde intrakoronal beyazlatma. Dörter C, editör. Diş Beyazlatma. 1. Baskı. Ankara: *Türkiye Klinikleri;* 2020. p.49-55.

61. Yılmaz Atalı, P., Tarçın, B., Dokumacıgil, G., & Korkut, B. Diş Beyazlatma Teknikleri. Erdemir, U, editör, Restoratif Diş Tedavisi Akıl Notları. *Güneş Tıp Kitabevi*. Ankara: 2020. pp. 291–316).